

T. C.
Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı
Kefik Saydam Merkez Hıfzıssıhha
Enstitüsü

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

Cilt : XI — Sayı : 2
(1951)

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY
●
REVUE TURQUE D'HYGIENE ET DE BIOLOGIE EXPERIMENTALE
●
TÜRKISCHE ZEITSCHRIFT FÜR HYGIENE UND EXPERIMENTELLE BIOLOGIE

Vol. : XI — No : 2

Ankara, 1951

Published by
Publié par
Herausgegeben von

REFİK SAYDAM MERKEZ HIFZISSİHHA ENSTİTÜSÜ (Ankara)

tarafından neşredilir

İÇİNDEKİLER

1. Prof. Dr. Zühdi BERKE	
1950-51 İnfluenza epidemisi münasebetiyle influenza salgılarının ve virüsü üzerine umumî bir bakış. Dünya İnfluenza Teşkilâtı.	117
<i>Allgemeiner Überblick über Grippeepidemien und deren Erreger unmittelbar den letzten Ausbrüchen von 1950-51</i>	162
2. Dr. Feridun TIMUR	
53 tetanoz vakası üzerinde klinik bir inceleme.	164
<i>A clinical survey on 53 cases of tetanus</i>	171
3. Doçent Remziye HİSAR	
Parietaria Officinalis (Yamkan otu) üzerinde araştırmalar.	172
<i>Recherches sur la Parietaria Officinalis</i>	181
4. Dr. Kemâl ÖZSAN	
Mononükleoz enfeksiyözün Aureomycin ile tedavisi.	188
<i>Le traitement de la mononücléose infectieuse par l'Aureomycin</i>	195
5. Prof. Paul PULEWKA ve Dr. Dündar BERKAN	
Muht şubunetinin, farede Novokan ve Tutokan'ın tezatitil tesisi üzerindeki rolü hakkında tecrübeler.	202
<i>Versuche über den Wirkung der Tumorantagonisten auf die resarptin-Beständigkeit des Viruskanin und des Tutokans bei der Maus</i>	201
6. Dr. Aral GÜRSEL	
Şap hastalığı maddelerinin anadon çözümlerine ait tecrübeli araştırmalar. II.	209
<i>Recherches expérimentales sur le traitement de l'immunité anti-typhoïde de la mûse au pane. II</i>	213
7. Dr. Sadık GÖREN	
Tetanoz toksininde kobay ve fare (L.) türü üzerinde.	222
<i>Sur la dose d'épreuve chez l'espèce pour le cobaye et pour la souris de la toxine tétanique</i>	230
8. Dr. Sabahattin PAYZIN	
Ankara'da son günlerde görülen salmon virgün.	231
<i>Epidémie diarréale à Ankara</i>	233
9. Dr. Kemâl BERKTİN	
Tüberkülozda antimikrobik tedavinin bugünkü durumu.	234

10. Dr. Burhan SAY	
Tifo ve paratifoidin Chloromycetin ile tedavisi.	243
<i>The treatment of typhoid and paratyphoid fever with Chloromycetin.</i> ..	249
11. Dr. Azmi B. ARI	
Allerji hakkında bilinenlere genel bir bakış.	250
12. Dr. Nusret H. FIŞEK	
Kazein, kazein hidrolizati ve tripsinle hazmedilmiş kazeinin hazırlanması.	261
13. Dr. Tahsin BERKIN	
Kahın teamülleri.	265
14. Dr. Nusret H. FIŞEK	
Amnoplarm üretilmesi için krom-karbondioksit kavayozu usulü.	274
15. Dr. Nusret H. FIŞEK	
Yeni bir ezme aleti.	277
<i>A new type grinding apparatus.</i> ..	280
16. Dr. Nusret H. FIŞEK	
Gonokok ve menengokokların nişadala agar rasatı ile tecrit ve teşhisi.	281

1950/51 INFLUENZA EPİDEMİSİ MÜNASEBETİYLE INFLUENZA SALGINLARINA VE VİRÜSÜ ÜZERİNE UMUMİ BİR BAKIŞ DÜNYA INFLUENZA TEŞKİLATI

Prof. Dr. Zühdi BERKE
Enstitü Virus Servisi-Sofya

Influenza veya grip, gayri muntazam fasılalarla epidemî ve pandemi yapan ve bunlar arasında sporadik vak'alar halinde görülen ve bütün dünyaya yayılmış olan bir hastalıktır.

Bu hastalığa verilmiş olan Influenza tabiri İtalyanca Influence kelimesinden gelir. Astroloji menşeli olan bu kelime, önce yıldızlardan akan eter tabiatında olan, insanların iş ve hareketlerine tesir eden bir mayi için ve daha sonra yine yıldızlardan geldiği tasavvur edilen gizli bir kuvvet için kullanılmıştır. Daha 1379 senesinde bu kelimenin izine tesadüf edilir ve hastalığın zuhuru hakkında latince şu cümle (1) kullanılmıştır :

(ab occulta quadam coeli influentia).

On yedinci asırda seyreden şiddetli grip salgınlarında, yıldızların estarengiz tesirlerinin bu hastalığın sebebi olduğu devam edegeldiğinden hastalığa ilk defa doğruca influenza adı verilmiştir.

Grip ve gripe kelimeleri Anglo-saxon menşelidir, birden kuvvetli surette yakalamaktır.

La grippe tabiri de fransızca gripper=pençe ile yakalamak, agripper=yakalamak, kapmak mastarlarından gelir. Grip hastalığı umumiyetle ani ve şiddetli olarak başladığı ve musablarını çok sarstığı, harab ettiği için hastalığa bu ad verilmiştir. Influenza ve grip tabirleri en evvel 1742-43 senelerinde İngiltere ve Avrupanın öteki kısımlarında seyreden grip epidemisi esnasında yapılmış neşriyatta kullanılmıştır.

Türklerde ise, grip musab kıldığı şahısları son derece bitkin bir hale getirdiğinden 1889/90 pandemisinde Anadolu'ya (2) bu hastalığa (paçavra hastalığı) adı verilmiştir.

1918/19 grip pandemisinin İspanyadan başlayarak Avrupa ve Amerikaya ve bütün dünyaya yayıldığı kabul edilerek İspanyol nezlesi=Spanish Influenza, Spanische Krankheit, Spanische Grippe gibi adlar verilmiştir.

Hastalığın başka adları, Rhume Épidémique, Catarrhe Pulmonaire Épidémique; almanca Russische Krankheit, Grippe, Epidemische Influenza, Virus-Grippe; İngi-

İzce Spanish Influenza, Flu, Catarrhal fever, Epidemic Influenza, Acute Nasopharyngitis, Epidemic Catarrh dir: Türkçede (2) beyin humması, istilâ nezle, nezleli humma, zatül-kasabatı istilâi, nezle müstevliye gibi tabirler kullanılmıştır.

Grip dünyanın her yerinde görülen bir hastalıktır. hududu yoktur. Utodığı gibi bütün dünyaya sür'atle yayılır, yüzbinlerce, milyonlarca nüfusu perişan eder.

Epidemik Influenzaya umumiyetle soğuk mevsim hastalığı olduğu düşünölmüş ise de hastalık her mevsimde görülür. Bu hastalığa yalnız zayıflar, hastalar değil kavilerde musab olur. Çocuk, genç veya yaşlı, kâhîl, kadın veya erkek farkı gözetmez. Her yaş, cins ve renkte olanlar bu salgını ölümden kaçıp kurtulamaz. Her şahıs bu hastalığın acısını hafif veya ağır surette tatır.

Epidemik Influenza musab kıldığı şahıslarda muhtelif kudret ve ürele muafiyet bıraktığından grip epidemisinin seyrettiği bir müntika veya kü'ada evvelce gripe tutulmamış olanlar virüsü aldıkları zaman muhtelif şiddette bir grip intanı geçirirler.

Evvence grip geçirmiş olanlar ise virüsü almış olmalarına rağmen evvelki musabiyetin bıraktığı muafiyetin tesiriyle ya hastalanmazlar veya aşıkâr klinik arazlar görölmeksizin hastalığı geçirirler, yahut hastalık orta şiddette seyrederek, hastalığın adı nezle, adı soğuk algınlığı adı altında ne olduğu teşhis edilmmeden geçer.

Hakiki grip, epidemiler arasında sporadik vak'alar halinde görülür. Bu gibi vak'alar virusun insan vücudünde devamlı olarak yaşamasını temin eder. Bu sporadik vak'alar, yukarı teneffüs yollarının başka sebeplerden ileri gelen hastalıklarından klinik bakımdan tefriğe hemen imkân yoktur, ancak aşağıda zikredeceğim laboratuvar muayeneleriyle hakiki gripi teşhis etmek mümkün olur.

Bunlardan başka halk arasında olduğu kadar meslektaşlarımız arasında da "gripal infectio" tabiri de çok duyulur ve söylenir. Umumiyetle spordaki hakiki grip vak'aları ve yukarı teneffüs yollarının muhtelif sebeplerden ileri gelen nezlevi iltihabları için hep bu tabir kullanılır. Hastalık ancak şiddetli salgın halini aldığı zaman bunun hakiki İspanyol nezlesi olduğu anlaşılmış olur. Bu düşünceler sebebiyetle çok defa bir grip epidemisinin başlangıcı fark edilmez.

Influenza epidemilerinin ani ve şiddetli olarak başlaması, hastaların hastanede yatmadıkları, hemen daime evlerinde tedavi edilmeleri, her memlekette ibbarı mecburi tutulmamış bir hastalık olması gibi sebeplerden (*), hastalığın ilk 1-3 üçü günlerinde hasta bulup bunlardan usulü dairesinde virus üretmek pek mümkün olamıyor. Hastalardan virus üretmek veya serolojik muayeneler yapmak suretiyle gripin teşhisi en az iki haftalık bir zamana lüzum gösterir. Bundan başka hastalığın başında hastadan serolojik muayene için kan alınmış olsa bile, nekahat devresinde bulunan

(*). Umumi Influenzalıha başlangıcı en şiddetli ve çabuk istidomuş olan Almanya'da da grip intanı mecburi bir hastalık değildir. Bir çok hekim bilginler bu hastalığın intarı mecburi hastalıklar meşuresine alınmasını paşını teneffüs zümresine koymüştür.

aynı şahısı, ikinci serum numunesini almak için bulmak da kolay değildir. Öte taraftan hastalık çok bulgusuzdur. Çabuk ve kolay yayılır. Bu yüzden çok defa hastalık iyice yayıldığı zaman bir grip epidemisi karışında bulunulduğu anlaşıldı.

Epidemik Influenzanın geçmişi pandemilerinde meydana getirdiği büyük felâket yalnız nüfus kaybedişini ibaret değildi. Büyük bir kâsinin birden hastalanmaları ve ihtilal etmiş vak'alarını kısa sürmesine rağmen, sıfardan sonra kudretsizlikleri yüzünden iş yapmalarının muhtel surette düşmesinin verdiği ikincisi zararları. Harp eden bir Ordunun kudretini zayıfata, düşürmesi gibi şiddetli tahribatı da vardır.

Bu hastalığa bu korkunç tahribatını göz önünde tutan bütün mikrobiyologlar, bu konu üzerinde ciddi araştırmalar yapmak, Influenza epidemilerini mümkün olduğu kadar erken haber almak, haber vermek ve önleyici tedbirleri tavsiye ve tatbik etmek maksadıyla Uluslararası ayrı bir teşkilât kurulmasını lâzımına kanaat buluyorlardı. 1947 senesi Kopenhagta toplanmış olan beşinci Uluslararası Mikrobiyoloji kongresi bu tasavvuru tahakkuk ettirmeye muvafık olmuştur. Bu Kongrenin teklifi üzerine Dünya Sağlık Teşkilâtı tarafından kurulmuş olan "Dünya Influenza merkezi", ve buna bağlı müttek Influenza merkezleri ile bunların mesaisi ayrıca biraz aşağıda yazılmıştır.

Influenza tarihine bir göz atış :

Bu başlık altında grıpu çok uzun olan epidemiyoloji tarihinden bahsedecek değiliz. Yalnız, grip hastalığı veya grip olarak bildirilmiş olan hastalığın ne zamandan beri bilindiğini ve hakiki vesikalara dayanan ilk grip epidemisinin ne zaman görüldüğünü ve bundan sonra da grip pandemilerine temas ederek hastalığın yayılışına ait bir kısım numune vermek istiyorum.

Eski eserlerde milattan evvel Influenza olduğuna delâlet eden salgın hastalıklar hakkında yazılar bulunduğu ve milattan evvel 415. inci senesinde Sicilyada bulunmuş olan -Mons Ordularında böyle bir epidemiyün seyrettiği ve bunun tarihte ilk zikri geçen grip epidemisi olduğu bildirilmektedir. Bu epidemilerin Influenza epidemileri olduklarının en büyük delili olarak hastalığın ani başlaması ve çok çabuk seyretmesi ve çok geniş sahnelara yayılış gösterilmiştir.

Hirsch (3) 1173 senesinde İtalya ve Almanya'da görülmüş ve Britanya'ya kadar yayılmış olan hastalık salgınına vesika ve raporlara dayanan ilk grip epidemisi olarak göstermekte ve kabul etmektedir. Yine böyle bir salgın 1323 senesinde İtalya ve Fransada tekrar görülmüş ve yalnız İtalya'da 1328 senesinde seyretmiştir.

Hirsch'in bu teklifine mukabil bir çok bilgiler 1387 senesinde Ocak ve Şubat aylarında Almanya ve Fransada seyretmiş olan bir epidemiyi hakiki Influenza epidemisi olarak kabul etmektedirler. Bu epidemide bütün halk kitlesinin % 10 u hastalığa tutulmuş, hastalığın had arızaları 4-5 gün kadar devam etmiş, bilhassa yaşlı ve zayıf şahıslar musab olmuşlar ve çoğu ölmüşlerdir. Bundan sonra 1404, 1413, 14, 1-27 senelerinde Avrupanın muhtelif yerlerinde grip epidemileri görülmüştür.

Grip hastalığı ve epidemilerinin en evvel ne zaman bilindiğine dair olan bilgi bunlardır.

Influenza pandemilerine gelince :

İlk Influenza pandemisi 1510 senesinde görülmüştür. Salgın ani olarak zühur etmiş, Maltadan başlayarak Sicilyaya atlanmış, buralardan bir taraftan İspanyaya, öte taraftan İtalyaya, Alp'leri geçerek Macaristan, Almanya, Fransa ve Britanyaya yayılmıştır. Avrupada hemen hiç bir aile bu hastalığın pençesinden kendilerini kurtaramamışlardır.

Bu pandemide hastalığa ait arazaların humma, öksürük, ses kısıklığı, baş ağrısı, uykusuzluk, iştahsızlık, mide, bel ve bacaklarda şiddetli ağrılar olduğu ve ölüm vak'alarının da hafif olduğu bildirilmiştir.

1557 senesinde başlamış olan bir grip salgını Haziran ayında Sicilyada başlamış, Ağustos ayında İtalya, Dalmasya, İsviçre, Fransa, İngiltereye, Eylül ayında İspanyaya, Ekim ayında Hollandaya geçmek suretiyle bütün Avrupaya yayılmış ve oradan Amerikaya geçmiştir. Bu salgının başlangıç ayının Haziran olması ve gripin ilk defa Amerikaya geçtiğini göstermesi lakinundan önemlidir.

İkinci Influenza pandemisi 1580 senesinde vukua gelmiştir. Bu pandeminin başlangıç ve seyri hakkında verilmiş olan malumat bir birini tutmamaktadır. Bazı yazarlara göre hastalık Avrupaya ilkbaharda Asyadan ve bazı yazarlara göre de Afrikadan gelip yayıldığı bildirilmiştir.

Hastalık Maltadan Sicilya, İspanya, İtalya, Macaristan, Almanya, Baltık memleketleri, Fransa ve Britanyaya yayılmıştır. Bu pandeminin İngilterede Ağustos ayının ortasından Eylül sonuna kadar çok şiddetli seyrettiği, Ekim ve Kasım aylarında tekrar görüldüğü, mortalitenin az olduğu ve buna mukabil İspanyada ise mühim ölüm vak'aları olduğu zikredilmiştir. Bu fazla ölüm vak'alarını bazı yazarlar o zaman hastaların veridlerinden çok miktarda kan alınmasına bağlamışlardır.

Bu pandemide mühim olan bir nokta da ilk defa grip illetatlarından bahsedilmesidir. Bu salgında yalnız Romada 9000 kişinin öldüğü bildirilmiştir.

Bu pandemi başka yazarlara göre Fransada Mayıs ve Haziran aylarında, Napolide Ağustos ve Eylül aylarında, Almanyada Yaz ve Sonbaharda, Şilezyada Eylülde ve Saksonyada Ekim ayında seyrettiği bildirilmiştir.

Gripin epidemiyoloji tarihi incelenecek olursa hemen her kıt'ada yer yer bu hastalık salgınının muhtelif genişlikte hüküm sürmekte bulunduğu görülür. Bir muntakadan başlamış olan bir grip salgını, bir semte doğru yayılırken, başka bir muntakadan başka bir salgının yayılmakta olduğunu görmek pek nadir değildir. Başlangıç konusundan sarfı nazar edilirse 1580 senesinde bütün dünya üzerinden grip silindiri geçmiştir.

Grip epidemisi 1732 ve 1733 senelerinde pandemi karakteri göstermiş olduğu hem Amerika ve hemde Avrupadan bildirilmiş ise de bazı yazarlar tarafından Avrupa ve Asyadaki salgını Amerikadakinden tamamen ayrı ve mustakil olduğu ileri sürülmüştür.

Bu salgınlar arasında 1742 ve 1743 senelerinde İngiltere ve Avrupalıların öteki kısımlarında seyreden epidemî esnasında intişar eden yazılarda bu hastalık için ilk defa Influenza ve la grippe kelimeleri kullanılması bu epidemîye ayrı bir tarihi önem vermektedir.

1781-82 senelerinde de Influenza pandemisi görülmüştür. Bu defa hastalık 1781 senesinin sonbaharında Çin ve Hindistanda başlamıştır. Sibiryaya ve oradan Rusyaya ve 1782 senesinde St. Petersburg şehrine ve buradan Avrupalıların öteki kısımlarına yayıldı. Bu salgının Almanya'da Mart ayında, Danimarka ve İngiltere'de Nisan ayında Scotland'da Mayıs, Holanda, İrlanda, Fransa ve İtalya'da Haziran ayında, İspanya'da Ağustos ayında seyrettiği bildirilmiştir.

Bu salgın esnasında Avrupada bu hastalık için sayıli hayret sebepler gösterilmiş olmasa, o zamanın bilgilerini hastalık sebepleri hakkındaki düşüncelerini ifade bakımından önem taşır. Meselâ, Viyanadaki Consilium Medicum tarafından "grip salgınının küçük haşeretlerin yumurtlamasından, bundan başka havada yaşayan bazı tehlikeli haşeretlerin bozdukları havanın teneffüs edilmesinden meydana geldiği, ileri sürülmüştür.

1830 Pandemisi :

1830 Eylülünde Manila (Filipin adalarında) da bir grip epidemisi başlamış ve iki ayda Rusyaya varmış, beşinci ayda Almanyaya ve daha iki ay sonra Fransaya varmıştır. Bu salgın bir tarafta Borneo, Sumtra adalarına 4 ay içinde yayılmıştır. Bu pandeminin hususiyeti, hastalığın 14 yaşından aşağı çocuklarda ve 45 yaşından yukarı kâhiller arasında fazla musabiyet görülmesi ile yayılmıştır. Bu salgın muhtelif ara ile bütün Avrupada 1831 ve 1832 senelerinde devam etmiş ve Hindistanda 1834 senesinde görülmüştür.

1889 Pandemisi :

1889 ilk baharında Gronland'da ve Hudson körfezi etrafındaki muntkada grip epidemisi seyrediyordu. O senenin Mayıs ayında bu epidemî Asyaya geçmiş ve merkezi Asyada Buhara'ya varmış ve buralarda Ağustos ayına kadar devam etmiş, buradan Ekim ayında St. Petersburg şehrine kadar yayılmıştır. Avrupaya girmiş olan salgın o zamana kadar görülmemiş bir tarzda genişleyerek 1889 pandemisini meydana getirmiştir.

Bu grip salgını Kasım ayının ortalarında Rusyanın bütün Avrupadaki kısmını istila ettiği gibi, bütün Sibiryada da şiddetle seyrediyordu. St. Petersburg şehrinin nüfusunun o zaman dörtte üçünü teşkil eden 650,000 kişi gripe musab olmuştur.

1889 senesi Kasım ayının sonunda Berline ulaşılmış ve zehir nüfusunu üçte biri bu hastalığa yakalanmış. Aralık ayının ortalarında bütün Almanya'yı istila etmiş, bazı şehirlerde hastalığın şiddetli seyri nakil vasıtalarının işletilememesine sebep olmuş ve mektepler kapatılmıştır.

Grip salgını Viyanda aynı senenin Aralık ayının 11 inde, Belgradta 16 sında; Bükres ve Sofyada 24 inde görülmüştür. Brükselde 12 Aralıkta; Auvergne 16 sında görülmüş burada da mektepler, umumi mahaller kapatılmış idi. Kopenhagta Aralık ayının başında görülmüş ve bu ayın üçüncü haftasının sonunda bu şehirde 6000 kişi gripe yakalanmıştır.

Pariste Kasım ayının 17 sında hastalık görülmeye başlamış ve aynı ayın 26 sında epidemik bir hal almıştır. Pirene (Pyrene) lerde Malaga da Aralık ayının 12 sında ve Madrid şehirinde aynı ayın 15 ginde ve ay sonunda hemen umum İspanya vilayetlerine yayılmıştır. Lizbon şehrinde Aralık ayının üçüncü haftasında; İtalya'da 13 Aralıkta görülmüştür.

1889 senesi içinde Britanya grip epidemisinde pek müteessir olunmuş ve salgın ancak Aralık ayının sonlarına doğru başlamıştır.

Salgın Amerikada New York ve Boston civarında Aralık ayının ikinci haftasında görülmüş ve bu sahil muntikası ile Viyana, Belgrad, ve Kopenhag aynı zamanda intana uğramışlardır. Amerikaya bu salgının Almanya'dan vapur yolcuları vasıtasıyla intikal ettiği kabul edilmiştir.

Bu salgın Anadolu, İstanbul ve Atina'da 1890 senesinin Ocak ayında seyrettiği, aynı zamanda Fas, Meksika, Güney Amerika ve Avusturyada da salgın bulunduğu bildirilmiştir.

Bu pandemi esas yollardan ve bilhassa demir yollarının ve vapur seferleri intikametini takip etmiş, nakil vasıta ve sebekelerinin çokluğu nisbetinde fazla ve sür'atli yayılma göstermiştir. Hastalık Buharadan St. Petersburg'a ulaşmak için iki ay, buradan Berline ve Berlinden bütün başka Alman şehirlerine, Avusturya-Macaristan, Hollanda, Danimarka, İtalya'ya varmak için tahminen iki ay geçmiştir. İspanyaya varması da bir iki haftalık bir işi olmuştur. 1830 pandemisinin Moskovadan kuzey Amerikaya varması 11 ay sürmüş iken, 1889 pandemisi aynı mesafeyi üç ayda geçmiştir.

1889-90 pandemisinde büyük merkezlerden Pariste ölüm vak'aları en çok görülmüş, sonra sıra ile Berlin, New York ve Londra müteessir olmuştur.

Bu pandemiyi başlıca önemi, pek geniş yayılma tabiat ve hususiyeti göstermesinden başka, bir çok memleketlerde oldukça sâhil ölüm istatistiği elde edilebilmiş, hastalığın epidemiyolojisi, patolojisi ve hattâ etiyolojisi üzerinde ciddi çalışma ve araştırmalar yapılmış olmasındadır.

1918-19 Pandemisi :

Bu pandemiyi hangi kıt'adan başladığı hususu mntlak olarak tesbit edilmiş değildir. Muhtelif yazarlar grip epidemisinin Amerikada, bazıları Çinde ve Orta As-

yada bulunduğunu ve buralardan bütün dünyaya yayıldığını bildiriyorlar. Salgının İspanyada başlayarak bütün kıtaya ve oradan Amerika, Afrika ve Asyaya yayıldığı-
nın ileri sürülmüş olması o zaman bu hastalığa "İspanyol nezlesi" adının verilmesine
sebep olmuştur.

Bu pandemi hakkında da fazla bir şey yazmağa makalenin hududu müsait olma-
dığından ancak önemli bir kaç noktaya temas ediyorum. Grip pandemisinin 1918
senesinin Eylül ayının başında Amerikaya girmiş olduğu ve kısa zamanda yer yer
hayret edilecek derecede bir sür'atle yayıldığı bildirilmiştir. Buna mukabil Vaughan
(1) 1918 pandemisinin menşemin Birleşik Amerika olduğuna işaret etmiştir. Haki-
katen Amerikada 1917 senesinde grip epidemisi seyrediyordu ve Amerikan Ordusunun
verdiği senelik raporda 1917 senesi esnasında Ördüde 32248 İnfluenza musabı ve bun-
lar arasında 17 pneumonia ve 7 ölüm vak'ası bildiriliyordu.

1917 senesinin Aralık ayı içinde ve 1918 senesinin Ocak ayında California'da
bir askeri kampta İnfluenzanın sporadik olarak seyrettiği ve umumiyetle 537 grip
vak'ası bulunduğu bildirilmiş idi. Bu sporadik vak'alar Mart ayında epidemik şekle
geçmiş idi. Mart ayında bir çok askeri kamplarda hastalığın arttığı bildiriliyordu.
Washington şehrinde Ocak ayında 69, Şubatta 40, Martta 577 vak'a, Nisan ayında
sivil halk arasında da grip epidemisi başladığı ve Detroit'de Ford motor kumpanyasının
2000 işçisinin İnfluenzaya tutulduğu bildirilmişti. Nisan'da askeri kamplarda İnfluenza
kayıbolmuş, lakin sporadik vak'alar devam ediyordu. Bu epidemilerde umumî olarak
mortalite çok hafif idi.

Bu tarihlerde Çin, Orta Asya, Japonya, Hawaîi adaları ve Filipinlerde yer yer
grip epidemileri vardı. Epideminin harp senelerinde Amerikadan İspanyaya vapur
yolcularıyla gelmiş ve İspanyadan bütün Avrupaya yayılmış olması da mümkündür.
Vaughan (1) grip virusunun virülansının Avrupaya ve Avrupadan Amerikaya seyahat
suretiyle arttığı, 1918 senesinin tahminen Ağustos ayının sonlarında, virusun yüksek
virülanlı bir soyunun Avrupadan Amerikaya en evvel Boston limanına ve ihtimalki
şark sahilindeki başka limanlardan da girdiği ve buralardan bütün Amerikaya yayıl-
dığını zannediyor. Ağır seyreden 1918-19 pandemisinin Amerikada bu tarzda baş-
ladığı, vak'alar 5-10 raddelerinde iken en yüksek hadlere, 2000 adedine yükseldiği
görülmüştür. Bu pandemi Amerikada da 20-35 yaşlar arasındaki şahıslar daha fazla
musab olmuşlar ve ölüm vak'aları bunlar arasında daha fazla görülmüştür.

1918-19 pandemisi Avrupada, bu senenin ilkbaharında İspanyada başlamış
Nisan ayında Fransada önce askeri kıt'alar arasında görülmüştür. Bu pandemi ilk-
bahar ve yaz aylarında sür'atle Avrupanın her tarafına ve bütün dünyaya yayılmıştı.
Bu zamanda hastalık ihtimalki mevsim tesiri olarak fazla öldürücü değildi. Yaz niha-
yetinde gripe musabiyet birden azalmış, lakin Ekim ayında yine birden çoğalmış ve
bir kaç ay pek şiddetli bir şekilde seyretmiş, bundan sonra yine biraz hafiflemiş ise
de, 1919 ilkbaharında yine şiddetini artırmıştır. Üç şiddetli devre göstermek suretiyle
bütün dünyayı istila etmiş ve son iki dalgası pek çok insan kaybına sebep olmuş olan

bu salgıda, 1889-90 pandemısından ilaha ağır ve şiddetli felâket meydana getir-
miştir. Bu pandeminin sebep olduğu insan telefati 20 milyondan fazla olduğu tahmin
edilmektedir. Bunlardan 196000 ni Almanya ve 150000 ni Britanyaya aittir. Birle-
leşik Amerikada ise 450000 ve Hindistanda 6000000 dan fazla telefata sebep olmuştur.

Bütün bu epidemî ve pandemilerin başlangıcı ve seyirleri tetkik edilecek olursa
epidemilerin senenin her mevsiminde vukua geldiği pandemilerin ise kış aylarıyla daha
ziyade münasebette oldukları görülür. Almanya'da Avrupanın başka mntikalarından
daha çok grip epidemisi seyrettiği zörlüyor; bunun da hastalığın daha ciddi takip
edilmiş olmasından ileri geldiğine itihnal verilmektedir.

Ondördüncü asra kadar vukua gelmiş olan grip epidemileri :

Abbott 1889-90 epidemisi başlıklı yazısında, ondördüncü asra kadar vukua gel-
miş olan grip epidemilerini aşağıda aşağıdaki tabakularda (3) ifade etmiştir :

Yıla	Epidemî sayısı	Yalnız Avrupada
11	3	3
13	7	3
16	11	5
17	14	4
18	18	7
19	11	14

Yalnız Kuzey Amerikada vukua gelmiş olan epidemiler ise aşağıda yinede senel-
lerde vukua gelmiştir :

1557, 1580, 1647, 1732, 1737, 1760, 1780, 1789, 1803, 1824, 1830, 1836,
1823, 1850, 1860, 1863, 1873, 1874, 1879, 1889, 1891, 1896, 1916, ve 1918.

Bu epidemiler arasında geçen zaman 1557 den itibaren sıra ile 23, 67, 85, 5,
23, 20, 9, 16, 19, 6, 6, 7, 7, 10, 3, 10, 1, 5, 10, 2, 5, 20, 2.

1918 pandemısından sonra dünyanın her tarafında yet yet grip epidemileri gö-
rölmüş ve yalnız Amerikada 17 grip epidemisi vukua gelmiştir.

1580 senesinden itibaren görölmüş olan pandemiler :

1732, 1781, 1830, 1833, 1836, 1847, 1859 31, 1853, 1857 38, 1874 75, 1889-90,
1818/19 senelerindedir.

1580 pandemısından itibaren pandemiler arasında geçen zaman 2-152 senedir.
Alın pandemide ara 11 sene yahut daha azdır.

Influenza virüsü :

Epidemik Influenzanın 1889,92 senelerinde yaptığı pandemi esnasında bu has-
talık üzerinde geniş araştırmalar yapılmıştır. 1892 senesinde bir Alman bakteriyoloğu

(*) Bir tür influenza virüsü bakteriyolojik kantar araştırma sonucunda tespit edilmiştir.

Pfeiffer tarafından hastaların boğaz, burun ifrazatından üretilmiş olan bir küçük bakteri, epidemik Inflüenzanın sebebi olarak kabul edilmiş ve "Bacillus Inflüenza" adı verilmiştir. Bundan sonra her laboratuvarıda yapılmış olan araştırmalar bu mikro-bun (*Bacillus influenza*, *hemophilus influenza*, *Bacillus Pfeiffer*) influenza da olduğu kadar sıhhatta şahısların boğazlarında, kızamık ve yukarı teneffüs yollarının bütün iltihabi hastalıklarında da bulunduğunu göstermiş ve grip âmili olması red edilmiştir.

20 milyondan fazla insan ölümüne sebep olan 1918-1920 grip pandemisinde, yine bu konu üzerinde yeniden geniş araştırmalar yapılmış, bir çok bilginler epidemik influenza'nın sebebinin ne bir bakterium ve ne de bir protozoon olmadığı ve ancak süzülebilen bir virus olması, ihtimali üzerinde durmuşlardır.

En evvel Selter 1918 senesinde epidemik Inflüenzaya musab hastaların boğaz-burun ifrazatı ve yıkıntı sularını, bakteri geçirmeyen tüzgeçlerden süzmüş ve fitreyi gönüllü şahısların boğazına sürerek bu şahıslarda selim tabiatta grip husule getirmiştir. Bu tecrübe daha bir çok bilginler tarafından tekrarlanmış ve Selter'in buluşu tasdik edilmiştir. O senelerde virüsleri laboratuvarlarda saf halde üretime tekniği bilinmediğinden epidemik Inflüenzanın etiyojisi daha fazla aydınlatılamamıştır.

Wilson Smith, Andrewes ve Laidlow 1933 senesinde epidemik Inflüenzaya musab şahıslardan, hastalığın ilk günlerinde aldıkları boğaz-burun ifrazatını ve bu boğazların çalkantı sularının filtralarını gelinciklerin (*Putorius furo*) burunlarına damlatmak, teneffüs ettirmek suretiyle virüsü bu hayvanlara nakle muvaffak olmuşlar ve gelinciklerin Inflüenza virusuna karşı hassas olduğunu, gelincikler arasında hastalardan şahıslara temasla hastalığın intikal ettiğini ve bu hayvanlarda nümunevi Inflüenza inkişaf ettiğini ve teneffüs yolundan başka bir yoldan hastalığı nakletmek mümkün olmadığını meydana çıkarmışlardır.

Bu tarihe kadar epidemik Inflüenzanın sebebi henüz laboratuvarlarda üretilememiş ise de, virusa hassas bir tecrübe hayvanının bulunmuş olması, bu konu üzerinde mühim bir ilerleme sayılabilir.

Francis 1935-1938 senelerinde Puerto-Rico, Philadelphia, Alaska'daki grip epidemilerinde virüsü gelincik pasajlarıyla tecrit etmiş, bu suretle bundan evvel adları geçen bilginlerin buluşları tasdik edilmiştir. Aynı zamanda Francis grip virusunu farelere teneffüs yoluyla nakle muvaffak olmuştur. Francisin bu tecrübesinden sonra beyaz fındık farelerinin de grip üzerinde yapılacak laboratuvar araştırmalarında istifade edilmeğe başlanmıştır.

Epidemik Inflüenza virusu en evvel 1935 senesinde Burnet ve yine aynı sene Wilson Smith taraflarından ayrı ayrı olarak canlı tavuk rüseyminin korio-allantoik sırasında üretilmiştir. Tavuk rüseymi kültürü Inflüenza araştırmalarında olduğu kadar öteki virus hastalıkları üzerinde de geniş bir çalışma ve araştırma sahası meydana getirmiştir.

Adı geçen bilgiler bu hastalığın nakahat devresinde bulunanların serumlarında virüsü tadil eden hususi antikorları bulmaları, geçirilmiş hastalığın teşhisine ve üretilmiş virüsün idantifikasyonuna da imkân sağlamıştır.

1940 senesinde New-York da Francis ve bundan ayrı olarak Magill epidemik İnfluenzaya musab şahısların boğaz-burun yıkama sularının filtralarını gelinciklere tenefüs ettirerek ve rüseyimli yunurtalarda kültürünü yaparak tecrit ettikleri virüsün evvelce bulunmuş olan grip virüsünden imünolojik bakımdan tamamen ayrı olduğunu görmüşlerdir. Bu buluş, epidemik İnfluenzanın sebebinin yalnız bir virus nümunesinden ibaret olmadığını, bu hastalığın bir birlerinden imünolojik bakımdan tamamen ayrı iki virus tarafından husule geldiğini meydana koymuştur.

Bir çok araştırma laboratuvarlarında yapılmış olan incelemeler Francis ve Magill'in bulularını tasdik etmiş olduğundan, ilk üretilmiş olan virus nümunesine Type A ve sonradan bulunmuş olan ikinci virusada Type B adı verilmiştir. Bugün epidemik İnfluenzanın sebebi bu iki esas virus tipi (Type A ve Type B) dir.

Son epidemilerde profilaktik vaksınasyon neticeleri ve laboratuvar araştırmaları ile Type A nın antijeni bakımından ayrı bir varyanta İnfluenza virüsü Type A', yalıt İnfluenza virüsü Type A-prime adı verilmiştir. Bu konuya biraz sonra tekrar gelinecektir.

Epidemik İnfluenzanın cesameti Gradocol gusulardan geçirmek suretiyle (Elford, Tang ve Andreyes 1936) 90-100 milimikron ve ultracentrifugation tecrübeleriyle (Elford ve Andreyes 1936) hesap edilerek 67-99 milimikron kuturda olduğu öğretilmiştir.

Elektron mikroskopta (Shape 1945) İnfluenza A ve B tipleriyle domuz İnfluenzası virüsü basit muayenede vasatı olarak aynı cesamette görülmüşlerse de, dikkatli muayenelerde vasatı olarak A tipinin 101 milimikron ve B tipinin 123 milimikron ve domuz İnfluenza virüsünün de 96,5 milimikron kuturda oldukları anlaşılmıştır. Bu muayeneye göre B tipinin daha büyük olduğu görülmektedir.

İnfluenza virüsü tiplerinin şekil bakımından müdevver veya müdevvere yakın ve ortalama 100 milimikron kuturda parçacıklar (particles) den ibaret iselerde B tipinin biraz daha uzunca olduğu kabul edilmiş bulunmaktadır.

İnfluenza cüseymatı-iptidaiye (Elementary body, elementarkörperchen) si :

Grip virüsü ile tecrübevi intandan ölmüş farelerin akciğerlerinden yapılmış preparatlarda Giemsa ve Victoriablau boyalarıyla boyanabilen çok küçük cüseymat iptidaiye bulunduğu Tasurumi ve Ogasawara (1940) taraflarından bildirilmiştir. Bu nesiclerden yapılmış sürme preparatlarının kuvvetli mikroskoplarda muayenelerinde, bu cüseymat Giemsa ile boyanmış olanlarda purpura ve Herzberg usulü üzere boyanmış olanlarda ise mavî-menekşe renkte müdevver, tek veya diplocooccus şeklinde 0,2-0,3 mikron büyüklükte ve umumiyetle hücre dışıda görünürler. Bu cüseymatı ipti-

daiye, akciğer nescinde. afetin şiddetli bulunduğu nisbette çok görülmeleri sebebiyle grip virusuna bağlanmıştır.

Influenza virusunun bünyesi ve kimyevi terkibi :

Amnio-allantoik mayide bulunan Influenza virüsü, ultracentrifugation ile yüksek derecede tasfiye edilebilirse de yabancı maddelerden tamamiyle kurtarmak mümkün clamamıştır. Bu sebepten parçacıklardan (particles) ibaret olan virusun bünyesi doğru olarak bilinmemektedir.

İmkân nisbetinde tasfiye edilmiş olan preparatlarda virusun kimyevi analizi yapılmış ve protein (acide deoxyribonucleique ve acide ribonucleique) lipidier, hidrokarbonlar (glucosamine, galactose, ninnose) dan terekkülüp eden polysaccharide ve su (% 60) ihtiva ettiği bulunmuştur.

Grippotoxin :

Influenza viruslarının tip için hususi toksinleri vardır. Influenza virus numunelerinden birisi fare, sıcan, kobay, tavşan ve hamster gibi laboratuvar hayvanlarına dimağ içi, periton boşluğu veya verid içi yoluyla zerk edilirse, bu hayvanlarda zerk edilmiş olan virus konsantrasyonu ile mütenasip olmak üzere toksik tezahürat meydana gelir.

Influenza viruslarından A veya B tipi farelere periton boşluğu veya verid içi yoluyla zerk edilirse bu hayvanları 8-96 saatte öldürür. Ölen hayvanların otopsilerinde dalak ve karaciğerlerinde çok müteğir necrosis ve plevrada exudation görülür.

Virus numunesi laboratuvar hayvanlarını dimağına zerk edilirse hayvanlarda tonik ve klonik konvülsiyonlar meydana gelir ve hayvanlar tetani azarı içinde telef olurlar.

Influenza virus numunelerinin bu toksik tesirleri homolog tip serumlarıyla nötralize olur. heterolog tip serumunun tesiri görülmez. Meselâ anti-A serumu farelere deri altı veya periton boşluğu yoluyla zerk edildikten sonra Influenza virusunun A tipi verilirse toksik tesir meydana gelmez ; lâkin B tişane mahsus anti serum bu toksik tesirin meydana gelmesine mani olamaz.

Bu tecrübeler grippotoxin'in mevcudiyet ve hususiyetini vazih surette göstermektedir. Grippotoxin virus parçacıklarına (virus particles) birleşiktir, bu toksini virus parçacıklarından ayırmak henüz mümkün olmamıştır.

Grippotoxin'in tesiri, virusun tecrübe hayvan vücudünde üremesinden ileri gelen bir tesirden başkadır. Virusta bulunduğu düşünölen bu toksik tesir, virusun intan yapma kudretini tahrip eden fiziki ve kimyevi faktörlerden daha geç müteessir olduğu, sağukta tesirini bir kaç ay mubafaza ettiği görölmüştür.

Influenza virus tiplerinde varyasyon (variation) :

Influenzanın A virus tipi üzerinde yapılmış olan araştırmalar neticesi, bu virus tipinde bir çok variation'ların bulunduğunu bildirmiştir. Orijinal A virus tiplerinin karakterlerinde bir kez pasajdan sonra az çok değişiklik vukuca geldiği görülmüş, bu değişiklikler "O" phase" den "D" phase" a değişime adı verilmiştir (4). Bu iki safha arasında geçici geçiş safhaları da vardır. Bunların kaybol verilmesi ve sadece "O" ve "D" safhaları üzerinde durulmaktadır.

Influenzanın A virus tipi kendi orijinal şeklide "O phase", rüseyimci tavuk yumurtalarının amniyotik ve vitellus keselerine enfeksiyon edilirse kolay üretilir, allantoik mayye ekleildiği zaman kolay üretilir. Amniyotik mayye ekleildiği zaman bu mayyenin azalmasına ve kıvrım bazülmasına, rüseyimci yapılmazına sebep olmaz. Az miktarda mayye zerkedilirse 4 günde rüseyimi öldürmez.

Bu "O phase" virus soylu, insan, kobay, züvercin eritrositlerini tavuk eritrositlerinden daha yüksek ayarda çoğaltılabilmektedir.

"D phase" soylu allantoik mayyede amniyotik boşlukta olduğu kadar kolay üretilir. Bu safhadaki virus amniyotik boşluğa zerk edilirse bir kezden suyu azalır ve bulantıdır. Amniyotik soya rüseyimci yapabilir bazen suya bulunmaz.

Bu yoldan pasajlar tekrar edilirse, rüseyimci zerkim ikinci veya üçüncü güne kadar olur. Yumurtaya daha az alınmış olan "D" safhası soyları rüseyimci en az 5 gün kadar bırakabilir. Tavuk eritrositlerini insan, kobay ve züvercin eritrositleri derecesinde yahut daha yüksek ayarda çoğaltılabilmektedir.

1750 senesinde Van der Veen ve Müller (5) tarafından "Q phase" tanımlanmıştır. "Dünya Influenza Merkezi" nin bu seneye yapılmış araştırmalarında, son 1750-51 influenza epidemisini yapan A-prime virus soylunun 5 tipinin bu "Q phase" a benzediği öğrenilmiştir. A-prime virusu soylunun S ve L tipleri ile SL tipi, buraz esasında 1950-51 epidemisi kısmında yazılmıştır.

Influenza virusunun B tipinde "O" ve "D" safhaları gibi variationlar yoktur. Bu virus soylu da boğaz yıkama suyu, usulüne göre alındıktan sonra amniyotik keseye ekilirse çabuk üretilir. Bu yoldan bir kaç pasaj sonra allantoik kesede de kolay üretilir.

Influenza virusunun A tipinin rüseyimci geçişlerinde ve rüseyimci bazı değişiklikler husule getiren, geçimci ve lareye patojenite bakımından farklı gösteren muhtelif soyları görülmüştür.

Influenzanın A ve B tiplerinin muhtelif zamanlarda husule getirdikleri epidemilerde hastalardan üretilmiş olan viruslar üzerinde muhtelif hususlarda, muhtelif derecelerde variation görülmüştür. Lakin aynı senede ve aynı bölgede hüküm süren bir epidemide üretilmiş olan aynı virus ölmüşlerini bir birlerine çok yakın vasıfta oldukları görülmüştür. Son iki influenza epidemisinde muhtelif memleketlerde üretilmiş olan aynı virus tipine ait soylar arasında antijen bakımından ayrıldıkları görülmüştür.

Smith ve Andrewes (1938) muhtelif epidemilerden izole edilmiş Influenza virüsünün tip ve soyları üzerinde karşılıklı muafiyet reaksiyonlarına dayanarak yaptıkları araştırmalar ve incelemeler neticesi bu virüs soylarında başka 4 antijen komponenti (component antigenique) ayrılmışlardır. Bunların tam veya kısmen birlikte bulunmaları bir soyu birinden ötekine değıştirmektedir.

Laboratuvarlarda uzun zaman rüeyimli tavuk yumurtalarında passajlara devam etme, muhtelif tarzlarda ekimler, hararet ve sair üretme şartları ve muhtelif nevde laboratuvar hayvanlarında passajlar, virüs nevelerinin antijen karakteri üzerine az çok tesir eder, bu suretle bir virüs nevi içinde birbirinden az çok farklı soylar meydana gelmiş olur.

Muhtelif epidemilerde üretilmiş olan virüs tipleriyle laboratuvarlarda uzun zaman rüeyimli tavuk yumurtalarında üretilmiş olan aynı virüs tipleri arasında da az çok farklar görülebilir. Hakikaten 1946-47 senelerinin kış sonu ve ilkbaharında gripli hastalardan üretilmiş olan virüs soylarının antijen bakımından orijinal A (PR8) tipinden ayrıldıkları görülmüştür. Bu epidemi zamanında hastaların serumları, hastalardan yeni üretilmiş olan virüs nümuneleriyle kuvvetli reaksiyon verdikleri halde aynı serumlar homolog orijinal Influenza A (PR8) nümunesi ile daha hafif reaksiyon vermişlerdir. Bu netice virüsün aynı tipinin epidemilerde üretilmiş olanı ile, laboratuvarlarda uzun zaman rüeyimli tavuk yumurtalarında üretilmekte olan arasındaki farkı vucuh surette göstermektedir.

Influenzanın serolojik teşhisinde tatbik edilen testlerde (H. I. test, neutralisation, komplemanı tesbit teamülü) kullanılan antijenler umumiyetle virüs parçacıkları (particles) dir. Bu testler virüs tiplerine karşı hususidir. Komplemanı tesbit teamülünde kullanılan antijen içinde münhal antijen ve virüs parçacıkları (Particles) de vardır. Münhal antijen virüs parçacıklarından menşe almış ve ondan küçüktürler. Bu antijen daha ziyade soy hususiyeti gösterir. Münhal antijenin büyük kısmını virüs parçacıklarından ayırmak mümkündür.

Münhal antijen yalnız olarak virüsü nötralize eden antikorları ve inhibitör'leri ölçemez. Buna mukabil virüs parçacıkları hem komplemanı tesbit eder, hem nötralize eden antikorları ve hemde inhibitör'lere tesir eder. Bir serumun muayenesinde antijen olarak virüs parçacıkları kullanıldığı takdirde H. I. testi ile komplemanı tesbit teamülleri bir birlerine yakın neticeler gösterir. Influenza serumları üzerinde muhtelif testlerle çalışırken bu noktaları göz önünde tutmak icap eder.

Grip konusu üzerinde çok çalışılmış ve teknik hayli tekmennül ettirilmiştir. Laboratuvar tecrübelerinde başka başka antijenik faktörler bulunurken bir taraftan da son grip epidemilerinde yine antijen bakımından başka başka variantlar bulunmuştur. Bu muhtelif variant'ların tabiatı ne gibi sebepler altında husule geldiği henüz meçhuldür. Devamlı araştırmaların bu meçhulü de halledeceği şüphesizdir.

Influenza virus nümuneleri arasında interference hadisesi :

Influenza virusunun her iki serolojik tipi, virus fazla olmak üzere birlikte olarak canlı rüceymli tavuk yumurtalarına telhiz edildikten sonra interference hadisesi vukuu gelir, yani az olan virus nümunesi intan husule getiremez. Meselâ Influenzanın A tipi virusu ile intan vukuu geldikten sonra zerk edilen B tipi virus, rüceymli enfekte edemez, lâkin bu ikinci virus nümunesi çok yüksek miktarda zerk edildiği zaman intan vukuu gelebilir. Burada iki virus nümunesinden biriyle intan vukuu gelmesi, fazla virus miktarının yüksekliğine tabidir. Aynı tecrübe insan laboratuvar hayvanlarında da yapılsa aynı netice alınır.

Tavuk rüceyminde interference hadisesi, intan husule getirme kudretinde olmayan virusla da meydana gelebilir. Bu halde yüksek miktarda virus zerk etmek lâzımdır. Meselâ tavuk rüceymine fazla bir virus nümunesi zerk etmek suretiyle intan husule geldikten bir kaç saat sonra, intan yapma kudretinde olmayan virus nümunesinden yüksek miktarda zerk edilirse, ilk zerk edilmiş olan virusun üremesi durdurulabilir.

Interference hadisesini virus parçacıklarının (particles) kendileri yapar. Bu hadiseyi meydana getirmek için virus parçacıklarından başka bir madda elde edilememiştir.

Bir virus tipinin interference husule getirme kudreti bazıları antiserumla sınırlanabilir. Heterolog serum tesirsizdir. Virus tiplerinin kendisinde (particles) bulunan bu vasıf fizik amiller tesiriyle azalır ve nihayet kaybolur. Fizik amiller viruslarda bulunan mühtelif vasıflardan evvela intan husule getirme kudretini, bundan sonra hemaglutinin vasfını daha sonrada interference yapma kabiliyetini kaybeder.

Influenza epidemilerinde bir şahısta birden fazla virus bulunmaması yahut bir hastadan birden fazla virus tipi üretilmemesi interference hadisesiyle izah edilebilir.

Influenzada auto-interference hadisesi :

Influenza virusunun A ve B tipleri bulunan amnye-allantoik mezeler sulandırılması ve sulandırılmamış olarak seri halinde aynı aynı rüceymli tavuk yumurtalarına ekilince virus üremesi sulandırılmamış olanlarda durur. Sulandırılmış olanlarda virus ürer. Burada ekme mayîi içerisinde başka virus bulunmadığı halde üreme vukuu gelmemiştir. Bu hale "auto-interference" demir. Bu hadisede virus parçacıklarıyla rüceymin heriç hücreleri arasında karşılıklı reaksiyon husule gelir. Rüceym hücreleri virus parçacıklarıyla iğbaa uğrarlar. Hücreler virus parçacıklarıyla kemmi olarak iğbaa edildikten sonra serolojik nümune ne olursa olsun, aynı veya başka virus soylarıyla intan husule gelemir.

Virus kültürleri ile yeni mesgûl olanlarda bu auto-interference hadisesini göz önünde bulundurmaları lâzımdır.

Influenzada muafiyet :

Influenza intanı geçirmiş olan insanlarda ve tecrübevi intandan kurtulmuş olan laboratuvar hayvanlarında, bu intanı husule getirmiş olan virus tipine karşı virulicide antikor teşekkül eder. Bu antikorlar şahsı muayyen bir zaman için yani virus tipinin ikinci bir intanından korur, lakin başka virus tipine karşı korumaz. Şahıslarda Influenza intanından sonra teşekkül etmiş olan bu muafiyet tamamen tipe mahsusdur, Meselâ A tipi ile intandan sonra zahışta teşekkül etmiş olan antikorlar, zahış virusun A tipinin intanına karşı korur, lakin B virus tipinin intanına karşı koruyamaz, akside böyledir.

Grip intanı geçirmiş olan şahısların burun ifrazatında, serumdakilerle mütenasip olmak üzere ve biraz daha az seviyede bulunmak suretiyle antikor teşekkül eder, inkişaf eder ve azalır.

Influenza intanı geçirmiş olan şahısların serumlarında meydana gelmiş olan muhtelif antikorlar (virüsü nötralize eden, komplemanı tesbit eden ve hemagglutinasyona mani olan=inhibitör) umumi olarak aynı sür'at ve seviyede teşekkül ederler. Bu antikorların miktarları muhtelif laboratuvar usulleriyle (fere, gelincek, hamater üzerinde nötralizasyon testi, komplemanı tesbit teamülü, hemagglutinasyon-inhibisyon testi=H. I. test) ölçülebilir.

Influenzaya musab olanlarda hastalığın yedinci günü laboratuvar usulleriyle meydana çıkarılabilecek kadar yüksek ayarda antikor teşekkül eder. İkinci haftada antikor seviyesi en yüksek hadde varır, 1-2 ay kadar bu yükseklikte kalır, sonra tedricen azalır. Grip intanından iki ay sonra serumun antikor seviyesi intanın had devresindenkinden tahminen 5 defa daha yüksek iken, üçüncü ayda iki defa yüksek dereceye düşer ; bir sene sonra daha aşağı seviyeye iner.

İnsanların sık sık gripe musab olduklarına bakarak bu hastalığı geçirmiş insanlarda muafiyet teşekkül etmediği ileri sürülmüş idi. Biraz yukarıda izahat edildiği gibi gripe nit hastalık tezahüratı, sebebi başka bir virus olan, bazen epidemiy yapabilen adı nezle (Coryza) ile muhtelif bakteri nevilerinin husule getirdikleri yukarı teneffüs cihazı hastalıklarında da hafif veya şiddetli şekilde görüldüğünden sporadik grip vak'alarıyla, hafif mahalli grip epidemileri, bazen grip, bazen Coryza, bazen de adı soğuk algınlığı (bakterilerin yaptığı) nam ve hesabına geçmektedir. Bilhassa sonbahar, kış ve ilkbahar aylarında hastalık tezahüratı bir birlerine benzeyen, lakin sebepleri muhtelif olan yukarı teneffüs cihazı hastalıkları birbirlerini takip edebilirler. Bundan başka muhtelif Influenza virusu tipleri ve hattâ aynı tip içindeki muhtelif variant'lar bir birlerine muafiyet vermemeleri cihetiyle az veya çok yakın zamanlarda bir birini müteakip muhtelif grip virus tipleri veya antijen bakımından bir birlerinden ayrı olan başka başka variant'ların intanı husule getirmeleri mümkündür. Bütün bu saydığım intanların grip intanı sayıldığı takdirde, hakikaten gripin muafiyet vermediği, bir mevsimde bir şahsın mükerreren gripe musab olduğu fikrini verir.

Bütün bu ihtimalleri bertaraf etmek için hastalardan virus tecrit etmek, hasta serumlarıyla serolojik muayeneler (nötralizasyon testi, komplemanı tesbit teamülü,

hemagglutinasyon - inhibisyon testi) yapmak lâzım gelir. Bu suretle gripin teşhis tefriki yapılabılır. Bütün bu testler grip araştırmalarında aynı kıymet taşırlarsa da kolaylık ve çabuk netice alma bakımından H. I. testi en muvafık olanıdır. Bir epidemide serolojik testlerle teşhis yaparken bilhassa seyretmekte olan epidemide üretilmiş virus soyunu da bulundurmak lâzımdır.

Bir şahısta serolojik muayeneler neticesi varlığı öğrenilmiş olan influenza antikolarının o şahsın geçirdiği son intan mahsulü olduklarına hükmedebilmek için bir defalık kan muayenesi kâfi değildir. Influenza teşhisinde daima çift serum muayene etmek lâzımdır. Bu çift serumdan birisi hastalığın had devresinde (bilhassa hastalığın 1-3 üncü günlerinde), ikincisi ise yine hastalığın 2-3 üncü haftalarında alınmış olmalıdır. Her iki kan numunesine ait serumlar ayrı ayrı tüplerde lakin beraber olarak influenza merkezine gönderilir. Her iki serum numunesinin laboratuvarında aynı zamanda, aynı şartlar altında muayene edilmesi lâzımdır. Bu taktirde ikinci defa alınmış olan (hastalığın 2-3 üncü haftalarında alınmış olan kana ait) serumdaki antikor miktarı hastalığın ilk günlerinde alınmış olan kan serumundakinden 2-4 misli hatta daha ziyade fazlalık gösterecek olursa bu artan antikoların son geçirilmiş intana ait olduklarına hükmedilir.

Bir hastadan yalnız bir defa kan almak ve bu serumdan grip bakımından serolojik test yapmak, umumiyetle hastanın kanında grip virusu tiplerine karşı antikor bulunduğunu ve seviyesini veya hiç antikor bulunmadığını gösterir. Bir çok insanların kanlarında grip antikoları bulunduğuna göre bir şahıstan bir defa alınmış kan numunesiyle yapılmış olan test ile elde edilmiş olan netice (antikor çok olsun veya hiç bulunmamış olsun) son geçirmiş olan bir intanın (teneffüs cihazını nezlevi intanının) grip intanı olup olmadığını bildirmez. Bu suretle yani çift serumla çalışıldığı taktirde, bir epidemi esnasında bir çok şahısları (en az 6 şahıs) serumlarını muayene ederek, epidemiyi husule getirmiş olan virus tipi tayin edilmiş olur. Bu testin yapılmasına ait teknik mecmuanışın daha evvelki bir numarasında (8) lâzım olduğu şekilde yazılmıştır.

Salim şahıslarda grip antikoru :

Umumiyetle kâhillerin serumlarında şahsa göre değişmek üzere az veya çok miktarda antikor bulur. Antikor seviyesi bazı şahıslarda hayret edilecek kadar yüksek ayarda olduğu görülmüştür. Normal şahıslarının % 75 ve hattâ daha fazlasının serumlarının virusun 10^{-3} — 10^{-4} dozlarını nötralize edecek kudrette olduğu bildirilmiştir. (9).

Memleketimiz halkının serumlarının sureti umumiyede grip virusuna karşı antikor ihtiva edip etmediğini ve mevcut ise muhtelif tiplerin yüzde kaç nisbetinde ve ne seviyede bulduklarını ve antikorsuzların nisbetini öğrenmek istedim. Bunun için ayrıca serum tedariki çok zor olacağından Enstitünün bakteriyoloji şubesine muhtelif Vilayetlerden frengi teşhisi maksadıyla gönderilmiş olan serumlardan istifade ettim. Biraz evvelde belirttiğim vechile gripin serolojik muayenelerinde muhtelif serolojik testlerin hemen aynı derecede netice verdiklerini düşünerek serumların muayenesinde en uygun bulunduğum Hemagglutination-inhibition=H. I. testi kullandım. Tecrübeye alınmış olan

serumların hepsi temiz idi ve hemoliz eseri görünmüyordu. Serumlar Ankara Vilayetiyle etrafındaki vilayetlerden gönderilmişti. Bu tecrübe için lüzum gördüğüm serumları bana vermek lütfunda bulunan Enstitü İl. inci Müdürü Dr. Tahsin Berkin ile Bakteri-yoloji şubesi Müdürü Dr. İsmail Sevdî'ye teşekkürlerimi sunarım.

Testin yapılmasında grip virusu olarak A (PR8) ve B (Lee) tipleri kullanılmıştır. H. I. test'inin yapılışı daha evvelki sayıda (8) yazılmıştır.

Muhtelif günlerde muayene edilmiş olan serum sayısı 245 dir. Bunlardan % 53 ünde Influenza A (PR8) ve % 24 Influenza B (Lee) tiplerine karşı, serum dilusyon-larının 1/160 ve daha yukarı nisbetlerinde antikor (inhibitör) ihtiva ettikleri, % 6 sında her iki virus tipine karşı antikor bulunmadığı. % 17 sının 1/80 veya daha al-tındaki dilusyonların ya A veya B tiplerinden birine veya her ikisine karşı muhtelif nis-betlerde antikor (inhibitör) ihtiva ettikleri görülmüştür. Bir çok serumların 1/640 ve daha yukarı nisbetlerde müsbet olduğu bulunmuş, lakin tüp ve iş tasarrufu bakımın-dan tecrübelerde daha yüksek dilusyonlara gidilmemiştir. Bunlardan sonra muayene edilmiş olan ve burada göstermediğimiz serumların muayene neticelerinin de tahminen evvelki neticelere uyar bulunmuştur. Frengi teçhüs neticeleriyle H. I. test'inde bulun-muş olan neticelerin bir birleriyle kat'iyyen bir münasebeti olduğu görülmemiştir.

Bu tecrübe, muayene edilmiş olan vilayetlerin halk kitlesinin serumlarında Inf-luenza virus tiplerine karşı az veya çok seviyede antikor bulunduğunu ve ancak % 6 gibi pek az sayıdaki şahısların serumlarında influenza virusunun her iki tipine karşı antikor bulunmadığını göstermektedir.

Muayene edilmiş olan serumlardan H. I. test'inde görülen bir kaç netice umumi bir fikir vermek üzere aşağıya dercedilmiştir :

Serum	Influenza virusu	1/10	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320	1/640
219	Type A PR 8	-	-	-	-	-	-	-
	.. B Lee	-	-	-	-	-	-	-
220	.. A PR 8	-	-	-	-	-	-	-
	.. B Lee	-	-	+	+	+	+	+
239	.. A PR 8	+	+	+	+	+	+	+
	.. B Lee	+	+	+	+	+	+	+
90	.. A PR 8	+	+	+	+	+	+	+
	.. B Lee	-	-	-	-	-	-	-

Kanlarında hiç antikor bulunmayan şahıslar gripi almağa hazır bir durumdadırlar. Grip epidemisi esnasında bu gibi şahıslar virusu aldıkları taktirde musap olabilecekleri-ne şüphe edilemez. Buna mukabil vücutlarında az veya çok miktarda antikor ihtiva edenler grip epidemisi seyrederken taşıdıkları antikor seviyesinin yüksekliği nisbetinde, virus aldıkları halde ya hastalanmazlar yahut hastalığı hafif geçirirler.

Yukarıda bildirilen $\frac{1}{6}$ rakamı bir tarafa bırakılacak olursa geride kalan büyük bir insan kitlesi, serumlarında sureti umumiyede az veya yüksek seviyede grip antikorlarını taşımakta oldukları görülmektedir. Bu şahısların bir zaman evvel grip virüsü ile temasta buldukları ve hafif veya aşikâr grip intanı geçirdikleri ve bu intanı yapan virus tipine karşı antikor husule getirmiş oldukları neticesi çıkarılabilir. Bir grip epidemisi olmadıkça helde bile, sporadik grip vakalarının yalnız grip virüsü tipleri tarafından husule gelen. İntân adı ile adı altında geçirilen yukarı teneffüs yolları intânlarının, daima az çok antikor husule getirdikleri veya az miktarda mevcut bulunan antikor miktarının artmasına sebep olduklarını kabul etmek lazımdır.

Biraz evvelde bildirildiği gibi kanlarında antikor bulunan şahısların, burun ve boğaz ifrazatında da antikor bulunduğunu cihetle, vücutta grip virüsüne en hassas olan teneffüs cihazına her hangi bir virus tipi geldiği zaman, mevcut antikor homolog virus tipini vücutta giriş kapısında ve vücudun virüse en hassas mahallinde üreme ve yayılmasına mani olabilir.

Böyle bir tecrübeyi Almanyada da yapıldığını ve normal görünen şahısların serumlarında muhteli seviyede Hemagglutinasyona mani olan antikor (Hemmungstiter) bulunmuşlardır. (10). Serumlarla yapılmış olan H. I. test'inde Mecklenburg da Raettig 1/32, Berlin'de Henneberg 1/64 ve Amerika da Henle 1/78 nisbetindeki dilasyonlarda müsbet netice bulunmuşlar ve ayarların cinsiyet ve gebelik ile münasebeti olmadığını da ilâve etmişlerdir. Bunlardan Raettig ayarını mevsimle değiştirdiği, Ocak-Mart ayları arasında düştüğünü müşahede ettiğini ve süt emenlerde ise ayarın 1/6 olduğunu bildirmiştir.

Bu bilgiler yaptıkları testlerde buldukları bu ayarları serumların ihtiva ettikleri normal hemagglutinine bağlamaktadırlar. Bunlar bu neticelerin hangi virus tiplerine karşı olduğunu ve muayene edilen serumlarda yüzde kaçını hemagglutinini ihtiva etmediğini bildirmemişlerdir.

Yine bu bilgilerin insan serumlarında influensa viruslarına karşı çalışan antikorlara normal antikor adı verilmelerini kabule imkân yoktur. İnsan serumlarında bulduğum ve her şahısta muhtelif seviyede olan bu antikorları evvelce geçirilmiş bir gripe bağhyorum. Süt emenlerde 1/6 gibi küçük bir ayarda antikor bulunması, bunların henüz grip intanını gecirmedikleri ve bu ayarın da valideden muhtelif tarzda gelmiş olan antikor olduğu kanaatindeyim.

Grip intanlarında tıbbik tedvimi lazım gelen tedbirler :

- a) Grip intanının vukuunu ve yayılmasını önlemek.
- b) Gripilleri etrafa virus saçmayacak bir halde bulundurmamak.
- c) Hastalığın ihtilal yapmasına mani olacak tedbirleri kullanmak suretiyle tedavi etmek.
- a) Grip intanını ve intanın yayılmasını önlemek için insanları epideminin gelmesinden önce ve hattâ epidemi esnasında muafiyetlendirmek düşünülmüş ve grip virüsü tipleriyle hazırlanmış aşılardan kullanılmıştır.

Grip intanına karşı muafiyet tecrübelerinde önce bu virüsle enfekte edilmiş farelerin akciğer emülsiyonu Smith ve Andrewes (11) muhtelif vasıtalarla inaktive edildikten sonra vaksen olarak ancak fareler üzerinde tecrübe edilmiş ve memnunluk verici neticeler alınmıştır.

Daha sonra insünlara mahsus kabili tatlılık bir aşı hazırlamak için rüseyimli tavuk yumurtalarında üretilmiş virüstan istifade edilmiştir. Bu aşısı hazırlarken rüseyim mayilerindeki virüs teksif ve tasfiye etmek hususları üzerinde durulmuştur.

Rüseyim mayilerinden aşı istihzarı üç teknik esasa dayanır :

- 1) Rüseyim mayilerindeki virüsü eritrositler tarafından mas ettirmek (adsorbtion) ve sonra ayırmak (elution)
- 2) Virüsü Calcium phosphate üzerine adsorbe etmek ve sonra ayırmak.
- 3) Virüslü rüseyim sularını soğutma tertibatlı Sharples superspeed centrifuge'den geçirerek virüsü çöktürmek.

Bu üç usulden en iyisi 3) de yazılıdır.

Bu tekniklerle elde edilmiş ve nisbeten saf olan virüs emülsiyonları formol koymak suretiyle inaktif bir hale getirilmiş ve muhafazaları için de 1/10000 nisbetinde merthiolat konmuştur.

Bu aşı bazı memleketlerde kullanılmış ve muhtelif neticeler alınmıştır. Aşının tesiri hakkında umumî fikir vermek için bazı memleketlerde aşı tatbikinden alınmış neticeleri veriyorum.

Amerikan Influenza komisyonu (12) tarafından hazırlanmış olan aşı ve tatbikinden alınan netice :

Bu komisyon aşığı rüseyim mayisindeki virüsü eritrositler tarafından mas ettirmek ve sonra ayırmak suretiyle hazırlamıştır. Vaksen 6263 şahsa tatbik edilmiş ve 6211 şahıs da aşılanmamış ve kontrol olarak bırakılmıştır. Komisyonun 1944 senesinde neşrettiği raporda aşılanmamışlar arasında Influenza vak'aları % 7.11 olduğu halde aşılanmışlar arasında % 2.22 vak'a zuhur etmiş, vakasasyonun Influenzaya tutulma nisbetini % 7.11 den % 2.22 ye düşürmüştüğü bildirilmiştir.

1945-46 senelerindeki influenza B epidemisinde tatbik edilmiş olan aşıdan aynı netice alındığı halde 1946-47 senelerinde influenza A virüsü ile meydana gelmiş olan epidemide aşılar ile kontrol olarak aşılanmamışlar arasında mühim bir fark görülmemiştir.

Taylor ve Dregun (13) formol ile inaktif edilmiş rüseyim mayisi ile hazırlanmış vakseni 306 kişiye tatbik etmişler ve 336 şahıs kontrol olarak bırakmışlardır. Hafif epidemî sırasında aşılanmış olanlar arasında 14 grip vak'ası (% 4.6), kontrol olarak bırakılmış olan şahıslar arasında 80 (% 24) grip vak'ası görülmüştür.

Influenza aşısı ile aşılama vücutlarında antikor bulunmayan şahıslarda antikor husulüne sebep olduğu gibi, bir veya her iki virus tipine karşı az veya çok miktarda mevcut bulunan antikor seviyesini de yükseltir.

Influenza aşısı tatbikinden sonra husule gelen muafiyet, tabii intandan sonra meydana gelende olduğu gibi, birinci hafta sonunda başlar, ikinci hafta sonunda yüksek haddini bulur, bir ay kadar devam eder ve sonra tedricen azalır.

Aşılanmanın uyandırdığı muafiyet tabii intandan sonra husule gelen muafiyet gibi kısa devamlıdır. Umumiyetle üç ay kadar şahsı koruduğu kabul edilmektedir.

Bazı taraflardan inaktif edilmiş Influenza aşılarının kat'i olmadığı bildirilmiştir. Bu kanaat ayrılıklarını aşı virus soyları üzerinde yapılacak incelemeler ve araştırmalar ve aşının geniş tatbikatından alınacak neticeler aydınlatacaktır.

Çok komantre aşı tatbiki pahalı olmasından başka biraz yukarıda da yazıldığı gibi bazı toksik reaksiyonlara da sebep olur. Küçük dozlarda tekrar aşılama, bir defa çok miktarda aşı tatbikinde daha müessir ve zararsızdır.

1943 ve 1946 senelerinde Amerika ve Britanyada zuhur eden grip epidemisinde bu hastalığa karşı aşı tatbikinden fayda görüldüğü halde 1947 senesinde aynı memleketlerde seyretmiş olan grip salgınında aynı aşının koruyucu tesiri görülmemiştir (7).

1947 senesindeki grip salgını yapan virus Influenza A' yahut A-prime soyu olduğundan ve aşıda da bu virus soyu bulunmadığından, bu virus soyunun antijen bakımından ayrı olduğu ve bu sebepten aşılanmanın bu virusa karşı koruyucu tesir yapmadığı anlaşılmıştır.

Bu netice Influenza virus tiplerinde antijen bakımından ayrı ayrı soyların bulunduğu ve bir aşının bir epidemide müessir olabilmesi için, epidemiyi yapan virus soyunun da aşıda bulunması lâzım geldiği kanaatını vermiştir.

Influenza ile mücadelede, bir epideminin başlangıcında virüsü izole etmek, yumurtada üremeye alıştırmak ve hemen bu soyla aşı hazırlayıp kullanmak icap etmektedir. Epideminin başladığı memlekette bunu yapmağa imkân yoktur. Zira virüsü tecrid edip, yumurtada üremeğe alıştırmaya kadar oldukça zaman geçer. Esasen bir epidemi, bilindiği gibi bir muntakada birden başlayıp bir kaç haftada devrini ikmal eder ve başka muntakalara ulaşır. Aşığı hazırlama tekniğinin zorluğu, masraflı oluşu, bakteri aşıları gibi kısa zamanda çok miktarda aşı yetiştirmenin mümkün olmadığı da bu husu için ayrıca nazarı dikkate alınacak bir cihettir. Bununla beraber yeni tecrid edilmiş olan virus soyunun öldürücü kudrette olduğu ve çabuk yayıldığı anlaşılırsa, bu gibi virus soyları henüz grip salgınının başlamadığı memleketlere gönderilirse, orada hemen aşı hazırlamağa imkân hasıl olabilir.

Bununla beraber şimdiki her zaman tesedül edilen grip viruslarıyla aşı hazırlayarak el altında bulundurmamak ve seyretmekte olan epidemiden tecrid edilmiş virüsle ha-

zırlanmış aşı ile birlikte tatbik etmek ve bu suretle salgınları durdurabilmek ümit edilmektedir.

Amerika ve Britanya da Influenza aşısı üzerinde yapılmış olan tecrübeler ve küçük mikyasta yapılmış olan tatbikattan alınmış olan neticelere bakarak, institüde % 25 A, % 25 B ve 50 % memlekette son salgında üretilmiş virus soyu koymak suretile bir aşı hazırlanmağa başlanmıştır.

b) Griplileri, etrafa virus yaymayacak bir halde bulundurmak.

Grip virusu hastaların teneffüs cihazı ifrazatında bulunduğuna göre öksürük, akıntı ve konuşma esnasında Flügge damlacıklarında bulunan virusun başkalarının teneffüs cihazına varmaması için lâzım gelen tedbirleri tatbik etmek lazımdır. Bunun için evvel emirde salgın zamanında griplilerin evlerinde kalmaları lazımdır. Bir gripinin hastahgır ilk gününden itibaren mutlak surette 8 gün evinde kalması, kendisinin hastahgır iyi geçirmesi ve iyi tedavi olabilmesi ve hemde ihtilat vukuundan bir dereceye kadar korunmuş olması bakımından faydalıdır. Bu suretle virusu etrafa yayılması da önlenmiş olur. Salgın luanda mekteplerin ve sinema gibi umumî mahallerin kapatılması lazımdır. Epidemî hastalıktan sonra bu tedbirin tatbikinde çok geç kalmıştır ve hatta fidesizdir. Salgın zamanında nezeli bir talebe mektebe gelince daha dersaneye girmeden, evinde kalmak şartıyla zeriye gönderilmelidir. Böyle bir tedbir umumî mahallerde çalışanlar içinde tatbik edilmelidir.

Hastaların konuşur, öksürük ve akıntırken ağızlarının önünde mendil tutmaları ve bunu sık sık değiştirmeleri ve kaynatarak temizletmeleri, antiseptik gargaralar yapmaları (grip virusu kadar ihtilat mikroplarını salıstan şahsa passajına mani olmak ve bunları mahallinde telef etmek için) tavsiye edilir.

c) Gripin hususî tedavisi yoktur. Grip bilindiği gibi hafif veya muhtelif şiddette olmak üzere 1-5 günde seyrini ikmal eder.

Gripi şifalandırarak bir antibiyotik henüz mevcut değildir, yalnız terramycin ile tedaviden biraz ümüt beklenmektedir. Gripde ölüm sebebi bilhassa ihtilatlar olduğuna göre bu ihtilatların vukuuna mani olmak lâzım gelmektedir. Bir taraftan araza karşı ilaçlar vererek hastanın ıztıraplarını azaltmak ve tahammülünü çoğaltmak, istirahatını temin etmek ve bir taraftan da bazı antibiyotikler vererek ihtilat mikroplarının faaliyetlerini durdurmak lazımdır. Bu suretle gripten ölümü azaltmak mümkün olabilir.

Sulfonamide leri leucopenia sebeble ihtilat olmadığı zamanlarda kullanılmamalıdır.

Grip epidemilerinden evvel, ihtilat mikroplarına karşı çok te'arrüf olan penicillin ve sulfonamide gruplu ilaçlar ve bilhassa aureomycin ve terramycin gibi antibiyotiklerin memlekette bol miktarda bulundurulması en lüzumlu ihtiyat tedbidir.

Terramycin'in influenza'ya müessir olduğuna işaret edilmiş isede, bu antibiyotigin bir epidemide geniş surette tatbik edildiğine ve neticelerine dair henüz bir bilgi verilmemiştir.

Grip teşhisi için gönderilmesi lâzım olan maddeler :

1 — Boğaz çalkantı suyu :

Grip virüsü, musaçlarının yukarı teneffüs cihazının ifrazatında bulunduğu göre, virüsü izole etmek maksadıyla gönderilecek madde, hastaların boğaz ve burun yıkıntı ve çalkantı suyu ve taze muhafîz balzamdır. Boğaz çalkantı suyunu hastalardan hastalığı 1-3 üncü günlerinde ve hummasını yüksek olduğu zamanda almak lazımdır. Muayene maddesi alınacak hastada bu iki şartı göz önünde bulundurmalıdır. Hastalığın önlenişine nis hummalı günlerde almak madde hemen bir layda temin etmez.

Hastanın ağızı temiz bir su ile yıkanır. Bir müddet sonra 15 cc. kadar steril tuzlu su (1-10 steril beygir serumu bulunan) ile hastaya gargara yaptırılır. Bir kaç defa tekrar ettirilir. Bu su geniş ağızlı steril re lastik tıpale bir süreye boşaltılır. Yalnız steril tuzlu su kullanılmıy ise buna 5 cc. kadar steril bıyın ilâve edilir ve mümkün olduğu kadar süratle buzlu termozda, eğer varsa kuru CO₂ buzu bulunan kap içinde gönderilmelidir. Boğaz çalkantı suyunun laboratuvar yakında ise hemen elden, uzakta ise imkân varsa hemen tayyar posta ile göndermek ve 24 saat içinde grip laboratuvarına ulaştırılmak lazımdır. Aksi halde virüs telef olacağından yapılan kültürlere bir netice elde edilemez, beyhüde zahmet ve masraf ihtiyar edilmiş olur. Posta ile gönderilecek boğaz çalkantı suyunu penisillin (her cc. için 1000 unit) ve streptomycin (0.2 gr.) koymalıdır. Her şişe üzerine hastanın adı yazılı etiket yapıştırmak lazımdır.

Adi tarzda ve adi posta ile gönderilmiş olan muayene maddelerinden virus kültürü ekile edilemez. Grip laboratuvarı uzak bulunduğu ve yukarıda bildirilen şartların temin edilemediği hallerde boğaz çalkantı suyu gönderilmekten şartı nazar etmeli ve bunun yerine hastanın serumunu göndermelidir.

2 — Serum :

Hastalardan virus tecrit etmek için icap eden materyelin lâzım geldiği tarzda alınıp gönderilmesi mümkün olmadığı hallerde hastaların serumu ile serolojik muayene yapılmak muvafık olur. Bunun için muafiyet bahsinde de yazıldığı gibi hastalardan çift serum muayene etmek zarureti vardır.

Serum tedariki :

a) Hastalardan hastalığı 1-3 üncü günlerinde kan alınır. Serumunu tefrik edilir ve serin bir mahalde saklanır. Serumun etiketine hastanın ismi ve hastadan hastalığın kaçınıcı gününde ve hangi tarihte alındığı yazılır.

b) Aynı hastadan hastalığı 14-20 inci günlerinde tekrar kan alınır, serumunu tefrik edilir. Bununla üzerine hastanın ismi ve alındığı gün yazılır.

c) Her iki serum numunesi ayrı ayrı kaplarda, lâkin beraber olarak grip laboratuvarına gönderilir.

d) Her serum nümunesi 3,0 cc. daha iyisi 5 cc. miktar olmalıdır.

e) Kanı alır ve serumunu tefrik ederken aseptiye son derece riayet etmelidir. Serumlar mümkün olduğu kadar şeffaf olmalı, kan alyuvarları karışmamaına ve hemoliz vukua gelmemesine dikkat etmelidir.

Tek serum nümunesi göndermekle hastanın son geçirdiği intanın grip olduğunu teşhis etmek mümkün değildir.

Bir epidemî esnasında bir çok hastalardan alınıp gönderilen serumların muayene-siyle o epidemiyi yapan virus tipini tayin etmek mümkün olur. Lâkin hastalardan çift serum göndermek mecburiyeti olması sebebiyle grip teşhisi için 2-3 hafta gibi bir zaman geçer, bu sebepten bir hastadan erken teşhis kabil olamaz. Bununla beraber bir epide-mide en az 6 serum muayene edilirse geç olmakla beraber epidemî tipi hakkında malû-mat edinilmiş olur.

3 — Virusun tecridi :

Hastalardan usulüne uygun olarak alınmış boğaz çalkantı suyu ya canlı rüşeymli tavuk yumurtalarına ekilir veya hassas lâboratuvar hayvanlarına telkîh edilir.

a) Yumurtada virus tecridi :

Grip virusunu birinci defa yumurtada üretmek için muayene maddesini amniyotik boşluğa ekmek lâzımdır. Allantoik boşluğa zerk usulü daha kolay olmakla beraber bu usulde bazan virusun üremediği vakidir.

Yumurtalar hararet ve rutubeti çok iyi tanzim edilebilen hususi etüvlerde (37c)^o derecede kuluçkaya bırakılır. Yumurtalar hususi lâmbalar üzerinde muayene edilir. 12-14 günlük canlı rüşeymli tavuk yumurtalarının hava boşluğu ve rüşeymin bulunduğu kısım kalemle işaret edilir. Muayene maddesinin adı veya numarası yumurta üzerine yazılır. Şırınga iğnesinin sokulacağı sahaya inceltilmiş tentirdiyot sürülür. Kuduz virusu zerkinde kullanılan el trepanı gibi (dişli kısım hariç) bir vasıta ile bir delik yapılır, bu delikten şırınga iğnesi rüşeymin bulunduğu tarafa yan olarak sokulur, rüşeym yerini değiştirir, aşağı kaçır ve şırınga muhtevîsinden 0.2-0.3 cc. zerk edilir. Yumurta-daki delik, iki kısım parafin ve bir kısım vazelin mahlutu ile kapatılır. Bu mahlut bir kapsülde eritilir ve delik üzerine bir damla konur. Yumurtalar hususi sporlarına konduktan sonra 36 derecelik ve rutubeti kâfi bir etüvde 48 saat bırakılır. Bundan sonra yumurtalar + 4 c. derecelik soğuk dolapta bir gece bırakılır.

Lüzumu halinde yumurtalar buz dolabına konmadan evvel lamba üzerinde rüşey-min canlı veya ölü olduğu muayene edilir ve netice yumurtalar üzerine kaydedilir.

Allantoik veya amniyotik mayileri toplamak için yumurtanın havalı kısmı sathına inceltilmiş tentirdiyot sürülür. Kaynatılmış ucu sivri makasla kabuktan bir kapak kal-dırılır. Küçük pens ve makasla yumurtanın beyaz zarı kesilir, kaldırılır. Arzu edilen keseden mayi hususi balonlu pipetle çekilir.

Bu balonlu pipetin nihayet hafif kavisi şeklindedir. Ucu kapalıdır. Kavisin iç kısmının üzerinde bir delik vardır. Pipetin nihayet kısmı kâğıtla sarılı olmak üzere takım edilir. Pipet kullanılacağı zaman üzerindeki kâğıt alınır, ucu yumurta suyu içine daldırılır. Rüşeym üzerine basılır. Serbest kalan mayı balona kolayca çekilir. Bu tarzda bilhassa aza istikharında bütün yumurta suyunu kolayca çekmek mümkündür. Adı pipetle mayı çekerek pipetin ucu dalma kaşettir, mayı çekilemez, çalmak çok uzun-tülü olur.

Yumurtalaroşa pipetle erkeleni olan amniyotik veya allantoik mayiler veya her ikisinin malikatı steril sentrifuj tüplerine konur. Pipetteki sudan sterilitte kontrolü için vasatılara sentrifuj tüpleri dakikada 1000-2000 devir yapacak suretiyle 5 dakika sentrifujde döndürülür. Üstteki mayi steril tüplere alınır. Buz dolubunda saklanır.

Her tüpteki yumurta suyu ile aynı aynı olmak üzere kolay ce horoz eritrositi kullanmak suretiyle Hirst testi yaparak virus bütve edip etmediklerini sanır. Hirst testi tekniği bu eritrositi başka bir sayısında (6) yazılmıştır.

Yumurta suyunda bazan virus bu testi ile görüleniycek kadar az bulunabilir. Yumurtada bel üremeye alınmasını ehceastan bütven bu zclardan tekrar canlı rüşeymli tavuk yumurtalarına yukarıda yazıldığı gibi tefkih yapılır. Yumurta suyunda Hirst testi veremiyecek kadar az bulunmuş halle canlı rüşeymli tavuk yumurtalarında intan husule getirebilecek miktar ve kudrette virus bulunabilir. Bu sebepten bir hatta iki passaj yapılır. Yine menfi netice alındığı zaman passaja devam etmeğe lüzum kalmaz.

Yumurta suyunda Hirst testi veremiyecek kadar az, intan yapabilecek miktarda bulunabilen virus yüksek devirli sentrifüülzde çöktürülebilir. Bu halde sentrifuj tüplerinin üstündeki su ağıdır. tüpler pek az miktarda tuzlu su ile yıkanır ve bu su ile yumurtalara ekilir. Bu suretle de son bir virus izleme tecrübesi yapılır.

Virusu tecrid ettikten sonra tipini tayin etmek lüzumdur. Bunun için serolojik muayeneler ve bunlardan da en kolay ve esbuk ve değerleriyle aynı kudrette netice veren H. I. testi yapılır. Bu testi yapmak için laboratuvarında mevcut A ve B tipleri ve A varyantlarının anti serumları kullanılır. Testin yapılışı yine bu mecmuanın başka bir sayısında (8) yazılmıştır.

Hangi serum ile inhibition görülmüş ise (mesela anti-A serumu difüzyonları bulunan tüplerde inhibition varsa) virusun tipi A olarak kabul edilir.

b) Virusu hassa tecrübe hayvanlarında üretmek :

Influenza virusuna en hassas laboratuvar hayvanı gelincik (Putorius furo) dir. Bundan sonra beyaz lavçre faresi, beyaz fare ve hamster denilen Alman dağ ucanı gelir. Bazı Influenza virus soylarının yumurta rüşeymini infekte etmemesi, lakin gelincige intan vermesi inumkün olabilir. Bu teknik ile virus ayırmanın kolaylık ve ehemmiyeti henüz tesbit edilmiş değildir. Zira Influenza laboratuvarlarında bu gibi hayvanları tamamen tecrid edilmiş bir şekilde bulundurabilmek çok zordur. Bunun için bu usul üzere virus tecridini dünya Influenza merkezi lüzumudur diyememektedir.

Virusu kurutmak (Lyophilisation) :

Yumurta rüseyimi suyundaki virusu uzun zaman saklamak, başka bir lâboratuvara veya dünya grip merkezine göndermek için kurutmak lâzım gelir. Bunun için yumurta suyu steril bir tüpte yağı alınmış steril süt ile müsavi miktarda karıştırılır. Bu mahlutun 0.1 cc. miktar hususi steril tüplere taksim edilir. Tüplerin üzerlerindeki muvakkat küçük etikete virusun adı veya uumarası yazılır.

Bu tüpler 6 mm. kuturdadır, bir nihayeti şişkindir, öteki ve pamuklu nihayete yakın bir daraltılmış kısım vardır. Tüpler takım edilir, küçük bir etiket yapıştırılır ve hazır bulundurulur.

Virus taksim edilmiş olan tüpler kuru buz ve alkol mahlutunda yan vaziyette çabuk devamlı olarak çevrilir. Bu suretle süt ve virus mahlutu tüpün cidarına dondurulmuş bir halde sıvanmış olur. Tüpler hemen kurutma cihazının lastik tüplerine geçirilir. Bu sırada bir yardımcı tarafından tüplerin virus bulunan uçları sıra ile devamlı kuru buz + alkol mahlutu bulunan kaba daldırılır. Bütün tüpler takıldıktan sonra vacuum cihazı çalıştırılır. Bir kaç defa daha tüplerin ucu sıra ile kuru buz ve alkol mahlutuna daldırılır. Bu halde cihaz 4-5 saat çalıştırılır. Ara sıra tüplerde hava boşluğu tam olup olmadığı kontrol edilir. Elimizdeki cihaz 0.2 mm. ye kadar hala yapmaktadır.

Virus iyice kuruduktan sonra vacuum cihazı işlediği halde ampullerin havalı olup olmadığı tekrar kontrol edilir. İyi kurumuş ve havasız kapatılmış olduğu görülen tüplere etiketi konur. Saklanır veya arzu edilen mahalle gönderilir.

Lyophilisation için soğukta çalışan, donduran ve kurutan hususi santrifüjler de vardır. Enstitüde bu maksatla kuvvetli bir vacuum cihazı ile içerisinde calcium chloride ve üzerinde bir çok şubeleri bulunan bir cam veya daha iyisi madeni bir boru bulunan kalın cidarlı bir şişe kullanılmaktadır. Yan şubelerde 10 cm. kadar uzun halâya dayanan lastik borular vardır. Kurutulması istenen madde bulunan tüpler bu lastik borulara geçirilir. Kullanılmayan lastik boruların uçlarına cam çubuk takılır.

Virus konmuş ve dondurulmuş tüpleri, içerisinde phosphore pentoxide bulunan desikatörde halâda kurutmakta mümkündür. 48-72 saat sonra desikatörden çıkarılmış olan tüplere kuru azot gazı doldurarak yahut halâ yaparak kapatılır.

Kurutulmuş olan tüplerden canlı rüseyimli yumurtalara ekerek virusun canlı olup olmadığı kontrol edilir.

Grip merkezleri veya grip laboratuvarları, bir epidemide tecrid etmiş oldukları virus soyunu kurutarak Londradaki "Dünya Grip Merkezi"ne gönderirler ve her nümuneden en az 6 tüp gönderilmesi icap eder.

Grip epidemiyolojisi :

Grip virusu tiplerinin ırk, renk, cinsiyet ve yaş farkları gözetmeksizin dünyanın her semtinde her şahat enfekte edebildiği, hastalığın sık sık epidemiler yaptığı, bazen

pandemi husule getirdiği, epidemiler arasında sporadik vak'alar halinde görüldüğü yukarıda yazılmıştır. Hakikaten vücudunda yeter miktarda grip antikorı bulunmayan her şahıs grip virusunu aldığı zaman bu hastalığa musap olurlar.

Vucutta grip virusuna karşı en hassas mahal teneffüs cihazı ve bu cihazın epitel tabakasıdır. Grip virusu, grip musabı hastaların teneffüs cihazı ifrazatında bulunduğu göre, öksürük, akıntı ve konuşma esnasında fırlayan Flügge damlacıklarıyla gelmiş olan virus, miktar ve virulansının şiddetine ve şahıs hassasiyet derecesine göre 1-3 günlük kısa birerfn devresini müteakip hastalığı meydana getirirler.

Grip epidemisi yer yüzünün muhtelif ku'alarında ve bir ku'anın muhtelif muntakalarında yer yer yayılmış olarak hafif veya şiddetli bir şekilde aynı zamanda vukua gelebilir. Epidemiler arasındaki sporadik vak'alar grip virusunun insan vücudunda idamesini temin ettiği gibi yeni epidemilerin menşei de olabilir. Pandemi influenza ile pandemiler arasında görülen epidemiler influenza, epidemiyoloji bakımından bir birlerinden ayrılırlar. Pandemi influenzaında geniş sahalara çabuk yayılma vasfı görülmüştür. Pandemiiler arasında vukua gelen epidemiler yavaş yayılır ve yayılış mahduttur.

Grip epidemisinin zuhurunu kolaylaştıran bir çok sebepler zikredilmiştir. Eckardt, Flohn ve Jusatz gibi bilginler Metazo-Pathologie ve disposition dan ve güneş lekeleri epidemilerinden bahsetmektedirler (14). Bunlardan başka izdiham, beslenme şartlarının ve vitamin noksanlığının bilhassa A ve C vitaminlerinin azlığının da epidemilerin zuhuruna sebep olduğu ileri sürülmüştür. Son bahsedilen hususların zemin hazırlayıcı tesir yapabildikleri reddetilemez. Bununla beraber 1918-19 pandemisinde harp yapan ve harp yapmayan memleketlerin aynı derecede grip salgınına uğradıkları ve hemen aynı derecede zarar gördükleri hatırlanacak olursa ileri sürülen hususların pek mühim olmadıkları görülür.

Influenza pandemilerinin sebepleri üzerinde bilinenler influenza virus tiplerinin bulunup üretilmesinden evvelki son iki pandemi zamanındaki görüş ve buluşlara ve bu esaslara göre ileri sürülmüş faraziyelere dayanmaktadır. Son tasavvurlar (18) pandemi sebebinin daha çok virulant bir virus olduğu ve pandemiler arasında seyreden epidemi virus tiplerinden daha fazla pneumotrop bir vasif taşıdığı, immunolojik vasıflarının tamamen ayrı olduğu ve bundan dolayı buna karşı muafiyeti olmayan insan neslinin musab olduğu merkezindedir.

Grip virusunun insan vücudu dışında ve başka hayvanlar vücudunda yaşadığı, her hangi bir hayvan nevinin virus haziyesi ve epidemi menşei olabileceği hususunda henüz bir bilgi yoktur. Pandemiilerin menşei sebebi henüz aydınlatılmamıştır. Epidemilerin her mevsimde başlaması ve yayılmasına mukabil, pandemilerin daha ziyade kış ayları ile münasebette olduğuna işaret edilmişse de, pandemilerin hakim oluşunda hava ve mevsim şartları pek müessir görülmemektedir. Henüz bilinmeyen sebepler tesiri altında meydana gelmiş olan yeni varyantların müsait bir zemin üzerinde sür'atle yayılarak bu pandemileri meydana getirmiş olmalarına ihtimal verilebilir.

Grip epidemileri her mevsimde görülebilir ve inkişaf edebilirler de kış ayları bu inkişafa daha ziyade müsaittir. Biraz sonrada zikredileceği vechile 1950/51 epidemisinin menşei 1950 Haziran ayında Kopenhag'ta seyretmiş olan mahalli grip epidemisi'dir. Kuzey mutedil muntikalarda grip epidemileri umumiyetle Kasım ayından Mart nihayetine kadar olan bir zaman içinde vukua gelmektedir. Yaz aylarında virus münasip ve hassas muhite varmış ise, orada mahalli epidemiler yapar ve kış aylarında başka hassas bir muhite geniş bir epidemi zuhuruna sebep olur. Tropikal muntikalarda ise epidemiler yaz aylarında vukua gelir.

Gribe musabiyet nisbeti her epidemide başka başkadır. Bu nisbet yüzde bir kac adedinden yüzde 10, 20, 30 hattâ % 70-80 olabilir. Groenland'deki 1951 epidemisinde halkın % 90'ını musap olmuştur. Bu yükselise virusun virulansının ve öte taraftan halk gruplarının virus tip ve soyuna karşı hassasiyet derecesinin büyük rolü olduğu şüphesizdir.

Grip epidemilerinin hafif veya şiddetli yayılmasında ve musabiyet adedinin şiddetli artmasında halkın toplu veya dağınık yaşamlarının büyük rolü vardır. Mektepler, fabrikalar, kulalar, gemiler ve müesseselerde toplu yaşayış halinde sirayet kolay ve musabiyet adedi de yüksektir. Musabiyete ait münhanının en yüksek seviyesi çabuk teşekkül eder ve epideminin en şiddetli devri bir kac hafta gibi kısa bir zaman revam eder. Aynı zamanda tiyatro ve sinemalar, kahvehaneler konferans salonları da halk kitlesi arasında çabuk sirayeti temin ederler. İzdiham halinde şehir sekencesi arasında da musabiyete ait münhanı en yüksek seviyesine çabuk vasil olur.

Köylerde, dağınık halk tabakası arasında temas az olduğundan musabiyet nisbeti düşük olur. Vak'aların az olmasına mukabil epidemi aylarca mahdut vak'alar halinde devam eder. Musabiyet münhanisine ait yüksek tepe ekseriya teşekkül etmez.

Grip virusunun muhtelif tipleri (A ve B) bulunduğundan sonra epidemilerin hangi virus tipi tarafından husule geldiği hem virus üreterek ve hem de serolojik testler yapılarak (çift serum muayenesi) tesbit edile gelmektedir. Grip virusu tiplerinin bulunduğu tarihten son senelere kadar dünyanın her semtinde vukua gelmiş olan grip epidemilerinin çoğunun A virusu tipi olduğu laboratuvar deneylerinden öğrenilmiştir. A tipi epidemileri devri olarak her iki veya üç senede bir tekerrür ettiği ve geniş yayılma kudretini haiz olduğu görülmüştür. Buna mukabil B tipi epidemilerinin A tipi epidemilerine nazaran az vukua geldiği ve genişleme istidadının daha az olduğu ve 4-5 senelik bir fasda ile zuhur ettiği anlaşılmıştır.

Bir epidemide hem A ve hem B virus tiplerinin bulunabildiğini yine laboratuvar deneyleri göstermiştir. Bununla beraber gripli bir hastada her iki virusun bulunduğu görülmemiştir, interference hadisesi sebebiyle buna imkân yoktur. Son senelerde seyretmiş olan epidemilerde aynı tipin antijen bakımından aynı soyları bulunmuş isede, aynı şahısta bu soyların birlikte buldukları görülmemiştir.

Bir şahısta influenzaın A ve B virus tiplerine veya varyantlarına aid az veya çok miktarda antikor bulunması, hastalığın aynı zamanda muhtelif tip ve soylar tarafından husule geldiğine delalet etmediği muafiyet bahsinde incelenmiştir.

Influenzanın her iki virus tipi bütün dünyaya yayılmış bir haldedir. Bununla beraber A tipi virus daha geniş coğrafi yayılım gösterir. Biraz yukarıda da temas edildiği gibi, bu tip daha ziyade yayılma vasfı ve kudretini haizdir. Arada mütedil yedekte epidemik göstermek suretile bir andemik hali arzeder. B tipi ise millet efradı arasında, daha doğrusu muayyen bir mütakada epidemilere sebep olduğu, mütedil andemik vak'alar halinde zahur ettiği bulunmuştur.

Bu ve bundan evvelki yıllarda seyretmiş olan pandemilerin sebebi, o zamanlarda henüz influenza virusu ve tipleri bilinmemiş olduğundan, o pandemilerin hangi tipler tarafından husule geldiği ve hangi tip ve soyun pandemik tipi veya soyu olduğu hususunda bir şey söylemek mümkün değildir. A virus tipinin daha ziyade ve daha erkünk yayılma kudretini haiz olması sebebiyle, B tipinden ziyade A tipi veya bunun muhtemel olarak daha virulan bir varyantı tarafından husule geldiği tasavvur edilebilir.

Her epidemide morbidite ve mortalite oranları ve ağırlık bakımından büyük farklar gösterir. Bilindiği gibi morbidite bir taraftan insan nüfusuna virulensinin şiddetine ve ıslığına, öte taraftan insana maruz halk kitlesinde, istem yapan bu virus tip ve soylarına karşı muafiyetin bulunup bulunmamasına ve mevcut muafiyetin az veya yüksek kudrette olmasına ve bilhassa şahıslardaki antikorların son epidemiyi yapan virus soyuna uygun olup olmadığına bağlıdır.

Morbidite ise nisabiyet zedetine, hastalığın şiddetinin olan tabii bakterilerin ve vi. öp. soy ve virulenslerine ve sureti umumiyede akıcı istilatinin azerliğine tabidir.

Bu konu üzerinde 1918 pandemisinde, mühtelif yaşlarda bulunan halk kitlesi arasında görülmüş olan morbidite ve mortalite'yi meşal olarak alabiliriz. 1918-19 pandemisinde gripe başlıca 15 yaşından aşağı kâhiller, musab olduğuna ve yaş aldığı nisbette musabiyetin azaldığına bakılarak bu hastalığın genç kâhillerle nisbetsiz olduğu zaman edilmişdi. Bu pandemide çocuklar ve genç kâhiller de morbidite yüksek ve mortalite az idi. Buna mukabil orta yaşlılarda morbidite ve mortalite vak'alarının her ikisi hemen aynı nisbette yüksek ve yaşlılarda morbidite daha aşağı ve mortalite daha yüksek nisbette idi. Bu iki grupta ve bilhassa yaşlılarda mortalitenin yüksek nisbette oluşu pnömoni şiddetlerine bağlanmıştır.

İnsan influenza virusu ile domuz influenza ve zedi nezle (coryza) virusları ve epidemileri arasında münasebet :

Domuz influenza (Hog-Flu) epidemilerinin insan grip epidemileriyle birlikte seyretmeleri ve klinik, patolojik yakınlık göstermeleri sebebiyle her iki hastalık virusları arasında bir yakınlık bulunduğu, hatta her iki virusun aynı olduğu üzerinde durulmuş ve 1918-19 grip pandemisinin domuz menşeli olduğu bile (Shope 1936) ileri sürülmüştü (15).

Domuz influenza, domuz influenza virusu ile yine domuzların boğazlarında yayılan ve insan influenza (Preiffer) basiline benzeyen, Bacillus (Hemophilus) influenza suis adı verilmiş olan bir bakterinin işirakile meydana gelir.

Domuz influenzaşına musap domuzlardan alınmış ve süzölmüş neric filtraları veya rüşeyimli tavuk yumurtalarında üretilmiş virus költürleri. Hemophilus influenza-suis költürü ile birlikte salim domuzların boğaz ve burunlarına sürölürse, teneffüs cihazında patolojik afetler husule getirmek suretile ağır influenza, yalnız virus telkii ile patolojik afetsiz hafif influenza meydana gelir. Yalnız bakteri (Hemophilus influenza-suis) költürü ise hic bir hastalık tezahüratı meydana getirmez.

Buna mukabil insan influenza virusu költürlerinin domuzlarda pasajlar yapmak suretile (Francis ve Shope 1936) domuzlar için patojenitesi arttırılmamıştır (16).

Domuz influenzaş (Hog-Flu) virusunun költür usulleri, laboratuvar hayvanlarında tecrübe telkihleri ve laboratuvar deneyleri insan influenzaşında olduğu gibi yaptır.

Immunclojik bakımdan yapılmış araştırmalar ise, domuz influenzaş virusunun insan influenza virusu ile müsterek antijen komponenti ihtiva ettiğini ve buna mukabil insan influenza virusunda her iki virusa ait komponent bulunmadığını göstermiştir.

Bütün bu laboratuvar araştırmaya ve incelemeleri neticesi olarak, insan ve domuz influenza viruslarının ayrı ve müstakil birez hastalık amili oldukları, insan ve domuz influenza epidemilerinin aynı zamanda seyr etmiş bulunmalarının ise virusların birlik veya yakınlıklarından ileri gelmediği anlaşılmıştır.

Influenza (grip) epidemiyolojisine umumi bir göz atarken, bu hastalıkla karıştırlabilen adi nezle (coryza) ye de temas etmek muvafık olacaktır.

Adi nezle (coryza, Common Cold, Virus-Schnupfen) son derece sarı, had, bol ve yapışkan boğaz-burun ifrazı ile mümeyyez, 1-4 gün devam eden, her iklim ve zamanda pek sık görölen bir insan hastalığıdır. Bu hastalığın tetrah devresi 12-96 saattir. Hastalık mutedil şiddette ve kısa süreli olmakla beraber nüküsleri çok ve ihtilatları mühimdir.

Adi nezle (coryza) virusu canlı rüşeyimli tavuk yumurtalarının korio-allantoik şışasında ve rüşeyim suyunda ürer. Bu virus elektronmikroskopta muayenede influenza virusunun A tipine yakın büyüklükte parçacıklar (particles) halinde görölür. Rüşeyim mayünde bulunan virus tavuk eritrositlerini aglutine etmez. Virus maymun ve gelinceğe kabili nakildir.

Adi nezle virusunun költür, laboratuvar hayvanlarına telkih usulleri ve kimyevi ve fiziki âmillerin virus üzerine tesiri, sırayet tarzı influenza virusunda olduğu gibidir.

Bu virusa çocuklar kähillerden ziyade hassastırlar, yaş ilerledikçe mukavemetin arttığı zannediliyor. Münferat adi nezle vak'alarına mevsim değişmelerinde ve soğuk mevsimlerde çok raslanır, bazen epidemiler yaptığı görölür. Soğuk mevsimlerde kapalı yerlerde toplu yaşayış icabı adi nezle çabuk yayılır. Bir nezlelinin mektep gibi bir topluluğa gelişinden sonra, orada bulunanların hemen hepsinde adi nezle başlar. Coryzalı bir şahsın izole bir halde bulunan bir mıntıkaya veya bir adaya gelişini müteakıp bura halkı arasında geniş bir coryza epidemisi meydana gelir.

Adi nezle bilhassa hastahüm başlangıcında son derece sâridir. Hastalar hasta oldukları henüz hissetmelerinden 4-6 saat evvel bile başkalarını enfekte edebilirler ve hastahüm 3-4 üncü günlerine kadar ortalı virus saçarlar.

Adi nezlemin en mühim hususiyeti, mükemmel immün mukavemetini kırması ve her zaman bu gıpta üzerinde yaşamakta bulunan bakterilerin invazyonlarına imkân hazırlamasıdır. Hastahüm çok kısa sürmesinde mukabil, tâli çıkan bakterilerinin faaliyetleri sebebiyle hastada öksürük, boğaz ağrısı ve başka arazlar hafızalar ve aylarca devam edebilir. Hastalık bilhassa çocukları, zayıfları ve ihtiyaralarda lazem ölümte nihayetlenebilen ihtilal intafları husule getirmei sebebiyle çok mühimdir.

Adi nezle (coryza) aşağı seviyede ve kısa süreli, lâkin bu virusa karşı hususi bir muafiyet bırakır. Bir şahıs her sene ve hatta bir senede birkaç defa adi nezleye tutulabilir. Bununla beraber, birçok şahsın sık sık soğuk algınlıkları ve adi nezlelerini bademcikler ve sinüslerdeki müzmin hastalık nihraklarından başlayan reenfeksiyonu olduklarını hatırlamak lazımdır.

Adi nezle daha başlangıcında çok bulaşıcı olması, hastaları tecrit etmenin mümkün olmaması sebebiyle virüs, dolayan ve çalışan hastalarla çok kolay ve çabuk yayılır. Yer yer salgınlar husule gelir ve daima hafif influenza salguları ile karıştırılabilir. Bu hastalıkta, hastaların evlerinde kalmaları suretile tedavi edilmeleri ve ihtilal şüphesi karşısında antibiyotikler kullanılması, tatbik edilmesi lâzım gelen en mühim tedbirlerdir.

Adi nezle (Common Cold, Virus-Schnupfen, Coryza) ile influenza virüsü tipleri arasında muafiyet bakımından bir yakınlık mevcut değildir. Sporadik influenza vak'alarını ve hafif influenza epidemilerini coryza epidemilerinden hastalık tezahüratı bakımından ayırmak pek kolay değildir. Hastalardan virüs tecrit etmek ve bu virüsü hususi tip ve soy serumları ile serolojik usullerle idantifiye etmek ve hastalardan çift serumu muayene etmek suretile influenzanın adi nezleden teğisi tefriki mümkünüdür.

1950/51 grip epidemisi :

Avrupada 1950/51 senesinde seyreden grip epidemisinin (7), (18), (19), (20) mensesi Dünya İnfluenza Merkezi (D.I.M.) tarafından lavet olarak gösterilmiştir. 1950 senesinin Haziran ayında Stokholm civarında mahallî küçük bir grip epidemisi zühur etmiş ve hastalardan influenza A virüsü tipinin A-prime varyantı tecrid edilmiştir.

Bu epideminin, grip epidemisi tarihindeki misallere bakarak sonbaharda civar mıntıkalara yayılması beklenebilirdi, netekim bu salgı 1950 senesinin Kasım ayında Danimarkada, Kasım sonunda Norveç ve kuzey İsvetç'e yürülmüş, Aralık ayında bütün İsvetç'e yayılmıştır.

Norveç ve Danimarkada vak'a sayısı Ocak ayı ortasında azalmış, Danimarkada hastalardan influenza A tipinin A-prime virüsü tecrid edilmiştir. Bu buluşa göre Stokholm civarında 1950 senesinde seyretmiş olan grip epidemisinde tecrid edilmiş olan A-prime virüsü soyunun Danimarkadaki epidemiyi meydana getirmiş olması mümkündür.

Biraz daha evveline gidilecek olursa 1949 senesinde batı Avrupada ve Skandinavya da grip epidemisi seyrettiği görülür. Bu 1949 epidemisinin menşei'de 1948 senesi sonunda Sardinia adasında başlamış olan grip salgınıdır. O zaman bu epidemi çabucak İtalya, İspanya, Fransa, İsviçre, Avusturyaya yayılmış ve buradan Belçika, Hollanda vasıtasıyla Britanyaya, Skandinav memleketlerine ve İrlandaya ulaşmış. Bu tarzda bütün Avrupaya yayılmış olan 1949 grip epidemisinde batı Avrupanın bir çok memleketlerinde gripe musabiyet pek fazla olduğu halde Skandinavya ve Britanyada az idi. 1950 senesinin kış aylarında ise, bu salgın bir sene evvelkinin aksine olarak Britanya ve Skandinavyada çok geniş ve ağır seyrettiği halde batı avrupada hafif seyretmiştir.

1950 senesinin Aralık ayı ortalarında Belçikada, aynı ayın üçüncü haftasında batı Almanya, şimali İrlanda ve Kuzey Britanyada grip vak'aları bildirilmiştir. Bu epidemide Belçikada 1951 senesinin Ocak ayı ortasında nihayetlenmiş, yaşlılar müstesna olmak üzere hastalık mutedil şiddette seyretmiştir. Bu salgında musabiyet nisbetinin % 25 olduğu bildirilmiş, epidemiyi yapan virusun serolojik muayenelerle influenza A tipi olduğu tesbit edilmiştir.

Kuzey Britanyadaki grip epidemisine gelince :

Bu salgının iki mihraktan (Newcastle ve Liverpool) başlayarak etrafa yayıldığı tesbit edilmiştir. Newcastle ve civarından başlayarak yayılmış olan grip salgınının Skandinavyadan gelmiş ve bulaşmış olduğu ve Liverpool ve civarından başlayan ikinci grip mihrakının ise daha ziyade şimali İrlanda da seyretmekte bulunan grip epidemisi ile alakalı olması mümkün görülmüştür.

Bu Influenza epidemisi kuzey istikametinde Scotland'a ve güney istikametinde, Londra bölgesine ve kuzey İrlandadan bütün İrlandaya yayılmış. Kuzey Britanyadaki epidemide çok şiddetli seyretmiştir. Bu epidemide gençler pek az musap olmuşlar, ölüm başlıca hasta ve ileri yaştaki şahıslar arasında görülmüştür.

Britanya ve Wales'de Influenzadan haftalık ölüm vak'aları 126 büyük şehirde 54 adedinden 102 ye yükselmiş ve müteakip haftalarda 458, 890 ve 1099'a vermiştir. Bu ölüm sayısı, epideminin bu muntıkada son 14 seneden fazla bir zaman içinde vukua gelmiş olan grip salgunlarının en geniş ve şiddetlisi olduğunu göstermektedir. Liverpool şehrinde 1951 senesinin Ocak ayının 13 ünde biten hafta içinde 943 rakamına yükselen umum ölüm adedinden 216 sının Influenzaya ait olduğu bildirilmiştir. Aynı rakamlar 1918/19 senelerinin en kötü haftalarında vukua gelmiş olan ölüm vak'aları rakamlarıyla mukayese edilirse epideminin dehşeti açık surette görülmüş olur. 1918 senesinin Ekim ayının 20 sinde haftalık umum ölüm adedi 611 ve bunun 230 zu ise Influenza, 1919 senesinin Şubat ayının 22 sinde haftalık umum ölüm vak'alarının 642 ve bunların 188 inin Influenzaya ait olduğu bildirilmiştir.

Liverpool ve başka yerlerde grip muhıplarnın hemen çoğu yaşlı şahıslar idi. Genç kâhillerin musap olmadıkları görülmüştür. Bütün memlekette umumî olarak ölenlerin

% 85 şı 55 yaşın üstündeki insan topluluğunda idi. Umumiyetle 1918-19 epidemisinde genç kâhillerde yüksek mortalite kayt edilmiştir.

Güney Britanyada Influenza vak'aları sureti umumiyede az olmuş, yavaş yayılmış ve hastalık hafif şekilde seyretmiştir.

Kuzey İrlandada pneumonia ihtilatlarından ölüm vak'aları çok yüksek sayıya varmış. Belfast'da haftada 74 vak'a görülmüş, Ocak ayının sonuna doğru vak'a sayısı azalmağa başlamıştır.

Skandinavyadaki grip epidemisi Finlandiyaya'da şamildir. Burada bilhassa hastalık Hersinki ve Usiman vilâyetlerinde fazla görülmüş, hastalardan ayrılmış olan iki virusun A-prime olduğuna ihtimal verilmiştir.

1951 senesinin Ocak ayının başında İzlanda (Iceland) ve Groenland'da da grip epidemisi görülmüştür. Groenland'daki epidemide halkın % 90 ını gripe tutulmuştur.

Grip epidemisi Hollandada Vlissingen ve Lyden bölgelerinde 1951 senesi Ocak ayı başlangıcında görülmüş bu ayın sonuna doğru azalmağa başlamıştır.

Fransada grip 1951 senesinin Ocak ayı ortalarında görülmüş ve bütün Fransaya yayılmıştır. Bu epidemi Fransaya aynı zamanda, biri kuzeyden (Belçikadaki epidemi) aşağıya, ötekisi kuzey İspanyadan (San Sebastian ve Balbao çevrelerinde) olmak üzere iki koldan yayılmıştır. Paristeki salgında Influenza virusunun A-prime soyu tecrit edilmiş ve Şubatın birinde Dünya Influenza Merkezine gönderilmiştir.

Kuzey Britanya ve İrlandadan başka öteki Avrupa memleketlerinde grip epidemisi hafif seyretmiştir. Ölüm vak'aları ancak 55 yaşının üstünde olanlarda görülmüştür.

Almanyada grip epidemisi çok genişlememiştir. Berlin ve Hamburg, Marburg, Lahn de virusun A tipi çok görülmüş, B tipi üretilmemiştir. Lâkin serolojik muayenelerde pek az şahısta virusun B tipine mahsus antikor bulunduğru görülmüştür.

Yunanistanda grip epidemisi Ocak ayı sonunda görüldüğü bildirilmiştir.

İsviçrede 1950 senesinin Aralık ayında grip başlamış, bu ay sonundan itibaren vak'a adedi her hafta artarak 108, 492, 2221 ve 4059'a yükselmiş, sonra tedricen azalmıştır. Daha fazla malûmat elde edilememiştir.

Yugoslavyada da grip vak'aları görülmüştür. Hastalardan üretilmiş olan virusun B tipi olduğuna ihtimal verilmiş, tetkik maksadıyla "Dünya Sağlık Merkezine" gönderilmiş ise de bu konuda henüz daha fazla malumat alınmamıştır.

Türkiyede 1950-51 grip epidemisi :

Türkiyede son grip epidemisi en evvel İstanbulda 1950 senesinin Kasım sonu ve Aralık ayında başlamıştır. Bunu müteakip Türkiyenin başka vilâyetlerinde de grip vak'aları bildirilmiştir. Türkiyenin merkezinde olduğu kadar kuzey, güney, batı ve do-

ğu vilâyetlerinde grip vak'alarının olduğu bildirilmesi, bütün Türkiyede gripin hüküm sürmüş olmasına şüphe bırakmamıştır. Grip seyrettiği bildirilen vilâyetler başlıca şunlardır : İstanbul, Ankara, Bursa, İzmir, Afyon, Denizli, Isparta, Eskişehir, Kırşehir, Kayseri, Zonguldak, Samsun Amasya, Tokat, Sivas, Erzincan, Erzurum, Kars, Van, Adana ve Hatay.

Biraz yukarıda münasebeti dolayısıyla belirttiğim gibi grip hastalığı hiç bir memlekette ihbarı mecburi hastalıklar arasına konmamış olduğundan, Türkiye Hükümeti de bu hastalığın ihbarını mecburi tutmamıştır. Bu sebepten son grip epidemisinde memleketimizde her vilâyetteki grip musabları üzerinde sahit bir rakam elde etmek mümkün olamamıştır. Sivas mntikasında bu vilâyet Sağlık Müdürünün tahmini taktirine göre halkın % 10-20 sinin gripe musab olduğu merkezindedir. Bu rakam öteki vilâyetlerin bazıları içinde aşağı yukarı aynen kabul edilebilir. Bir çok vilâyetlerde ise grip pek siki seyretmiştir.

Bu durum kış aylarında bir çok vilâyetlerimizden geçmiş olan Enstitü Müdürü Dr. Niyazi Erzın tarafından da görülmüştür.

Hastalığın klinik lavası umumiyetle mutedil nümune de idi. Humma vasati olarak 2-3 gün devam etmiştir. Bazı hastalarda ise bir gün devam etmiş ise de 40 c. dereceye kadar yükselmiştir. Prostration pek aşikâr idi. Nekahet pek uzun sürüyordu. Hastalığın nekahatinde bulunanlar kendilerini en az iki hafta çok zayıf ve yorgun hissediyorlardı. Bu salgında ihtilat hemen görülmüyordu. Gripden ölüm vak'aları bildirilmemiştir.

Türkiyedeki 1950/51 grip epidemisinin menşesine gelince.

Türkiyede yukarı teneffüs yolları hastalıklarının dikkati çekecek derecede artışı Aralık ayında en evvel İstanbul şehrinde duyulmağa başlamıştır. İstanbulde Aralık ayı sonlarında ve Ocak ayında grip salgın bir hal almış ve sonra tedricen azalmağa doğru gitmiştir. İstanbulu Ankara, İzmir, Bursa, Sivas, Erzurum, Zonguldak takip etmiştir.

Salgının Türkiyeye kuzey batı Avrupadaki epdemi sahasından pek sık ve doğru sefer yapan uçakların yolcularıyla İstanbul'a gelmiş olmasına ihtimal veriyorum. İstanbuldan sonra grip salgınları en evvel uçak, tren ve vapur seferleri pek sık olan şehirlerimizde başlamış ve bunları öteki vilâyetler takip etmiştir. Enstitüde üretilmiş olan virus tiplerinin, vasıfları itibariyle batı kuzey Avrupada seyretmiş olan epidemide tecrid edilmiş bulunan virüslara benzerlik göstermeleri'de, biraz yukarıda işaret ettiğim uçak seferleriyle geldiği ihtimalini takviye eder mahiyette bulmaktayım.

Umumi hıfzassıhha kanunumuz bu hastalığın ihbarını mecbur tutmuyorsa da, Sağlık Bakanlığı bu hususta lâzım gelen hassasiyeti göstermiştir. Grip epidemisi başlarken, Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı bütün teşkilâtına yaptığı bir tamimle grip salgınından korunma, gripe musab olduktan sonra, gripde başlıca ölüm sebebi olan ihtilâtı önleyici tedbirler ve ilaçlar tavsiye etmiştir. Bundan başka, hastalardan grip virüsü

üretmek ve epidemiyi yapan virusun tipini tayin etmek, bununla beraber gripin serolojik teşhisini yapmak ve virus tipini öğrenmek için hastalardan materyel alıp gönderme usulleri de tamm edilmiştir.

Virusu üretme maksadiyle gripilerden materyel alıp gönderme usulü biraz yukarıda yazılmıştı. Hastalardan alınmış olan materyellerin çoğu adi posta ile gönderilmiş, bir hafta kadar yollarda kalmış olduklarından, bu gibi materyellerin kültürlerinden bir netice çıkması beklenemezdi. Sivas Sağlık ve Sosyal Yardım Müdürlüğü, hastalarından aldığı materyeli soğukta ve sür'atle Enstitüye ulaştırmış olması sebebiyle hastalığın ilk günlerinde alınmış olan üç vak'aya ait boğaz çalkantı sularından virus üretilebilmiştir. Bu hususta bir taraftan Sağlık Müdürlüğüün konuya verdiği ehemmiyet ile beraber, o günlerde B. C. G. Verem aşısı tatbikatını mahallinde organize etmek ve tatbikatı görmek maksadiyle Sivastan geçmiş olan Enstitü Müdürü Dr. Niyazi Erzin materyelin usulü dairesinde alınıp ve soğuk tertibat içinde gönderilmesinde büyük işnil olmuştur.

Ayrıca Ankara şehrinden tedarik edilmiş olan materyelden de virus üretilmiştir. Bu virus kültürleri usulü dairesinde kurutularak Londradaki Dünya Grip Merkezine gönderilmiş ve Dünya Sağlık Teşkilâtının Cenevredeki Epidemiyoloji servisine telgrafla bilgi verilmiştir.

Enstitüde üretilmiş olan bu viruslardan başka ayrıca Dr. Sabahattin Payzın tarafından, başka teknik çalışmaları Enstitüde ve Servis personeli tarafından yapılmak suretiyle iki virus üretilmiştir.

Enstitünün virus servisi ve grip merkezinde üretilmiş olan virusların tipleri, yine bu merkezde hazırlanmış olan hususi tip serumları ve Standart tip serumlarıyla H. İ. test'i yapılarak tayin edilmiştir. İhbarın çabuk yapılması lazım geldiğinden bulunan virusun Influenza A tipi olmalarının muhtemel bulunduğu derhal Dünya Grip Merkezine bildirmiştir. İncelemeye devam edildi ve virusun Influenza A tipine ait A' = A-prime soyu olduğu tesbit edildi. Bu netice Enstitü tarafından hem Dünya Grip Merkezine ve hem de Dünya Sağlık Teşkilâtının Cenevredeki merkezine malûmat verilmiştir. Bu son grip salgınında Enstitü, hem virus üretmiş ve hem tipini de tayin etmiştir. Enstitünün Virus Servisinin (Influenza Merkezi) bulduğu neticelet Dünya Grip Merkezi tarafından da tasdik edilmiş, hem de merkez hem de Dünya Sağlık Teşkilâtı tarafından Enstitünün mesaisi taktir edilmiştir.

Amerika kıt'asında :

Birleşik Amerikada California bölgesinde grip vak'aları çokça görülmüştür. Hastalık hafif seyretmiştir. Bu bölgelerde Influenza A tipinin A' varyatı tecrid edilmiştir.

Kanada da pek az grip vak'ası görüldüğü bildirilmiştir.

Güney Amerikada Peru ve Brezilyada 1950 senesinin Aralık ayında başlamak ve fazla olmamak üzere grip vak'aları görülmüştür. Brezilyada seyreden epidemide viru-

sun A' soyu tecrid edilmiştir. Amerikanın öteki muntikalarında durumun grip epidemisi bakımından normal olduğu bildirilmiştir.

Şimdi Afrikada grip epidemisi Trablus Garp, Cezayirde çok yayılmış ise de Fransız himayesinde bulunan Fas'ta, Tacada da hafif vak'alar görülmüş, Tunusta durumun normal olduğu bildirilmiştir.

Asyada :

İran, İsrail Hükümetlerinde grip epidemisinin çok yayılmış bir haide bulunduğu bildirilmiştir. İsraildeki grip epidemisine bilhassa çocukların musab oldukları görülmüştür. Hastalardan üretilmiş olan bir kaç virusun A-prime soyu olduğu öğrenilmiştir.

Lübnanda yalnız grip vak'aları görülmekte olduğu bildirilmiştir.

Japonyada grip epidemisi 1950 senesinin Aralık ayında başlamış, şiddetlice seyretmiş ve 1951 senesi başında azalmağa başlamıştır. 1950 senesinin son iki haftasında grip musabı 4615 ve 3831 iken 1951 senesinin ilk haftalarında 904 ve 827 vak'aya düşmüştür. Japonyada seyreden bu grip epidemisi esnasında memleketin 11 muntikasında A' virus soyu tecrid edilmiştir.

1950-51 senesinde seyretmiş olan grip epidemisi hakkında Cenevredeki Dünya Sağlık Merkezi ile Londradaki Dünya Grip Merkezinden alınmış olan rapor ve yazılardan çıkarılmış olan özet yukarıda bildirilmiştir. Bu malûmata göre 1950/51 grip epidemisinin kuzeyden Skandinavya ve bir taraftan İrlanda ve güneyden İspanyadan başlayarak bütün Avrupaya ve civarlarına yayılmış olduğu görülür. Bu salgında hastalık Avrupada Kuzey Britanya ve İrlanda da çok şiddetli ve 1918/19 pandemisinde görüldüğü derecede ağır seyretmiştir. Asyada Japonyada mühim sayıda grip vak'aları görülmüş ve başka muntikalarda az veya çok geniş yayılmış olmasına rağmen hastalık hafif seyretmiş ve mühim telefata sebep olmamıştır.

1950-51 grip epidemisinde laboratuvarları grip teşhisine müsait olan memleketlerde hastalardan virus tecrid edilmiş, serolojik muayenelerle geçirilmiş hastalığın hangi virus tipi tarafından husule gelmiş olduğu tesbit olunmuş muntika grip merkezlerinde üretilmiş olan viruslar Dünya Grip Merkezine gönderilerek idantifikasyonları yapılmıştır. Muhtelif memleketlerde grip virusunun hangi tipi tecrid edilmiş olduğu yukarıda yazılmıştır. Bu epidemide hastalardan virus üreterek Londradaki Dünya Grip Merkezine kurutulmuş virus numunesi gönderen Hükümetler, bize bildirilmiş olan rapora göre şunlardır : Britanya ve Amerikadan başka Avrupada, Finlandiya, İsveç, Danimarka, Belçika, Hollanda, İrlanda, Fransa, Almanya, İtalya, Yuğoslavya, İspanya, Türkiye, Yunanistan, İsrail, Brezilya, ve Japonya.

Grip epidemisinin seyrettiği bölgelerde yapılmış olan serolojik muayenelerle bu salgın A virus tipinin yaptığı kanaatı vermiştir. 1947 den beri Danimarka, İngiltere,

İrlanda ve Hollanda da grip epidemisi sebebi olarak virusun A tipi hakkın idi. Bu memleketlerde seyretmiş olan son epidemide ise imtika grip merkezlerinde virusun A-prime soyu izole edilmiştir.

1950 senesi Kasım ayında Kopenhagta tecrid edilmiş olan virus soyunun antijen bakımından daha evvel Stokholm da tecrid edilmiş olan A Sweden-3/50 virus soyundan çok bariz olarak ayrı olduğu bulunmuştur. Kopenhag ve Stokholm Devlet Serum Enstitülerinde virusun A Sweden 3/50 yaz soylarına karşı tecrübevi olarak biraz vakcen hazırlanmıştı. lakin bu arı Kopenhagta seyreden epidemiyi karsılayamamıştır.

Danimarkadaki virus soyu (A-prime, 1950/51 virus soyları, A Sweden 3/50 arasında ve öte taraftan 1949, 1947 A-prime soyları arasında henüz mukayeseler yapıp yapılmadığı ve bu mukayeseler yapılmış ise neticeleri hakkında henüz bir bilgi verilmemiştir.

Dünya Grip Merkezinden Enstitüye gönderilmiş olan son yazda.

1950/51 kış epidemisi esnasında muhtelif memleketlerden izole edilerek Londra'daki Dünya Influenza Merkezine gönderilmiş olan virus nümuneleri, bu merkezde yeniden incelenmiş ve hepsinin A-prime oldukları anlaşılmıştır. Merkez bu virusların başlıca H. L. testi ile mukayese etmiş ve bulunmuş olan neticelerin komplemanın tesbiti teminü ile elde edilmiş olan neticelere uydugu görülmüştür.

Son epidemide tecrid edilmiş olan A-prime soylarının, 1947 A-prime soyundan ziyade 1949 epidemisinde üretilmiş olan A-prime soylarına benzedikleri ve hemen bunlardan kabili tefrik olmadıkları bulunmuştur.

1951 epidemisinde tecrid edilmiş olan virus nümunelerinden yirmiye kadar 74 dü üzerinde inceleme yapılmış ve bunların 2 esas tip (L ve S) vastını haiz oldukları ve lürde bu her iki tip vastlarını taşıyan ara tipi (SL) bulunduğu meydana çıkarılmıştır.

S=Skandinavya tipi umumi olarak bütün homolog ve yüksek ayarlı gelincik A-prime anti serumlarıyla çok aşağı ayarda reaksiyon verdikleri, homojen olmadıkları ve Q safhasında (9) bulunan A-prime viruslarına benzedikleri ve L=Liverpool tipinin daha ziyade homojen olduğu, homolog gelincik serumlarıyla yüksek ayarda reaksiyon verdikleri tesbit edilmiştir.

İlk laboratuvar araştırmalarında meydana çıkarılmış olan bu S ve L tiplerinin ayrı antijenik tipler olmadıkları ve laboratuvarlarda birinden ötekine inkılay edebilmelerinin mümkün olduğu da bildirilmiştir. Bu değişikliğin henüz meçhul olan sebebini, bundan sonra yapılacak laboratuvar araştırmaları aydınlatacaktır.

1950/51 Influenza epidemisinde muhtelif memleketlerde tecrid edilmiş olan ve Dünya Influenza Merkezinde de incelenmiş ve tipleri tayin veya tasdik edilmiş olan viruslar listede memleketi ve tipleri muayyen işaretlerle ve keza haritada da her memlekette hangi tiplerin bulunduğu işaret edilmiştir.

1950 senesinin Haziran ayında İsveçte başlamış olan epidemide 4 S tipi, yine bu memlekette 1950 Aralık ve 1951 Ocak aylarında 7 S tipi, Finlandiyada 1951 Ocak ayında S tipi, Danimarkada 1950 Kasım ayında 4 S ve 3 SL tipleri, 1950 Şubatında İrlanda da yalnız 2 S tipinin epidemi sebebi oldukları anlaşılmıştır.

1951 Şubat ayında Belçikada 1 S, aynı senenin Mart ayında Almanyada 1 S tipi tecrid edilmiştir.

Şimali İrlanda çevrelerinde, Liverpool ve İtalyadan başka bütün Akdeniz muntakasında (Fransa, Türkiye, İsrail, Yunanistan ve İspanya) hastalık sebebinin L tipi olduğu tesbit edilmiştir.

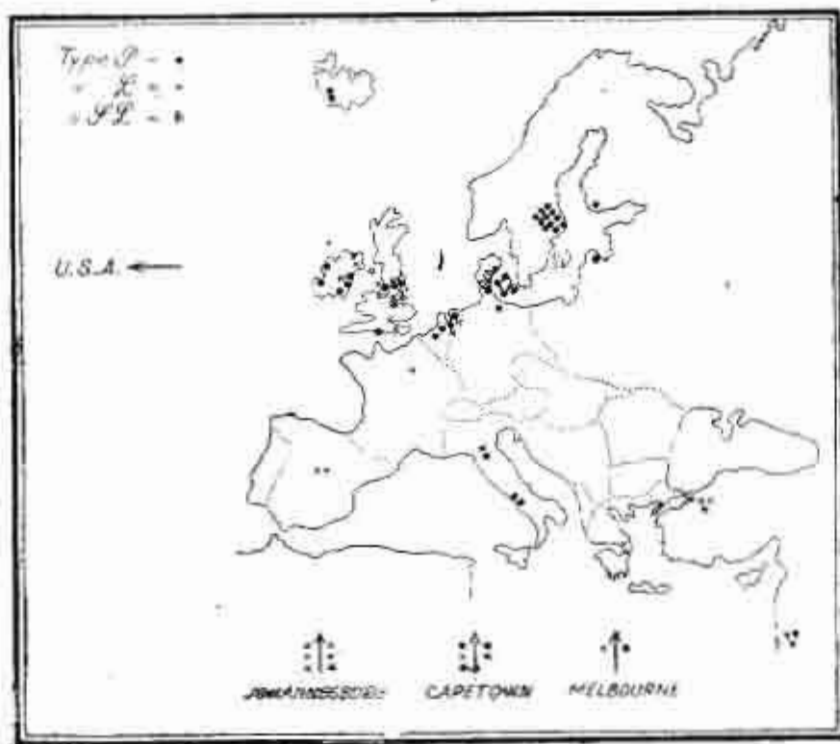
İngilterede her üç tip (S, SL, L), müstakil İrlanda, Hollanda ve İtalyada her iki tip (S ve L) bulunmuştur.

Amerikadan gönderilmiş olan virus numuneleri üzerinde henüz laboratuvar deneyleri tamamlanmamış, müeyyene edilmiş olan yalnız bir numune S tipi çıkmıştır.

Güney yarım küresinin 1950 virus tiplerinin Avrupadakililerle müntesab ve karakterleri henüz tesbit edilmemiştir. 1950 senenin 20. aylarında seyreden epidemide Avustralyada (Melbourne), Cenubi Afrikadan Capetown şehrinde her iki tip (S ve L), Yohannesburg da yalnız L tipi bulunduğu anlaşılmıştır.

Dünya Grip Merkezinde mukayese edilmiş olan 74 tipin 31 tipi L, 39'unun S ve 4'ünün de SL tipi olduğu görülmektedir.

Dünya Grip Merkezi 1950 51 eşitleniminde biten tipler ve epidemik seyri üzerinde yaptığı çalışmalarında mühim ve gayan dikkat meseleler kararsız kalmış bu meseleleri laboratuvar deneyleri tamamladığı ve izlenilen malumat topladığı zaman üzerinde münakaşa edileceği bildirilmiştir.



Memleket:	Salgının tahminen başladığı tarih	Soyların sayısı		
		S	K.	L.
Avustralya	Haziran 1950	1		1
Güney Afrika (Cepetown)	Agustos 1950	3		3
(Yohannesburg)	Temmuz-Agustos 1950			6
İsviçre	Haziran 1950	4		
İsviçre	Aralık-30-Şubat 1951	7		
İtalya	Kasım 1950	4	5	
Finlandiya	Haziran 1951	1		
İrlanda	Şubat 1951	2		
Britanya	Ocak - Şubat 1951	4	1	7
Kuzey İrlanda	Ocak 1951			2
Müstakim İrlanda (Elce)	Ocak 1951	4		1
Hollanda	Ocak - Şubat 1951	3		1
Belçika	Şubat 1951	1		
Fransa	Ocak 1951			1
Almanya	Mart 1951	1		
Japonya	Ocak 1951			2
İtalya	Şubat 1951	3		1
Yunanistan	Mar. 1951			1
Türkiye	Şubat 1951			3
İrsail	Ocak - Şubat 1951			3
Birleşik Amerika	Ocak 1951	1		
		39	4	31

Dünya İnfluenza Merkezi

Epidemi ve pandemi yapabilen bir çok hastalıkları karşı lüzumu kadar koruyucu tedbirler itihaz edilebildiği halde İnfluenza epidemilerini önlemek hemen mümkün olmamaktadır. Grip epidemilerinin çoğunun ani başlaması ve sür'atle yayılma kudretine haiz olması, uçak yolelarıyla mahdut mülklerdeki İnflenzanın kısa zamanda civar mülklerle ulaşabilmesi karşısında grip virusunun vasıflarını çabuk değiştirmesi ve bununla beraber hastalığa karşı müessir bir aşı hazırlanmaya elverişli müstekar bir virus tip veya soyunun elde edilmemiş olması, İnfluenza konusunun öneminin büyüklüğünü göstermeğe kâfidir.

İnfluenza pandemilerinin bilhassa 1918-19 pandemisinin bıraktığı korku bu seneleri idrak edenler üzerinde izlerini hala muhafaza etmektedir. Bu pandemi büyük iktisadi zararlardan başka 20.000.000 dan fazla insanın helâkine sebep olmuştur. Bu son İnfluenza pandemisinin sebep olduğu ölüm sayısı bütün birinci Dünya harbinde ölenlerin sayısını kat kat aşmıştır. Epidemileri vaktinde haber alınmamak, yayılmayı önleme tedbirlerini lâyık ve hile tatbik edememek de, salgının ağırlaşmasına ve yayılmasına sebep olmaktadır.

1918, 19 pandemisinde ölüm vak'alarının şiddetli oluşunda bir taraftan tâli intan amillerinin husule getirdikleri ihtilâtların, pnömouilerin sebep oldukları öte taraftanda virülansı fazla ve toksik tesiri şiddetli bir virus soyu tarafından meydana geldiği ileri sürülmüştür. Bu gün Influenza virusunun labil ve mutan soyolar meydana getirmeğe muktedir olduğu bilindiğinden, o zaman bu mutantlardan bir veya bir kaçının o pandemiyi husule getirdiği düşünülebilir. Bu gün henüz bilmediğimiz her hangi bir sebep tesiri altında grip virus tiplerinde meydana gelecek bir mutant soyun daha az veya daha çok şiddetli bir pandemi yapay yapmayacağı kat'i olarak kestirilemez. Buna binaen 1918, 19 pandemisi kadar tahripkâr bir grip salgınının tekrerrüü tehlikesi alakalı mütehassısların fikirlerini daima işgal etmekte bulunmuştur.

1947 senesi Temmuz ayında toplanmış olan Dördüncü Milletlerarası Mikrobiyoloji Kongresine iştirak etmiş olarak böyle bir düşüncemizi tesiri altında influenza üzerinde ehemmiyetle durmuşlar, bu konunun Milletlerarası iş birliği yapmak suretiyle tetkik edilmesinde müttefik kalmışlardır. Bu konu üzerinde yapılmış olan ayrı bir toplantıda hazırlanmış olan muhtıra Dünya Sağlık Teşkilâtına gönderilmiştir.

1947 senesi Eylül ayında Dünya Sağlık Teşkilâtının bu konu ile ilgili komisyonunda mesele tetkik edilmiş, Britanyada bir Dünya Grip Merkezi kurulmasının tavsiye edilmesine karar verilmiştir. Bunun üzerine Londradaki "British Medical Research Council"e müracaat edilerek "National Institute For Medical Research" adındaki enstitüde Dünya Influenza Merkezinin kurulması teklif edilmiş ve adı geçen enstitü tarafından, grip virusu tiplerinden birini bulmuş olan Dr. C. H. Andrewes'in idaresinde gerekli teşhisin kurulması kabul olunmuştur.

Dünya Grip Merkezi kurulduktan sonra bütün Hükümetlerle iş birliği yapılması için gerekli teşebbüslere geçilmiştir. Bu maksatla,

1) Dünyanın her tarafından influenza konusu üzerinde çalışabilmek için gerekli kolaylıkla ve malzemeye malik olan laboratuvarların, Londradaki Dünya Influenza Merkezi ile iş birliği yapabileceği ve bunların "Dünya Sağlık teşkilâtının mantıka grip merkezleri" olarak tavsiye edilmeleri,

2) Dünya Sağlık Teşkilatı ile iş birliği yapmak isteyen lakin gerekli laboratuvarı kurmağa muktedir olmayan memleketlerin bir müşahit "Observer" tayin etmek suretiyle bu teşkilâta dahil olmaları, düşünülmüş ve keyfiyet Hükümetlere yazılmıştır.

Bu iki tekliften birincisini kabul edebilen Hükümetler bir laboratuvarını veya Pasteur, Hıfzıssıhha Enstitülerinde kurulmuş bir virus araştırma laboratuvarını, grip üzerinde çalışmağa ayırmış, yahut yeniden bu iş için bir laboratuvar kurmuşlar; böyle bir laboratuvar kuramayanlarda bir müşahit tayin etmişlerdir. Bu suretle Londradaki "Dünya Grip Merkezi (WIC) ne bağlı" mantıka Influenza merkezi=Regional Influenza Centre ve "müşahit=Observer"lerden tereküp etmek ve bütün dünyaya şamil (bir kısım Devlet gurubu bu teşkilâta değildir) olmak üzere grip üzerinde çalışma, araştırma, haber alma teşkilatı kurulmuş ve vazifeleri tesbit ve tebliğ edilmiştir.

"Dünya Influenza Merkezi"nin vazifesi :

a) Muhtelif memleketlerde hüküm süren influenza virus tipleri hakkında malumat toplamak ve dağıtmak.

Bu Merkez her suretle Milletlerarası bir "gözetleme yeri" vazifesi yapar ve Dünyanın her tarafında bulunan mahallî veya tali merkezlerden (Regional Influenza Centre) gönderilen virus numunelerinin idontifiye etmek ve bunlar üzerinde araştırmalar yapmak, tıpta tayin etmek suretiyle dünyadaki influenza infeksiyonunu takip eder.

b) Muhtelif memleketlerdeki epidemilerden tecrid edilmiş virus soylarını saklamak, kolleksiyon yapmak ve isteyen laboratuvarlarına göndermek.

Mühim bir vazifesinde grip virusunun bütün tipi ve soylarına karşı kullanılabiləcək bir aşının hazırlanmasını temin edebilecek bir virus tipi veya soyu bulma hususunda uzun vadeli araştırmalar yapmaktır.

c) Üçüncü bir vazifesinde tür öğretimi Müessesesi olmalıdır. Aşağıda ziyareti laboratuvar adanlarına influenza konusunu üzerinde kullandıkları tekniği göstermektedir.

Muntika Grip Merkezleri "Regional Influenza Centre" nin vazifeleri :

- Influenzanın serolojik usullerle teşhis.
- Boğaz ralkantı suyundan yarıyurt veya gelincikte virus üretmek.
- Virusu posta ile gönderilebilmek için kurutmak.
- Mahallî grip epidemilerinde, epidemiyolojik malumat, serum ve virus tipleri toplamaktır.

Mahallî grip merkezleri umumiyetle iki veya üç emde bir vakua gelen ve kısa süren influenza epidemilerinin sebebi üzerinde ancak bir kaç ay meşgul olacaklarından, öteki zamanlarda araştırma işleriyle ve başka iş ve vazifelerle meşgul olmaları uygun görülmüştür. Bundan başka imkân nisbetinde grip üzerinde araştırma çalışmalarında yalnız temenni edilmiştir.

Müşahitelerin vazifeleri :

Müşahiteler : Devletin Sağlık teşkilatında (Sağlık Bakanlığı gibi) vazifeli bir hekim müşahit olabilir. Müşahitelerin grip teşhisi yapan laboratuvarlar (muntika grip merkezleri) la temasta bulunmaları lâzım gelmektedir. Mümkün olduğu taktirde patolojik materyel alıp en yakın muntika grip merkezine, yoksa en seri vasıta ile Dünya grip merkezine (WIC) gönderir. Müşahiteler memleketlerindeki gripin epidemiyolojik vakalarından, laboratuvar deneylerinin neticelerinden haberdar olurlar.

Haber verme işi :

Millî Sağlık Teşkilatı, memlekette grip epidemisi görülünce Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) nun epidemiyolojik haberler bürosuna bilgi ve rapor verir. Bundan başka muntika grip merkezlerine ve bunları bulmadığı memleketlerde müşahitlerinde Dünya Grip Merkezine rapor göndermeleri şayanı arzudur, denilmiştir.

Haber verilmesi lazım gelen hususlar :

- a) Yukarı teneffüs yollarına ait hastalıklar mutad zencelik sayısının üstüne çıkarsa,
- b) Hususi sistemik arazlar mevzii arazlardan şiddetli olursa,
- c) Yüksek mortaliteli grip salgınları,
- d) Gayri mutad yukarı teneffüs yolları salgınları,
- e) Yaz mevsiminde kuzey yarım küresinde Mayıs ve Haziran aylarında toplu bir halde görülen salgın başlangıçları,
- f) Her hangi bir laboratuvarıda hastalık sebebi olarak bulunmuş olan Influenza virusunun A veya B tiplerinden birisi veya bunlardan hiç birisi olduğu tesbit edildiği zaman, derhal telgrafla Dünya Sağlık Teşkilatı (WHO) nın Cenevredeki epidemiyolojik haberler bürosuna ve aynı zamanda Londradaki Dünya Grip Merkezi'ne (WIC) telgrafla malumat verir,
- g) Müşahiteler ve Sağlık Teşkilatına bağlı başka memurlar, hastalardan usulüne uygun olarak alınmış boğaz çalkantı sıyumu ve serumları, yukarıda numune alıp gönderme kısmında yazıldığı tarzda, sür'atle bir grip merkezine gönderirler. Mahalli grip merkezleri bu maddelerin muayenelesinin neticelerini her iki merkeze telgrafla bildirirler.

Haber verilmeyecek hususlar :

Umumi olarak bir mütakada her yıl grip salgını nadir vukua geldiği, ancak 2, 3, 4 senede bir görüldüğü cihetle, her yıl mevsim münasebetiyle artan üst teneffüs yolları hastalıklarının bildirilmemesi ayrıca tasrih edilmiştir.

Mahalli grip merkezleri ve müşahitelerin bu mesaisine mukabil, "Dünya Grip Merkezi" topladığı malumatı Hükümetlere, mahalli grip merkezlerine ve müşahitlere mutad usullerle bildirmektedir.

"Dünya Grip Merkezi'nin bütün dünyaca ne kadar faydalı bir müessese olduğu daha 1948 sonu ve 1949 başlarında bütün Avrupada yayılmış olan grip epidemisi esnasında görülmüş ve takdir edilmişti. Bu epidemide muhtelif memleketlerden "Dünya Grip Merkezi" ne gönderilmiş olan virus numuneleri üzerinde bu merkezde yapılmış olan araştırmalar neticesi salgına sebep olan virusun, şimdiye kadar Avrupada izole edilmemiş olan ve A virusu tipi içinde ayrı bir varyant A³ yahut A-prime adı verilmiş olan yeni virus soyu olduğu meydana çıkarılmış idi. Ciddi ve ağır bir şekilde yayılmamış olan 1948/49 salgını esnasında "Dünya Sağlık Teşkilatı" ve "Dünya Grip Merkezi" ve kollanının başarılı mesaisi, gripin tetkikinde Milletlerarası iş birliğinin kıymet ve ehemmiyetini açıkça göstermiştir.

Bu son 1950/51 grip epidemisinde de başta "Dünya Grip Merkezi" olmak üzere Uluslararası Laboratuvarlar Şebekesi ve Teşkilatı sayesinde grip epidemilerinin başlangıç ve seyirleri iyi takip edilebilmiş, epidemiyi meydana getiren virus tipleri tecrit edilebilmiş, idantifikasyonları yapılmış, haberalma-haberverme hizmetleri çok iyi işlemiştir.

Türkiyede Dünya Grip Merkezine bağlı grip müşahidi ve grip merkezi :

Dünya Grip Merkezi kurulduktan sonra muhtelif memleketlerde gerekli teşkilatını yaparken memleketimize de müracaat etmiş bulunuyordu. Londradaki "Dünya Grip Merkezi" ile Cenevredeki "Dünya Sağlık Teşkilatı" Epidemiyolojik haber alma servisi tarafından gösterilen lüzum üzerine. Sağlık Bakanlığı Sağlık İşleri Genel Müdürlüğü'nün 10.11.1948 tarih ve 518/14917 sayılı yazılılarıyla, her bakımdan yüksek değeri müsellem olan Enstitü Müdürü Dr. Niyazi Erzini "Türkiyede "grip müşahidi" olarak ödevlendirmiş idi.

Türkiyede Grip konusu üzerinde çalışmalara R. S. M. H. Enstitüsünde, 1948-49 kış mevsiminde seyretmiş olan grip epidemisi sırasında başlanmıştır. Enstitünün kontrol servisinde, servis şefi Dr. Sabahattin Payzın (1950 senesinden beri Tıp Fakültesinde Doçent) hastalardan aldığı boğaz çalkantı sularından gelincik ve farelere burun yoluyla telkih ederek hastalandırması ve bunların akciğerlerini kurutarak, tipini tayin mak-sadiyle Londradaki Dünya Grip Merkezine göndermiş ve bu Merkezde yapılan incelemeler neticesi virusun A soyu olduğu tesbit edilmiş idi. Dr. Payzın bu mesaisini 1949 senesi Mayıs ayında İstanbulda toplanmış olan Uluslararası Üçüncü Patoloji Kompart Kongresinde tebliğ etmiş ve Enstitünün Dergisinde (8) de yayınlamıştır.

Enstitüye 1949 senesi Mayıs ayında geldiğim zaman virus konusu üzerinde meşgul olmayı arzu etmiştim. Son bir kaç sene içinde bütün dünya Pasteur veya Hıfzıssıhha Enstitülerine ayrıca bir virus araştırma servisi ilâve ediliyordu. Bunlar arasında R. S. M. H. Enstitüsünde 1949 senesinde virus araştırma servisi kurulmaya başlanmıştır. Bu servis 1949 senesinden itibaren son zamana kadar muhtelif virus konuları üzerinde çalışmış, ezcümle memlekette ilk defa Newcastle hastalığının mevcudiyetini klinik ve laboratuvar araştırmalarıyla tesbit etmiş, insanda yine klinik ve laboratuvar usulleriyle ilk defa insanda bir Newcastle vak'ası tesbit etmiş. Komarow virus soyu ile müessir bir aşı hazırlamış ve 7000 den fazla tavuk üzerinde tatbik ettirerek çok müessir olduğunu ortaya koymuş. muhtelif virusların laboratuvar tekniği üzerinde incelemeler yapmış ve orijinal Dr. Erzini muayene masası ve sporu, tertip edilmiş, nesicleri hazırlama suretiyle virüsü serbest hale getirme ve kuduz virusuna antibiyotiklerin tesiri (kuduz şubesiyle beraber) hakkında araştırmalar yapmış ve son defa memlekette halkın kanlarında grip antikoru bulunup bulunmadığını ve hangi tip antikorumun yüzde kaç nisbetinde bulunduğunu araştırmış ve 1950/51 grip epidemisinde hastalardan grip virüsü üretmiş, bu virusların tiplerini tayin etmiş ve virüsü kurutarak Londra Grip Merkezine göndermiş bu merkez tarafından da bu buluşlar tasdik edilmiştir.

Son bir sene zarfında Dünya Sağlık Teşkilatının muhtelif şubelerinde çalışan tanınmış bir çok müteahhas memurları Enstitünün çalışmalarını, bilhassa Enstitünün B. C. G. servisinde verem aşısı hazırlama ve tatbikası üzerindeki mesaisini görme vesilesiyle de gelmiş olan en selahiyetli memurları, Enstitünün çalışmalarına karşı taktirlerini bildirerek ve mümkün olan yardımı yapmayı vad ederek ayrılmışlar ve bu vaidlerini de yerine getirmişlerdir.

Cenevredeki Dünya Sağlık Teşkilâtının Merkez bürosunun Umum Müdürü Dr. Brock Chisholm, imzasıyla 22 1951 mektuplarında Hükümetimizin muvafakatiyle R. S. M. H. Enstitüsünü Dünya Grip Merkezine bağlı bir grip merkezi olarak kabul ettiklerini bildirmekten memnurluk duyduklarını, bu hususun kabul edildiğine dair seri cevap verilmesi yazılmıştı. Enstitü, bu vazifeyi memnurlukla kabul ettiğini 26/2 1951 tarihli yazıyla bildirmiştir. Bu suretle Enstitüdeki virus araştırma servisi aynı zamanda muntika grip merkezi olmuştur. Bundan sonra Cenevredeki Dünya Sağlık Teşkilâtının Merkezinden, ancak grip araştırmalarında kullanılmak üzere super-speed centrifuge ile (-25 c.) derecede soğutan bir buz sandığı hediye etmiştir. Hediye edilmiş olan santrifüjün fotoğrafı aşağıda görülmektedir. Dünya Sağlık Teşkilâtının Enstitüye karşı gösterdiği kıymetli tevaccübe ve gönderdiği cihazlar için Enstitü mezkur teşkilata teşekkürlerini sunar.



Çalışmalarında mümkün olabilen bütün yardımı ve kolaylığı göstermek lütfunda bulunan Enstitü Müdürü Dr. Niyazi Erzincan'a teşekkürlerini sunmaktan büyük zevk duyarım.

Enstitü Müdürü Dr. Erzincan'ın her şubenin mesaisiyle yakından meşgul olmasından başka, isabetli görüşleri, ciddi ve devamlı çalışmalarıyla Enstitünün üç şubesini Uluslararası iş birliği teşkilâtına sokmuş bulunması taktir ve sevinç vericidir, bu yüzden de kendisinin mesaisi ayrıca şayanı şükrandır.

Ö Z E T

1 — Influenza epidemisi olmadığı zamanlarda memleketimiz halkının serumlarında grip antikorlarının durumunu öğrenmek maksadıyla, Ankara vilayeti ile civar vilayetlerden gelmiş olan serumlarla influenza A ve B virus tipleri kullanarak hemagglutination-inhibition testi (H. I. test) yapılmış ve bunlardan 245 serumda :

*% 53 ünde Influenza A (PR8) ve % 24 ünde Influenza B (Lee) virus tiplerine karşı serum dilüsyonlarının 1/160 ve daha yukarı nisbetlerinde (çoğu 1/640) antikor (inhibitör) bulunduğu,

*% 6 ünde her iki virus tipine karşı antikor bulunmadığı,

*% 17'sinin 1/80 veya daha altındaki dilüsyonlarının ya A veya B tiplerinden birine yahut her ikisine karşı muhtelif nisbetlerde antikor (inhibitör) ihtiva ettikleri bulunmuştur. Elmdan sonra muayene edilmiş olan serumların da neticelerin tahminen eşvelki neticelere aydunuğu görülmüştür.

H. I. testinin verdiği neticelerin frengi basamaktan yapılmış muayenelerde alınıp neticelere bir tutulması görülmemiştir.

Text'de izah edildiği vaktinde, insan serumlarında Influenza virüsleriyle yapılmış testlerde bulunmuş olan antikor ayarının (Gleimungssitzent), doğrudan doğruya normal ağırlıklı serumlardan iteri geldiğini kabule imkân yoktur.

Grip olduğu anlaşılmayan sporadik grip intanlarının ve edî vızak algınlığı altında teşhis edilmeden geçirilen hafif ve kısa süren grip intanlarının da, serumlarında muhtelif kudret ve seviyede antikor biraklıkları ve daha ayvaltı muahabiyetten kuzulmuş bulunan aynı tip antikor seviyesini de yükseltmişlerdir. İbma bunları grip epizemleri arasındaki zamanlarda insanların ara sıra A veya B tip Influenza virüsleriyle veya bunların varyantlarıyla grip intanını geçirerek muhtelif antikor biraklıkları veya mevcudun arttığına kabul etmek zarureti vardır. Bilhassa son emelerde 1/6 gibi bir ayar seviyesinde antikor bulunması da, bu çocukları henüz grip intanını geçirmedikleri ve bu eseri ayardaki antikorun da vakileden muhtelif vasıtalarla etkisi ettiğini kabul etmek lazımdır.

Bu tecrübeden alınıp neticenin biraktığı fikir ve Lemaa, serumlarında bulunan antikorlarını normal Hemagglutinin olmayıp, muhtelif surette geçirilmiş olan grip intanının biraktığı veya arttığı antikorlar olduğu merkezindedir.

2 — 1950-51 senesinde seyretmiş olan Influenza epidemisi Türkiye'de 1950 senesinin Kasım sonunda ve bilhassa Aralık ayında İstanbul'da başlamış, 1951 senesinin Nisan ayına kadar bütün vilâyetlerde dalgalı halde seyretmiştir. Hastalık sureti umumiyede hafif seyretmiş, ihtilâtlar ve gripçe mütevellit ölüm vak'aları görülmemiştir.

3 — Türkiye'de seyretmiş olan 1950-51 Influenza epidemisinde, hastalardan (Ankara ve Sivas'tan) alınmış materyellerin rüşeymlî tavuk yumurtalarında yapılmış kültürlerinde Influenza virüsü üretilmiş, tipi tayin edilmiş ve Influenza'nın A tipinin A yahut A-prime soyu teşhis edilmiştir. Enstitüde hasta materyellerinden tecriid edilmiş ve tipi de tayin edilmiş olan virus numuneleri korutulmuş Londra'daki Dünya Grip Merkezine gönderilmiş, Enstitünün buluşu o Merkezde yapılmış olan incelenmelerle de tasdik edilmiştir.

4 — 1950-51 İnfluenza epidemisinin bütün dünyada influenza A virusunun A¹ ya-hut A-prime soyu tarafından husule gelmiş olduğunu "Dünya İnfluenza Merkezi", her memleketten gönderilmiş olan virus ömüseleri üzerinde yaptığı incelemelerle tebit etmiştir.

5 — Dünya İnfluenza Merkezinde yapılmış olan incelemeler neticesi, harita ve cetvelde görüldüğü gibi, Türkiyede hastalığı husule getirmiş olan influenza virusunun A-prime soyunun (L) tipi olduğu öğrenilmiştir. L—Liverpool tipinin Britanya, Hollanda, Fransa, İspanya, Şimali İtalya, Yunanistan ve İsrail de bulunduğuna ve hastalığın daha evvel Britanyada başladığına göre, Türkiyeye uçak seferleriyle batı Avrupadan gelmiş olduğuna ihtimal verilebilir.

L İ T E R A T Ü R

- 1) Robert Hufsch, *Lehrbuch der Hygiene*, Teil II, Medizinische Mikrobiologie, Parasiten, Bakterien, Immunität, 1929 S. 265.
- 2) Hergemuth, *Prakt. Erkenntn. Infektions- u. Epidemiole*, S. 580.
- 3) Vaughan, *Epidemiology and Public Health*, Vol. 1 n. 306.
- 4) Brachtler and Bauer, *The Pathogenesis of Viruses and Rickettsias in the Chick Embryo*, 1946 p. 51.
- 5) Van der Vlen, L. and Muller, E. Studies on the Antigenic Composition of Human Influenza Virus A-orientalis, *Infektionskrankh. u. Bakteriologie u. der. Institut für Präventive Gesundheitskunde*, 1954, No. 2.
- 6) Andrews, P. B. and Isaacs, A., *Preliminary Report on Influenza Strains isolated 1950-51*, World Health Organization, WHO/34.2.
- 7) Smith and Andrews, *Praxis der Virusbau Medizin*, Levalet, L., 1945, p. 162.
- 8) Berke, Zülali, ve Gülen, S. Bilal, *Türkiye'de Yeniyele Hastalığı Müayeshette Virüsler Üzerinde Araştırmalar*, Türk İhtiy ve Tevzidi Biyoloji Derneği, Cilt 10, Sayı 1, 1949.
- 9) Rickard et al. 1941. Viral an Rickettsial Infection of Man 1948, p. 500.
- 10) Braetzig, Henrich, *Heide. Grundr. Med.*, Die Ansteckenden Krankheiten, 1950, S. 746.
- 11) Andrews and Smith, 1957, F. E. van Boven and A. J. Boshes, *Virus Influenza of Man*, 1950, p. 561.
- 12) *Members of the Commission on Influenza*, Zinner's Textbook of Bacteriology, 1948, p. 755.
- 13) Taylor et Beaton, *Praxis der Virusbau Medizin*, F. Levalet, 1945, p. 164.
- 14) Eckardt, Flohn and Justiz, *Grundr. Med.*, Die Ansteckenden Krankheiten, 1950 S. 746.
- 15) Shope, *Praxis der Virusbau Medizin*, Levalet, 1945, p. 166.
- 16) Dayer and Haffner, *Handbuch der Virusbaukunde*, Band II, S. 910.
- 17) *Influenza 1948-49*, Bulletin of the World Health Organization, Vol. 3 No. 2 p. 187.
- 18) *Studies on the Influenza A-Epidemic of January-March 1941 at Groningen Holland*, *Vershandelingen van het Instituut voor Preventieve Geneeskunde*, 1947, VII, p. 1-61.
- 19) *La grippe en Europe*, Commission de l'Organisation Mondiale de la Santé, 1949, Vol. 3, No. 1, p. 11.
- 20) "Dünya İnfluenza Merkezi olan velme olan yastar ve raporlar.
- 21) Daxton, Salihazade ve Şahin, *Osman Ankaralıdaki İnfluenza Salgınının ve bu Salgırı Ömüsle İlerit edilen virusun İmüsüsleri*, Türk İhtiy ve Tevzidi Biyoloji Derneği, 1949, Cilt 6, Sayı 2.
- 22) Berke, Zülali, ve Gülen, S. Bilal, *Türkiye'de Yeniyele Hastalığı*, Türk İhtiy ve Tevzidi Biyoloji Derneği, 1949, Cilt 9 Sayı 2.
- 23) Berke, Zülali, ve Gülen, S. Bilal, *Neweneste Hastalığında Müayeshette Tevzidleri*, Türk İhtiy ve Tevzidi Biyoloji Derneği, 1950, Cilt 9 Sayı 2.
- 24) Berke, Zülali, ve Gülen, S. Bilal, *Neweneste Hastalığında Kadar Virus Üzerine Tevzidi Hak Kadar İncelemeler*, Türk İhtiy ve Tevzidi Biyoloji Derneği, 1950, Cilt 10, Sayı 2.

ALLGEMEINER ÜBERBLICK ÜBER GRIPPEEPIDEMIEEN UND DEREN ERREGER ANLAESSLICH DES LETZTEN AUSBRUCHES VON 1950-51

Prof. Dr. Züdi BERKE

1 — Um die Höhe des Antikörpergehaltes im Serum gesunder Menschen in epidemiefreien Zeiten festzustellen, habe ich aus der Provinz Ankara und anderen nahegelegenen Provinzen zwecks Syphiliidiagnose rügeschickte Sera zu Haemagglutination-Inhibition-Testen benutzt und bei den ersten 215 Untersuchungen folgende Ergebnisse erlangt:

53% der Sera enthielten Antikörper gegen A (PH 3) und 24% gegen B (Lee) Virustypen, und zwar in Verdünnungen von 1 : 100 und mehr, in der Mehrzahl der Faelle von 1 : 640.

In 6% sind keinerlei Grippeantikörper gefunden worden.

Bei 17% der Sera fanden sich in Verdünnungen von 1 : 100 und darunter Antikörper gegen A oder B Virus, bei manchen sogar solche gegen A und B Typen gleichzeitig.

Eine weitere Serie von Versuchen hat ähnliche Ergebnisse gezeigt, wobei zu bemerken ist, dass keinerlei Beziehungen zwischen den Ergebnissen des H.I.T. und denen der mit den gleichen Seren ausgeführten Wassermann- und Kahn-Reaktion bestehen.

Wie im Text erwähnt ist, hätten manche Forscher den im Serum von gesunden Menschen vorhandenen Antikörpertiter (Hemmungstiter) lediglich für normale Haemagglutinine, welcher Ansicht ich mich jedoch nicht anschliessen kann.

Es muss vielmehr angenommen werden, dass die Menschen in epidemiefreien Zeiten durch sporadische, nicht als solche erkannte Grippefaelle eine mehr oder weniger starke Immunität durch Infektion mit einem der verschiedenen Influenzotypen oder deren Varianten erlangen. Diese Immunität ist entweder neu errungen oder aber durch Neuzuzugewen zu bereits von früheren Grippeinfektionen gleichen Typs herühnhalten Antikörpern verstärkt. Die Tatsache, dass bei Sauglingen Antikörper in Verdünnungen von 1 : 6 festgestellt worden sind, muss zu der Annahme führen, dass diese Kinder, noch ohne eine Grippeinfektion überstanden zu haben, die Antikörper auf irgend welchem Wege von der Mutter übernommen haben.

Das Ergebnis meiner Untersuchungen zeigt, dass es sich bei den im Serum gefundenen Antikörpern nicht um Normalagglutinine handelt, sondern dass diese das Produkt einer überstandenen Grippeinfektion sind.

2 — Während der letzten Grippeepidemie von 1950-51 verbreitete sich die Krankheit in der Türkei von Istanbul aus, wo sie Ende November, Anfang Dezember zum Ausbruch kam, bis zum April 1951 wellenweise über sämtliche türkischen Provinzen. Die Krankheit verlief im allgemeinen leicht. Komplikationen und Todesfälle sind nicht vorgekommen.

3 — Während der Grippeepidemie von 1950-51 habe ich in Brateikultur Influenzavirus aus von Ankara und Sivas stammendem Krankheitsmaterial gezüchtet. Untersuchungen ergaben, dass es sich um Typ A Virus, A¹ (oder A prime)-Stamm handelt. Dieses von mir isolierte Virus habe ich in getrocknetem Zustande an die Welt-Grippe-Zentrale in London weitergeleitet, von wo aus meine Befunde bestäetigt worden sind.

4 — Wie aus Karte und Tabelle ersichtlich, handelt es sich nach Feststellungen der Welt-Grippe-Zentrale bei dem während der türkischen Epidemie gefundenen A prime-Stamm um den 1. Typ. Da dieser L=Liverpool Typ auch in England, Holland, Frankreich, Spanien, Norditalien, Griechenland und Israel gefunden worden ist, und ferner die Epidemie ihren Ausgang in England genommen hat, ist es sehr wahrscheinlich, dass die Grippe durch den Flugverkehr von Westeuropa nach hier gekommen ist.

53 TETANOS VAKASI ÜZERİNDE KLİNİK BİR İNCELEME

Dr. Feridun TİMUR

Tokiofaj Mevselci Hastanesi Dahiliye Müfettesem

TETANOS ihtimal insanlık kadar eskidir, fakat lokalize ve jeneralize şekilleriyle iyice tarif ve tefriki ancak Hippokrat zamanında yapılmıştır. Bununla beraber tetanosun modern aulamda hüviyeti bakteriyolojinin teassüsü ile tesbit edilebildi. 19. yüzyılın sonlarında ve bizim ilk yarısında, mısraç amilinin tecridi ve saf kültür halinde elde edilmesi (Nicolaier-Kitasato), spesifik serumun istihali (Behring-Kitasato) ve nihayet aktif immünite için toxoidin hazırlanması ile (Ramon ve Zoeller) tetanos, etyolojik teşhis, tedavi, korunma alanlarında olduğu kadar fizyopatolojisinin karanlık noktalarının aydınlatılması yolunda da büyük hamleler kaydetmiştir.

Tetanos basilleri insanların ve birçok hayvanların barsaklarında mevcuttur. İnsan dışkılarının 1-4 ünün basil ve spor ihtiva ettiği sanılıyor. Bu itibarla Clostridium Tetani tabiiatta çok yaygın bir şekilde bulunur. Biihasso toprağı gübrelı yerler çok fazla spor ihtiva ederler. Buna rağmen tetanos, basilinın tabiiattaki bolluğı ile kıyaslanamıyacak kadar az görülüyor.

1941 den 1951 in ilk 6 ayına kadar geçen 10,5 sene içinde Hastanemizde 53 tetanos vakası tedavi edilmiştir. Aynı süre zarfında Hastanemizin bütün şubelerine 10.000 hasta yatmıştır. Bu hesaba göre yıl başına ortalama 5 ve umum yekûna nisbetle de 1000 hastaya gene 5 tetanos isabet ediyor ki belli başlı meçgalesi ziraat olan bir bölge Hastanesi için bu rakamlar fazla sayılamaz. Elimize geçen diğeri hastane istatistiklerinde verilen rakamlar bizimkilerden de azdır [meselâ Haydarpaşa Nümune Hastanesinde 1938-39 yılında bir (1), Sivas Nümune Hastanesinde 1939 ve 1940 yıllarında 6 (2), İstanbul Tıp Fakültesi 3. İc Hastahkları Klünğinde 1942-1944 yılları içinde yalnız 2 tetanos vakası (3) tesbit edilmiştir.] 1942-1945 yılları zarfında Memleketimizde hepsi 92 tetanos görülmüştür (4). Tetanos bizde ihbarı mecburi tutulan bir intan hastalığı olmadığına göre hususi surette tedavi edilen vakalar bu rakamların dışında kalmaktadır. Bu sebepten tetanos vakalarının hakikatte biraz daha fazla olduğu düşünülebilir.

İncelediğimiz 53 tetanos vakasının gösterdikleri özellikler ve tedaviden alınan neticeler aşağıdaki paragraflarda münakasa edilecektir.

Klinik materyel : Bilindiği gibi tetanos cinsiyet ve yaş gözetmez. Fakat traumalara fazla maruz bulunduklarından erkeklerde kadınlardan daha çok görülür. 53 vakanın 37 sini (% 69,81) erkekler teşkil ediyor ve bu 53 vakanın yarısından biraz fazlası da 3-14 yaşları arasındaki çocuklarda görülüyor. Küçükler lehine olan bu fazlalığın

sebebini, çocukların her nevi traümayla fazla maruz bulunmalarında ve çok defa en iptidai tedavinin bile ihmal edilmesinde aramak ve bulmak mümkündür. Çocuklar içinde de erkekler (19 vaka) kızlara nazaran (7 vaka) fazla musap vermişlerdir. Bu serideki vakaların büyük bir kısmını köylüler teşkil ediyor ve bir tanesi hariç (Vaka No. 49) hiçbirisine tetanos serumu yapılmamıştır.

Tetanos mevsim de gözetmez. Ancak, bilhassa köy ve kasabalarda toprak işlerinin sıklaştığı ve yalın ayak gezildiği mevsimlerde tetanos vakalarının fazla zuhur etmesi beklenebilir. Nitekim belli başlı meşgalesi ziraat olan mntakamızda tetanos vakaları ilkbahar, yaz ve sonbahar mevsimlerinde artıyor. Çocuklar arasında da tetanos bu mevsimlerde daha sık görülmektedir. Vakalarımızdan ancak bir tanesi (N. 34) tetanos neonatorum, diğeri ise (No. 18) puerperal tetanos vakasıdır (Tablo 1)

Tetanoz basil veya sporları ile bulaşan her yarımın mutlaka tetanos yapması icap etmez. Bunu bazıları bir kısım insanlarda bulunduğu farzedilen bazal immüniteye atfetmek istemişlerdir (5). Yara içindeki nekroz, yabancı cisim ve piyogen bakterilerin basil ve sporların üremesini kolaylaştıran başka faktörler olduğu malumdur. Tetanosla neticelenen yaraların cins ve tabiatları ise çok değişiktir. Bu 53 tetanoz vakasındaki traümaları tasnif edecek olursak görürüz ki, bunların 40'ünde (% 75.47 sinde) veya toparlak hesap 3/4 ünde tetanos ufak, ehemmiyetsiz ve hatta tamamen zararsız denilebilecek traümalardan sonra zuhur etmiştir. Bu 40 vakanın 12 tanesinde hiçbir trauma yoktu ve 2 tanesinde o kadar önemsizdi ki hastalar sanırdan yaralayan cismin ne olduğunu hatırlayamamışlardır. Geriye kalan 13 vakaya sebep olan traümlar belki tetanos yapan klâsik traümalara biraz daha yaklaşıyorlardı. Mamafih birkaçı hariç, bunlar da ehemmiyetli yara olmaktan uzaktırlar. Öte yandan Hastanemizin son 3.5 yıllık istatistiklerine bir göz atacak olursak görürüz ki çeşitli sebep ve şartlar altında yaralanmış ve bir kısmının yarası harp yaralarına çok benzeyen 1576 yaralının yalnız birinde (No. 49) tetanos zuhur etmiştir ki bu vakanın da tetanos basillerini evinde devam ettiği pansumanını iyi yapamaması neticesinde almış olması kuvvetli bir ihtimaldir. Bu vakanın da dahil bulunduğu 1072 yaralıya (% 68.03) antitetik serum tatabik edilmiş, gerisine (% 31.97) yara vaziyetinin gerektirdiği şekilde pansuman yapılmakla iktifa edilmiştir. Bunların hiçbirinde tetanos görülmemiştir. Demek oluyor ki yaranın genişlik ve derinliğinden, yabancı cisim ihtiva etmesinden ve infekte olmasından ziyade serum veya uygun bir yara temizliğinin bu yaraların tetanosa müncer olup olmamasında birinci derecede önemli bir rol oynamıştır. Kanatımızca göre bugün tetanos daha ziyade küçük, ehemmiyetsiz ve dolayısıyla serum tatabiki gerektirmeyen yara ve berelerden sonra zuhur etmektedir. Alt ekstremitelelerdeki daha ziyade tehlikeli olduğu görüşüne iştirak ediyoruz (6). Büyük ve geniş yaralar hemen daima gerekli slihî tedbir ve tedaviye tâbi tutulmaktadırlar. Küçük yara ve bereler ise tedavisiz kalmaya mahkûm gibidir ve tetanos da tercihan bunlarda çıkmaktadır (7). Bu nokta başka memleketlerde de dikkati çekmiştir (8,9).

Klinik belirtiler : Hastalarımızın hemen hepsi de jeneralize tetanos vakalarıdır, ve büyük bir nisbetle hastalık trismus'la başlamıştır. İyiliğe yüzütan vakalarda ilk silinen

gene trismus olmuştur. Trismus, vakalarımızın hiçbirinde sonda ile beslemeyi icap ettirecek şiddette olmamıştır. Risus sardonicus daha sükut ve daha az sâbit bir belirti teşkil etmiştir. Vakaların bir kısmında trismusla birlikte veya ondan sonra ortaya çıkmıştır. En sâbit, değişmez belirti müskül rijidite olmuştur. Bu sertleşme daha ziyade bel ve karnı adalelerine inhisar ediyor, kol ve bacaklarda ekseriya tonüs artması olmuyordu. Vakalarımızın hepsinde opisthotonus mevcuttu. Diğer bel kemiği inhiraf-ları görülmedi. Sıklık ve hastalara verdirdiği ıstırap bakımından en önemli belirtilerden biri de konvülsiyonlardı. Bu refleks spazmlar umumiyetle çok ağrılı idiler ve hastaların bir kısmında pek sık geliyorlardı. Vakalarımızda konvülsiyonlar en müziç ve üstelik teskini en güc belirtiği teşkil etmişlerdir. İyileşen hastalarda tetanos belirtilerinin en geç silineni müskül rijidite idi. Sertleşme ve konvülsiyonların sık görülmelerine mukabil siyanoz hastaların ancak birkaçında görüldü, bu da oksijen inhalasyonu ile tamamen veya kısmen bertaraf edilebildi. Marnafih siyanozlu vakalar arasında ölenlerin sayısı fazla olmuştur. Vakalarımızın büyük bir kısmında bel ter vardı. Bir kısmı uykusuzluktan şikâyet ediyordu. Hastaların büyük bir çoğunluğunda (53 vakanın 34 ünde) kalıplık vardı. Mantal melekeler yalnız birinde bozularak hâd psikoz hasıl oldu. Bu hastada pnömoni vardı ve penisilline puömominin iyileşmesiyle psikoz da kısa zamanda zail oldu.

Hastaların 42 sind e giriş ısı 37° nin üstünde bulunmuştur. Hastalığın seyri esnasında kaydedilen en yüksek ısı 41° idi. Fatal vakaların bir kısmında ölümden az evvel ısının bir miktar daha arttığına şahit olduk. Fakat 37° nin altında seyreden fatal vakalar da gördük. Hastaların bir kısmında ateş bütün hastalık süresince normal sınırlar içerisinde kalmıştır. Isının olmayışını bazıları iyi işaretlerden sayıyorlarsa da biz bu fikre iştirak edemiyoruz. Hararet remittan veya daha az olarak intermittan tipte idi. Hastalığın iyiliğe yüntutmasıyla ateş de yavaş yavaş düşüyor ve bir komplikasyon olmazsa bir daha yükselmeyordu. Profilaktik olarak verilen sülfamidler veya penisillin komplikasyonlar dışındaki ateşe tesir etmiyor. Nabız bazan ateşin gerektirdiğinden daha süratli bulundu. Ateşin düşmesiyle nabız sayısı da azalıyor fakat bazan tamamen normalleşmeden evvel bir müddet daha dakikada 90-100 etrafında kalıyordu.

Tetanos kuluçka süresi vasatı olarak 7-14 gündür. Akut vakalarda 2-4 gün olabilir veya kronik vakalarda 4-5 haftaya çıkabilir. 53 vakamızdan kuluçka süresi sühhatli olarak tesbit edilebilen 31 vakanın vasatı tefrih devri 13 gün kadardır. En kıyası 2, en uzun 58 gündür. Bilindiği gibi kuluçka süresi kısalıkça hastalığın prognozu da kötüleşir. Vakalarımızın içinde kuluçka süresi 7 günden az olan 10 vakadan 8 i vefat etmiştir. Öte yandan gene umumiyetle kabul edildiğine göre hastalar ne kadar erken spesifik tedaviye alınırırsa iyileşme şans da o nisbette artar. 53 vakada hastalık belirtilerinin meydana çıkmasıyla tedaviye başlama arasında geçen en kısa süre 1 gün, en uzun süre 15 gündür. Bu sonuncu vaka iyileşmiştir. Hastalık belirtileri 1 gün evvel başlayan 8 hastadan 6 sı ölmüş, 2 si iyileşmiş ; 2 gün evvel başlayan 6 hastadan 3 ü ölmüş, üçü iyileşmiş ; 3 gün evvel başlayan 6 hastadan 4 ü ölmüş ; 2 si iyileşmiş ; 4 gün evvel başlayan 12 hastadan 5 i ölmüş, 7 si iyileşmiş ; 5-10 gün ev-

vel başlayan 13 hastadan 6 sı ölmüş, 7 sı iyileşmiştir. Tedaviye erken başlayanların daha az mortalite vermeleri beklenirken aksine tedaviye daha geç başlayanlar daha az vefiyat vermişlerdir.

Tedavi : Tetanos exotoksini bilinen toksinlerin en kuvvetlilerindedir. Bazan ufak bir diken veya kıymık yerinde hasıl olan toksin miktarı ağır öldürücü tetanosa sebep olabilir. Bugünkü görüşlere nazaran toksin merkez sinir sistemine başlıca iki yoldan varır. Bunlardan biri Meyer ve Ransom'a göre motor muhit sinirleridir. Toksin bu sinirlerin silendrakları boyunca ilerleyerek merkez sinir sisteminin ganglion hücrelerine gelir ve burada yerleşir. Diğeri ise, Abel'e göre, kan yoludur. Vücudun bir yerinde hasıl olan toksin kana geçerek genel dolaşıma karışır ve böylece merkez sinir sistemine ulaşır. Tetanos toksini için hemato-ensefalik bir bariyer mevzubahis değildir. Her halde kan yolu tek yol değilse bile muhakkak ki toksini santral sinir sistemine götürün başlıca yolu teşkil etmektedir (10). Son yıllarda yapılan deneyler, toksinin kan yolu ile yayıldığı göüğünü destekler mahiyettedir (11).

Tetanos toksininin sinir sistemine karşı büyük bir afinitesi vardır. Bir kere sinir hücreleri ile birleşti mi onu buradan söküp atmak hemen hemen imkânsızdır. Abel'in teorisine göre daha hastalık belirtileri ortaya çıkmadan evvel bu birleşme vukubulmuştur ve bunu bozmak artık mümkün değildir. Böyle olunca da tedavi maksadiyle verilen antitoksik serum, sinir sistemine sıkıca yapışmış ve hattâ sinir hücreleriyle kaynaşmış olan toksini tādile değil, serbest dolaşan tutmağa, bağlamağa yarayabilir.

Antitoksik serum çeşitli paranteral yollardan verilebilir. Sinir sistemi hücrelerine en yakın bir yerde toksini tādil etmek maksadiyle seçilmesi en mantıklı yol intraspinal yol olmak icap eder. Müessir olmasına belki müessirdir, fakat modern ve tecrübeli otörlerin çoğu bu yolun zararlı ve tehlikeli olduğu fikrindedirler (12). Damar yolu tedavinin bilhassa ilk günlerinde müracaat edilmesi gereken bir yoldur. Bazıları, bilhassa çocuklarda intravenöz ve intraspinal yolların her ikisinin de tehlikeli olduğu kanaatinde dirler (13). Halen yazarların çoğu antitoksinin intravenöz ve intramüsküler olarak verilmesinin uygun olacağını söylüyorlar. Tedaviye başlamadan evvel ahsın kullanılan seruma duyarlılık derecesini tesbit etmeği katıyen ihmal etmemelidir.

Tedavi için verilmesi gerekli total antitoksin miktarı tâyin edilmiş değildir. Çok yüksek miktarlar tavsiye edenler olduğu gibi vasat ve hattâ düşük miktarların da yeteceğini iddia edenler vardır. Her halde total doz olarak 600.000 I. C. civarında kalmak birçok vakalarda ihtiyaca kifayet eder (14). Günlük doz ise, tedavinin ilk 5 gününde, 60.000 I. Ü. olarak kabul edilebilir (10). Böylece herhangi bir şemaya bağlı kalmadan vakasına göre günlük ve total antitoksin dozlarını ayarlamak en doğru hareket tarzıdır. Önemli olan cihet, tedavinin ilk gün veya günlerinde kanda dolaşan toksini bağlamağa yetecek miktarda antitoksin zerkedilmesidir. Müteakip günlerde daha az miktarlar da yetebilir (*).

(*). Her hastanın fazla senterapiye servarı edilem vakalarında 0-7 (ok) günlerde ahsın için lekazyon yerlerinde ahsınlik tezahürler görünüp, bunlar müted tedavilere ve semotetik ahsınlik tanrıtlıklerle (3) cevap verillen.

Başka başka zamanlarda muhtelif kimseler tarafından tedavi edilen 53 tetanos vakamızda antitoksin tercihan intramusküler olarak zerk edilmiştir. Bugünkü görüş ve anlayışa göre vakaların bir kısmında verilen günlük ve total serum miktarlarını kifayetsiz bulmak icap eder. Bizim son yıllarda tedavi ettiğimiz 11 vakada kullandığımız günlük dozlar asgari 50.000, azami 150.000 ünite, total miktarlar ise asgari 50.000 (bu vaka tedavinin ilk 9 saati içinde vefat etmiştir), azami 870.000 ünite arasında idi. Yalnız dört vakada intraspinal zerkler yaptık. Diğerlerine, ilk günü damar ve intramusküler veya yalnız intramusküler, daha sonraki günlerde intramusküler ve sübkütan olarak zerkler yapılmıştır. Venadan yaptığımız serumu, 500-600 cc. vücut hareketinde ılıklaştırılmış fizyolojik serum içinde sulandırarak gayet yavaş zerkettik. Yalnız bir hastada hafif bir kolaps hali oldu ve de bu da zerki bırakılacak derecede değildi. Çocuklar için de dozlar büyüklerdekinin aynıdır.

Antitoksin miktarını kifayetsiz lüzetmek gerektiğini söylediğimiz 42 vaka ile vatsat veya yüksek miktarlarla tedavi ettiğimiz 11 vaka arasında mortalite bakımından bir fark bulunduğu göze çarpar. Nitekim, orta veya yüksek miktar serumla tedavi edilen 11 vaka sifa % 54,54, diğer 42 vada da % 40,47 dir. Bu farkı orta veya yüksek doz serumu lehinde bir olay olarak kabul etmeden evvel her iki grubu teşkil eden vakaların sayısı hiç değilse müsavi olmaları lüzum geldiğine işaret etmek icap eder. Ancak şunu da itiraf etmelidir ki serumun keşfinden evvel de mortalitenin bugünkü kadar ve hattâ bugünkünden de düşük olduğu seriler vardır ki bu da serumun lehinde bir keyfiyet değildir. Meselâ serum yokken semptomatik olarak tedavi edilen 415 günlük bir seride mortalite nisbetinin % 44 gibi hügün bile erişilmesi güç çok düşük bir seviyeye ulaşmış olması imtenilecek bir başarıdır (15). Böyle olmakla beraber optimal miktarlarda serum tedavisi gene de tetanos tedavisinin bel kemiğini teşkil etmelidir.

Bir yandan serum yapılırken, bir yandan da son 3 vakaya antitoksin zerkleri yaptık (5'er gün ara ile 1-1-2-2 cc. lik 4 zerk). Vücudün bir yerinde gizlenmiş olan tetanos basillerini ilerde yeniden baş kaldırarak toksin yapmaları ihtimaline karşı uzviyeti hazırlıklı bulundurmak faydalıdır. Tetanos toxoidinin sağladığı aktif immünite sayesinde tetanosun klinik tezahürlerinin önlenebileceği bugün her tarafta teyid ve kabul edilmiş bulunuyor. Memleketimizde tetanos aşısı beklenen rağbeti görmemiş benziyor. Çiftçi, işçi, asker ve çocuklar gibi, meslekleri veya yaşları icabı yaralanma tehlikesine ve hassaten —yukarıda da işaret ettiğimiz gibi— antitoksin profilaksisi yapmaktan kaçınılan ufak, önemsiz yara ve berelemelere fazla maruz bulunan kimselerin memleketimizde de immünize edilmesi cihetine gidilmesi faydalı olacaktır.

Bugün sülfamidler ve penisillin sayesinde toksin mihraklarındaki tetanos basillerine ve diğer sekonder piyogen infeksiyon amillerine tesir etmek mümkün olmuştur. Klinikte penisillinin tetanosu seyirinde faydalı olduğu (16) veya penisillinden hiçbir fayda temin edilmediği şeklinde birbirine uymayan görüş ve yayımlar vardır (17). Her halde penisillin, tetanosta bazı öldürücü komplikasyonlar yapan bilhassa solunum sistemi infeksiyonlarını önlemek veya iyileştirmek bakımından çok kıymetli yardımcı bir

tedavi vasıtasıdır. Biz vakalarımızın çoğunda günde 500.000 ünite penisillin tatbik ettik. Penisillin yapmakla beraber eğer gözle görülür bir yara varsa bunu açmağı da ihmal etmemelidir.

Spesifik tedavinin yanı başında semptomatik tedavinin yeri büyüktür. Konvülsiyonlara mâni olmak başta gelen bir iştir. Ölümü çok defa bir spazm esnasında vukua gelir. Hastalarımızı derhâl loş ve sakin bir odaya koyuyorduk. En çok kullandığımız ilaç kloral oldu. Yalnız başına veya bir misli bromürle teşrik ederek lavman tarikiyle verdik. Günde 1 - 2 gram kloralin vasatı müessir doz olarak kabul edilebileceğini sanıyoruz. Gene çok kullandığımız ve herhangi bir zararını görmediğimiz diğer bir ilâç da magnesium sulfate oldu. Daha ziyade deri altından kullandık. Miktarlar vakasına göre % 25 lik solüsyondau fraksiyone olarak günde 15-30 cc. arısında idi. Morfini biz şahsen nadiren kullandık. Lümmal gerek ağızdan, gerekse parenteral olarak iyi bir müsekkindir. Hastalarımızın çoğu ağızdan kafi miktarda likid aldıklarından, ayrıca parenteral serum zerkleriue lüzum hasil olmadı.

Ö z e t

1. [194] den [195] r kadar 10,5 yıl içinde tedavi edilen 53 tetanos vakasına ait klinik özellikler ve tedavi sonuçları gözden geçirildi. Bir zımat memleketi olan Türkiye'de tetanos çok görülen bir hastalık sayılmaz. Antitoksin profilaksion tetanosda morbiditeyi azalttığında şüphe yoktur. Serum tedavisinin mortaliteyi azalttığını iddia etmek daha zordur. Bugünün görüş ve anlayışlarına göre kifaysiz denilebilecek antitoksin dozları ile tedavi edilen 42 vakada şifa nisbeti % 40,47, orta ve yüksek dozlarla tedavi edilen 11 vakada ise % 54,54 dır. Mannafid tetanos serumu devrinde elde edilen neticeler, antitoksin keşfedilmezden evvel varılan sonuçlara belki eşit, fakat her halde bunlardan üstün değildir. Buna rağmen tetanos antitoksini bugün tedavinin bel kemiğini teşkil ediyor. Tetanos toxoidi ve penisillin önemli yardımcı tedavi unsurlarıdır. Semptomatik tedavi aktüalite-sini olan mübalaaza etmektedir.

2. Küçük ve basit traumaslar tetanos husulünde önemli rol oynuyor. 53 vakanın 40 unda (3 4 ünde) tetanos bu kabül traumalardan sonra zuhur etmiştir. Geniş ve derin yaralarda tetanos antitoksini yapmak âdet olduğundan, şimdi tetanos daha ziyade ufak ve sathi yara ve berelerden sonra görülüyor. Tetanos toxoidi ile güvenilir aktif numünite verilmesi mümkün olmaktadır. İşçi, asker, çiftçi ve çocuklar gibi meslekleri veya yaşları icabı yaralanma tehlikesine fazla maruz bulunan kimselerin tetanosa karşı aşılanmaları uygun olur.

BİBLİYOGRAFYA

1. Hırdırapaen Nümitne Hastanesi 1938-39 Yılığın III.
2. Siyaz Nümitne Hastanesi 1939, 1940 Yılığın.
3. İstanbul Entuz-İstisi 2. İc. Hast. KİHİDİ Yılığın 1. 1942-1944.

4. Türkiye İstatistik Yılıhı 18: 86, 1960.
 5. Evans, D. G. : *Lancet*, 2: 628, 1941.
 6. Gosli (in Savy) *Traité de Thérapentique clinique*, Masson Ed., Tom III, 2598, 1940.
 7. Timur, Feridun : Tetanosta küçük travmatiklerin önemi ve tetanose ağıstha dair. (ayrıntısız).
 8. Ronald T. Vinard : Three hundred fifty-two cases of tetanus, *Surgery*, 18:482, 1945.
 9. Edgar Press : Desirability of the routine use of Tetanus toxoid, *New England J. Med.*, 239:501, 1948.
 10. Spatch, R. : Serum therapy of tetanus, *Am. J. Dis. Child.*, 61:1146, 1941.
 11. Pellola, M. : Le tetanus experimental par la toxine tetanique, *Masson Ed.*, 1921.
 12. Thompson, T. E. Jr. : Tetanus, *Am. Practit.*, 1:721, 1950.
 13. Detrich, H. : Tetanus in childhood, *Am. J. Dis. Child.*, 59:695, 1940.
 14. Calvin and Goldberg : (in Haimann) *Treatment in General Practice*, F. A. Davis Co. 1946.
 15. Gross, Samuel D. : *A system of Surgery*, Henry C. Lea, 1:645, 1872.
 16. Duxton, E. and Kurman, E. : Tetanus: A report of 2 cases treated with penicillin, *J. A. M. A.*, 127:26, 1946.
 17. Altomeler, W. A. : Penicillin in tetanus, *J. A. M. A.*, 130:67, 1946.
- (Tehirdağ Memleket Hastanesi Dahiliye Servisi)
-

A CLINICAL SURVEY ON 53 CASES OF TETANUS

Dr. Feridun TIMUR

Fifty-three cases of tetanus have been reviewed. These cases were seen at Tekirdağ Hospital over ten and a half-year period, from January 1, 1941, to June 30, 1951. The recovery rate in 11 cases seen in the last two years, receiving moderate or high doses of antitoxin, was 54.54 per cent, while in the remainder 42 cases given relatively small doses of antitoxin, the recovery rate was 40.47 per cent. But prior to consider this difference as a result due to optimal doses of serum, it is interest to remembre that in the pre-antitoxin era the fatality rate was, perhaps, for some selected series of tetanus, better than present day with antitoxin therapy, which is, however, the most valuable treatment of tetanus at present time.

Penicillin is effective against many complicating infections seen in tetanus. Sedations are of great importance for control of muscular spasms.

It is important to note that the injuries which were superficial, insignificant scratches and very minor wounds resulted in tetanus (40 of 53 cases). At present tetanus is frequently preceded by non-penetrating wounds in which routine tetanus antitoxin prophylaxis generally is not done. Tetanus toxoid is the ideal form of prophylaxis for tetanus. Children and adults with increased accident hazards, such soldiers, manual laborers and rural people, should be immunized.

PARIETARIA OFFICINALIS (YAPIŞKAN OTU) ÜZERİNDE ARAŞTIRMALAR

Doçent Remziye HİSAR

Teknik Üniversite Makine Fakültesi, İstanbul (*)

Giriş :

Parietaria Officinalis (yapışkan otu). Farmasötik edebiyatta litrede 20 gramlık infüzyonu diüretik olarak tavsiye edilen ve terkiibinde nitratlar bulunduğu kaydedilen bir otur. Her yerde yetişen, bilhassa devir diplerinde, kayalık arazide çoğalan bu nebat ötedenberi halkımız tıbbi kurullarına karşı kullanılmaktadır. Yaprakların ince tüylerine yapışkan bezelerle bürünmüş olmaktadır. Bundan başka son zamanlarda bu ota bir de şifalı bitki atfedilmiş ve yapışkan yaprakları infüzyonunun şekerli diyabette bazı hallerde çok faydalı tesiri görüldüğü kanaati hakk aramızda çok yayılmıştır. Biz de bu kanaatin ne derecesine kadar doğru olduğunu araştırmak için incelemelerde bulunmuş. Farmakoloji, Kimya ve Botanik edebiyatında *Parietaria officinalis* hakkında yukarıda bahsedilen kayıtlarımızdan başka tetkiklerimiz bakımından dikkate değer bilgilere tesadüf edemedik. Fakat, Enülinin teşrinde beri menşei nebatî olan ve hazırlanması da esasında olduğu kadar ehemmiyetli sanayi metodlarına lüzum göstermeyen antidiyabet nebatların mevcut olup olmadığı mesele. Amerikada gerek Avrupada bir çok ilmi adamın tarafından araştırılmış, hatta bazı tanınmış eczacılar tarafından antidiyabetik hasırlarda nebatlar piyasaya çıkarılmıştır (Kopaltra gibi). Böyle nebatların bulunmasına, bilhassa esasında olduğu gibi hazırlanması suretiyle bozulmayan ve ağızdan alınabilecek antidiyabetik maddelerin keşfini, tedavide temin edecekleri menfaat ve kolaylık dolayısıyla bu yoldaki araştırmaların ehemmiyeti aşkardır. Uzun zaman muhtelif nebatlar üzerinde yapılan incelemeler neticesiz kalmış ve bir çok *Hipoglysemiant* tesirli bazı nebatların bulunduğu meydana çıkarılmıştır. Bunların arasında bilhassa Viyana Profesörü Durig'in araştırmalarını zikretmek lâzımdır. Bu zat, Alp dağları nebatları arasında bilhassa pek yaygın olan yabancı menşei (Mirtille) yapraklarının kullanılması ile çok dikkate değer neticeler almıştır. Bu yazıklarımızdan anlaşılıyor ki, yapışkan otunun antidiyabetik bir hasırlı olması ihtimalini evvelden kabul etmemişe bazı sevk edecek hiç bir ilmi sebep yoktur.

Çalışmalarımızın planı :

Yapışkan otun üzerindeki çalışmalarımızı iki kısma ayırarak :

1) **Farmakolojik tetkikler.** Bu konuda kendimize sorduğumuz şu soruların cevaplarını araştırdık : a) Yapışkan otunun glukotegülasyonu üzerine doğrudan doğruya bir tesiri varmıdır ? Yani nebat, enülin gibi, sintalin gibi hipoglysemiant bir tesir malik-

(*) Bu çalışmaların tecrübi kısmını, muharririn Refik Saydam Enstitüsünde Farmakodinami Şubesinde çalıştığı sırada 1940-1941 de yapmıştır.

midir ? b) Böyle bir tesiri varsa bu tesirin ölçülmesi, yani **müddet ve şiddetinin** tayin edilmesi mümkün müdür ?

2) Kimyevi incelemeler. Bu kısımda yapışkan otunun külleri üzerinde yapılan analizlerle glüsid metabolizmasının düzenlenmesine **bilvasıta** tesir ettikleri literatürde kaydedilmiş olan katalitik elemanları ihtiva edip etmediği ve bizzat yapraklarda önemli fiziolojik tesirleri olan, alkaloidler ve glükozidler gibi cisimlerin bulunup bulunmadığı araştırılmıştır.

FARMAKOLOJİK TEDKİKLER

Bu tedkiklerimiz ağırlıkları 1600-2000 gr. arasında bulunan sekiz erkek tavşan üzerinde yapılmış, her hayvan gün aşırı tecrübeye alınmak üzere iki hafta kullanılmış ve bu tavşanların kanları ile 182 glükoz dozajı yapılmıştır. Miktar tayinlerinde Hagedorn-Jensen'in mikro metodu kullanılmıştır. Bu usulde kan alınırken yapılacak \pm 0,01 cc. lük bir hata, dozajdaki glükoz miktar tayininde \pm 10 mg lük bir hataya sebep olacağından, tecrübe yanlışlarını minimuma indirmek ve küçük glisemi değişikliklerini belirtebilmek için, her dozajda 3 kan numunesi alınarak titrajlar kontrol edilmiştir.

Yapışkan otunun tavşanlara verilmesinin şekli :

Glisemi üzerindeki tesirini araştırdığımız bu nebatı umumiyetle halkın kullandığı şekilde yani çay gibi hazırlamayı uygun gördük. Kaynar su ile belli bir miktarda yapışkan yapraklarını a) 10 dakika demlendirmek. b) 10 dakika kaynatmak suretile hazırlanan sulu ekstrelerin tesirlerini incelediğimiz gibi,

c) 85° lik alkol ile hazırlanan ekstrenin kuru bakiyesi,

d) yapışkan otunun sulu ekstresinin eterle tüketilmesi ile elde edilen keskin kokulu bir reçinenin de farmakolojik tesirleri tetkik edilmiştir.

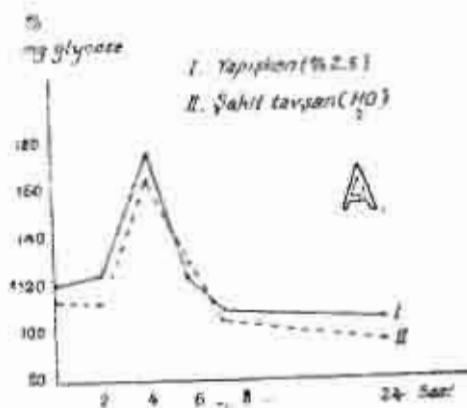
Yukarıda yazdığımız şekilde hazırlanan ekstreler ile yaptığımız ilk yöneltici çalışmalarda numunelerin ağız yolile veya deri altına enjeksiyon yolile verilmesinin fiziolojik tesir bakımından bir farkı olmadığını gördüğümüzden seri halinde deneyler için daha pratik olan deri altına enjeksiyon yolunu tercih ettik.

Glisemi dozajları ve neticeleri :

Bu dozajlarda, yapışkan otunun 18-20 saattenberi aç bırakılmış olan tavşanların kanındaki şeker miktarı üzerine yaptığı tesir, kısa süreli değişiklikler ihtimalini göz önünde bulundurarak, her yarım saatte bir kan alınmak suretile takip edildiği gibi, nebati menşeli antidiabetik ilaçlarda müşahede ve kaydedildiği gibi, bu tesirin bilâkıs yavaş ve uzun müddetli olabilmesi de düşünülerek daima bütün bir gün takip edilmiş, gece çalışmaları mümkün olmadığından bu dozajlar 0-8 saat ile 17-24 saatlik fasuller arasında yapılmıştır.

Neticeler :

Gerek başlangıçta yaptığımız yöneltici dozajlarda, gerek sonraki sistemli titrajlarda, yukarıda kaydettiğimiz zaman faslaları içinde, yapışkan otu ekstralarının tesiriyle tavşanın kanında hariz bir hipoglisemi müşahade edilmemiştir. Bilakis nebatm ekstralarının enjeksionundan sonra gecen ilk bir kaç saat içerisinde daima az çok bir **hiper-glisemi** görülmüş ve bu hiper glisemileri tecrübe başladıktan 6-8 saat sonra küçük hipoglisemiler takip etmiştir. Fakat bu hipoglisemilerin yapışkan otunun tesirinden ileriye gelmediğini ve sadece açlıktan mütevellit olduğunu, şahit tavşanlarla aynı zamanda yapılan glisemi tetkikleri göstermiştir. (şekil 1, A grafiği).



Şekil : 1 A

Yapışkan otunun normal glisemi üzerine yaptığı bu hyperglysemiant tesir, aşağıdaki noktaları aydınlatmak için dikkatle incelenmiştir :

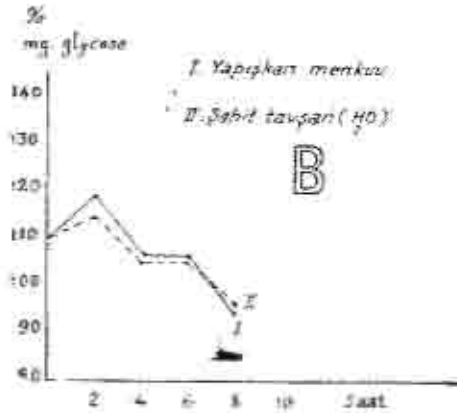
a) Kanda glüköz dozajlarının meydana çıkardığı bu hiperglisemiant tesirin **müddet ve şiddeti**, aynı miktar yapışkan ekstresi için, aynı tavşan üzerinde daima aynı ve sabitmidir ? Kandaki bu şeker artışı, kullanılan yapışkanın miktarına tabiidir ? Yani Kantitatif bakımdan bu hiperglisemiyant tesir nebatm miktarile mütenasip olarak artıyor mu ?

b) Bu hiperglisemiyant tesir, ensülin enjeksionu ile husule gelen hipoglisemi üzerine **antagonist** bir tesir yapıyor mu ?

c) Normal glisemi üzerindeki bu tesir, tavşana belli mikarda glüköz mahlülü zerk edilerek husule gelen **tahrik edilmiş hipergliseminin müddet ve şiddetini** artırıyor mu ?

Bu suallerin cevabını aramak üzere yaptığımız tecrübelerde elde ettiğimiz neticeler şunlardır :

I. — Yapışkan otun ekstresinin verilmesinden sonra tavşanın kanında görülen hiper gliseminin şiddeti, aynı hayvan üzerinde zamanla değişmektedir. Hakikaten aynı miktar yapışkanla ve aynı tarzda hazırlanmış bir infüzyon ile ilk tecrübelerdeki 120-180 artışa mukabil, 15 gün sonra, ancak 110-119 arasında ehemmiyetsiz bir hiper glisemi kaydedilmektedir. (Şekil 1 B grafiği).



Şekil : 1 B

II. — Müşahede edilen hiperglisemiyant tesirin şiddet ve müddeti, ekstrenin ihtiva ettiği yapışkanın miktarile mütenezip olarak artıyor görülmemektedir. Netekim 100 gram suda 1 gram yapışkan otu ile ve yine 100 gram suda 10 gram ile hazırlanmış iki infüzyonun konsantrasyon farkları 1-10 olduğu halde, bu infüzyonların verildiği ağırlıklar ve glisemi kıymetleri birbirine çok yakın tavşanlarda kaydedilen hiperglisemi farkları aşağıdaki cetvelde görüleceği gibi, yapışkanın miktarile mütenezip değildir.

Tavşanın ağırlığı	Konsantrasyon	Enj. hacim	İlk glisemi	Max. yükle
1900 gr.	% 1	30 cc.	100	132
1850	5 cc.	99	102
2060 ..	% 10	30 cc.	104	139
1920	5 cc.	99	139

II. İnsüline karşı tesir :

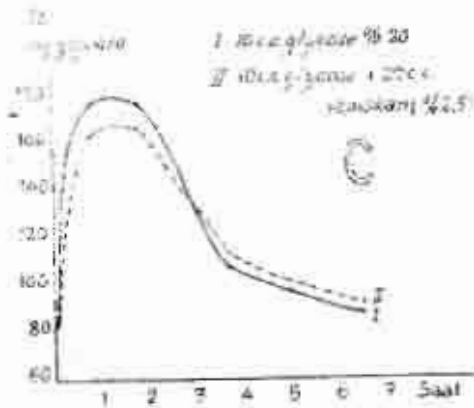
Yapışkanın tetkikinde görülen bu hipergliseminin, belli miktarda insüline husule getirilen hipoglisemi ile karşılaştırılarak, glüközla yapıldığı gibi bir nevi şiddet ayarlanmasının mümkün olup olmadığı da araştırılmıştır : Aşağıdaki cetvelde, aynı tavşanlar üzerinde, yalnız insülin ve "insülin-yapışkan ekstresi" ile yapılan glisemi miktar tayinlerinin neticesi görülmektedir :

Tavşanın ağırlığı	Soj. mahlûlî	İlk gîlsemi	Maximum inîş
1650 gr.	1 u. esülin	95	61
1540 "	1 u. esülin + 20 cc. Yapışkan	95	65
1100 "	1 u. esülin	110	93
1800 "	1 u. esülin + 20 cc. yapışkan	113	93

Yukarıdaki tecrübe neticeleri yapışkan otunun verilmesiyle görülen hiperglisemiyi, glüközde olduğu gibi esüline karşı antagonist bir tesir yapmadığını ve bu hiperglisemiyinin şiddetinin esüline ayarlanması mümkün olmadığını göstermektedir.

III. Yapışkanın tahrîk edilmiş hiperglisemiye tesiri :

Tavşanlara, her kilogram için bir gram hesabıyla deri altına glüköz mahlûlî girince edilerek hiperglisemi tahrîk edilmiş ve bu hiperglisemiye yapışkanın arıncı ettirmadığı aranmıştır. Aşağıdaki şekil 2 de I No.lu eğri 10 cc. % 20 glüköz mahlûlî ile elde edilen hiperglisemi grafiğini. II No.lu eğri de aynı miktar glüköz + 20 cc. % 2,5 yapışkan infüzyonunun tesirini göstermektedir. Her iki eğri, gîlsemi dozajlarında farklılıktan küçük farklar göz önünde tutularak, birbirine intibak ediyor sayılabilir.



Şekil 2

Tecrübe neticelerinin tefsiri ve münakaşası :

Nebatta muhtelif fiziolojik tesiri haiz antagonist maddelerin bulunması ihtimalini göz önünde tutarak ve çeşitli birleşiklerin tesirlerinin hazırlama şartlarına göre değişiklikler gösterebileceğini düşünerek, gerek ekstraksiyon tekniğine tatbik edilen, infüzyon, deküzyon gibi muhtelif tarzda hazırlamalar, gerek eritkenin cinsini değiştirmek sure-

tile yapılan deneyimler (su, alkol, eter gibi), yapışkan otunda **glisemi üzerine doğrudan doğruya tesir** eden bir müessir maddenin veya maddelerin bulunduğunu gösterecek bir delil vermemiştir. Hakikaten, tecrübeler esasında haydedilen **Hipoglisemiler**, acılıktan ileriye gelen ve şahit tavşanlarda müşahade edilen küçük azalışlar derecesini aşmadığı gibi, ilk tecrübelerde gördüğümüz oldukça ehemmiyetli **Hiperglisemiler** de bize bunların heyecan neticesi (emotional) hiperglisemiler olduğu kanaatini vermektedir. Çünkü tecrübeye ilk defa alınan hayvanlarda yapışkan otunun tesiriyle yüzde 50-55 mg. şeker artışı görüldüğü halde tecrübeye alınan yanı hayvanlarda aynı miktar nebati husule getirdiği hiperglisemiler zamana azalarak yüzde beş-on mg. lik bir farka düşmektedir. Bundan başka aynı hadise, verdiğimiz şekli (2) deki II Nolu grafiklerde de görüleceği gibi, yalnız aynı miktarlarda destide su zerk edilen tavşanlarda da aynı şekilde görülmektedir. Keza bu hiperglisemilerin ensülin üzerinde de hiç bir antagoniz tesiri yoktur. Farmakolojik tecrübeler neticesi hakkındaki mütealâlarımızı bitirmeden evvel şurasına da işaret edelim : İki hafta müddetle gün aşırı tecrübeye konulmuş olan ve sık sık aç bırakılmış ve % 1 ile % 10 arasında muhtelif miktarlarda yapışkan otu elektreleri verilmiş olan tavşanlarda, umumî ahvalde bozukluk, bitkinlik, zayıflama ve saire gibi nebati zararlı bir tesiri olduğunu gösterecek hiç bir menfi belirti görülmemiştir.

Hülâsa, yapışkan otu diabetli hastalarda hakikaten bir şifa temin ediyoruz; bu tesir, nebatta glisemi üzerine fizyolojik bakımdan doğrudan doğruya müessir olan ensülin, sınıtalin nevinden bizzat hipoglisemiant bir tesiri haiz olan madde veya maddelerin mevcudiyetinden ileri gelmemektedir. Bu hayırlı tesir olsa olsa, şimdiye kadar diyabet tedavilerinde faydalı müdahaleleri kayd edilmiş olan ısrıgan, yeşil salata, soğan, firenk üzümü yaptıkları, yabani mercin ve saire gibi muhtelif nebatların tesirleriyle olduğu gibi, gıda mübadelelerini daha iyi düzenliyerek bu suretle glüsidielin organizma tarafından daha iyi bir şekilde kullanılmasına yarayan **bilvasuta** bir tesir olabilir. Bu netice de bize yapışkan otunun asidoz ve azotemi ile müterafik olarak ağır diabetlerde ve komalarda değil, ancak hafif diabetlerde kullanılması uygun olacağı kanaatini vermektedir. Glükoregülasyona müdahale eden bu **bilvasuta tesiri** de biz, kimyevî araştırmalar kısmında görüleceği gibi, yapışkan otunda tarafımızdan tecrid edilen mayi halde ve uçucu bir alkaloidle atfetmeğe mütemayıl bulunuyoruz.

II. KİMYEVİ İNCELEMELER

Yapışkan otu infüzyonunun başlıca karakterleri :

Nebatin kaynar su ile yapılan infüzyonları, kullandığı yaprak miktarına göre az çok koyu renkli kolloidal bir mahlül vermektedir. Bu mahlüde miseller süratle büyümekte ve muallâk halde bulunan kısımlar bir kaç gün sonra kabın dibine çökmektedir. Âdi bir çay infüzyonunda görülmiyen bu olayın sebebi, yapışkan otu infüzyonunun inorganik iyonlar ihtiva etmesidir. Genel miyarlar mahlülde nitrat, klorür ve sulfat iyonlarının bulunduğunu göstermektedir. Mahlülün turnusola karşı reaksiyonu kalem'dir.

Yapışkan otu küllerinin analizi :

Yaprakların kalsinasyonundan elde edilen küller bu otun madeni maddelerden zengin olduğunu göstermektedir. Hakikaten, kalsinasyon neticesi, kuru nebat için, muhtelif deneylerde % 21-24 arasında bulunmuştur. Küller üzerinde yaptığımız bazı kalitatif ve kantitatif analiz neticeleri şunlardır :

100 gr. kuru yapışkan otunun külleri için hesaplanan miktarlar
(4 analizin ortalaması)

Kasyonlar	%	Anionlar	%
Kalsium	11,44	Silikatlar (SiO ₂ olarak)	1,89
Magnezium	0,60	Fosfatlar (P O ₅ ..)	0,64
Sodyum	0,60	Sulfatlar (SO ₃ ..)	0,74
Potasium	0,65	Klorürler (Cl ..)	0,85
Demir	0,099		

Bu analiz neticeleri gösteriyor ki nebat bilhassa kalsium ve silis bakımından zengindir. Yapışkan otu umumiyetle kayalar üzerinde divar diplerinde yetiştiğinden kül-lerde bu iyonların yüksek miktarda bulunması tabiidir. Demirin çok az, ancak bir nebette bulunması, yeşil yaprakların klorofiline atfedilebilir ve nebatın ayrıca demirli birleşiklerden zengin olmadığını gösterir. Yaptığımız bu inorganik analiz neticeleri, antidiabetik ilaçlar arasında faydalı ve tamamlayıcı olarak kullanıldığı literatürde kaydedilen nikel, kobalt, manganes, arsenik gibi unsurların kolorimetrik araştırmalarla dahi mevcudiyetini göstermediğinden, glukoregülasyonun düzenlenmesine müdahale eden birleşiklerin veya birleşiklerin organik fonksiyonlar arasında araştırılması lâzım geldiği fikrini bize telkin etmiştir.

Organik analiz :

İhtiva ettiği organik birleşikler üzerinde evvelce araştırmalar yapılmamış bulunan bir nebat incelendiği zaman, munasip miyatlar tatbik ederek nebatın müsekkillerini teşhis mümkün değildir. Böyle hallerde organik analizden evvel, nebatın üzerinde asli analiz yapılması, yani uygun erütgenler vasıtasile, nebatdaki saf kimyevi nevilerin tecrid edilmesi lâzımdır. Ancak sabit vasıflarda kimyevi nevilerin tecridinden sonradır ki bu müsekkillerin kimya fonksiyonları, muhtelif reaksiyon ve miyatlarla karakterize edilebilir. Halbuki elimizdeki literatürde *parietaria officinalis*in organik müsekkilleri hakkında hiç bir bilgiye tesadüf edilememiştir. Bunun için yapışkan yapraklarla asli ve keyfi analiz bakımından bir çok yöneltici ilk denemeler yapılması gerekmiştir. Bundan başka bir nebatın ihtiva ettiği bütün müsekkillerin tayini için umumî bir metod bulunmadığından ve her nebata göre mevcut utallerin tadil icap ettiğinden nebat kimyasının halihazırdaki verileri incelenen bir numunenin bütün müsekkillerini tecrid ve teşhise zaten imkân vermemektedir. Bu sebepten elimizde mevcut vasıtaların ve mü-
racaat eserlerinin verdiği imkânlar göz önünde tutularak, çalışmalarımız toksikolojik

bakımdan ehemmiyetli olan alkaloidler, glükozidler ve bazı organik asidlerin araştırılması üzerinde taksif edilmiştir.

Alkaloid araştırmaları :

25 gramlık kuru yapışkan yaprakları, asid tartirikli alkol ile Stat-Otto metoduna göre, Oğier'nin tadilleri ihtimamla göz önünde tutularak muamele edilmiş ve ameliye esasındaki bütün eksteler uçucu veya kolayca okside olabilen alkaloidlerin bulunması ihtimali düşünülerek adi sıcağta ve asid sülfürlü vakumda tephir edilmistir. Bu şartlarda çalışılarak 25 gramlık beş numune üzerinde yapılan incelemelerde, ekstraksiyon metodunun gerektirdiğı tefirler, tephirler ve tasfiyelerden sonra, nehayetteki alkali eter ekstresinin buharlaşmasıyla zeyti kıvamda, renksiz bir madde tecrid edilmiştir. Stat-Otto metoduna göre bir alkaloid olması gereken bu maddenin başlıca karakterleri şunlardır :

Fisik karakterler.

Renksiz, zeytil kıvamda mayı, keskin sudu, kokulu (nide bulandırıcı bir koku), acıla nötrül. Sudaki ertiyiği tırmazla kalıvi, su buharıyla sürüklenir, uçucu.

Kimyevi karakterler.

Havada okside olarak pek çabuk reçineleşiyor.

Umumi alkaloid miyazlarıyla denemeler :

Bakiyenin sudaki ertiyiği, Cu++, Ag+, Hg++ ertiyükleriyle çökelekler

Bouchardat miyazı çökelekler

Mayer " çökelekler

Havada reçineleşen alkaloid kokusunu ve kalıvi testini tamamiyle kaybetmektedir. Bu kimyevi vasıflar Yapışkan otundan Stat-Otto metodlarıyla tecrid edilen maddelerin bir alkaloid olduğunu göstermektedir.

Özel reaksiyonlar :

Mayı halinde bulunan uçucu alkaloidlerin bilimleri mahdut sayıda olduğundan (nikotin, koniün, sparteil, lobelin), tecrid ettiğimiz ve genel miyazların bir alkaloid olduğunu gösterdiği bu maddeye uçucu alkaloidlerin karakteristik reaksiyonları ayrı ayrı tatbik olunmuş ve nikotin veya koniün ihtimali neticesine varılmıştır. Bu iki alkaloidi ayırd edici reaksiyon olarak zikredilen, numunenin alkoldeki ertiyiğine FeCl₃+S.C veya CuSO₄+S₂C ilâvesiyle elde edilen renkli reaksiyonlar, Koniün için kaydedilen reaksiyonların aynıdır. Esasen bu maddenin nahoş kokusu, mayı hali, adi sıcağta buharlar neğretmesi, havada kolayca reçineleşmesi, sudaki ertiyimin gösterdiği kuvvetli alkali reaksiyon-koniünün vasıflarına tamamiyle uymaktadır. Mamafı, bu alkaloidin tamamiyle spesifik bir reaksiyonu olmadığından yapışkandan tecrid edilen alkaloidin muhakkak koniün olduğu bu kalitatif reaksiyonlarla tasdik edilemez. Bu alkaloid koniün değilse, ona çok benzeyen bir alkaloidtir. Stas-Otto metodile 25'er gramlık numuneler üzerinde yaptığımız ekstraksiyonlarda her defa bir büyük damla miktarında alkaloid tecrid edilmiştir. Yukarıda yazdığımız reaksiyonlara göre koniün ile aynı olması ihtimali çok kuvvetli olan bu alkaloid Sokrat zehiri denilen bulduran otundan tecrid edilmiş-

tır. Oksijensiz alkaloidlerdendir. açık formülüne göre bir α propylpërdindir. Baldıran otundan başka yabancı maydanoz (Aethusa Cynapium) da ve mürver yapraklarında bulunduğu bilinmektedir. Yapışkan otu yapraklarında mevcudiyeti ilk defa bu araştırmamız göstermektedir. Bu yaprakların tohum kurularına karşı insecticide tesiri de ihtimal ki bu uçucu alkaloidler ıleriye gelmektedir. Netekim yine bir uçucu mayi alkaloid olan nikotin de bir haşere öldürücüsü olarak ziraatçiler tarafından geniş ölçüde kullanılmaktadır.

Yapışkandaki alkaloidin miktar tayini :

Yalnız halk arasında antidiabetik olarak değil, fakat tababette de diüretik olarak kullanılan bu nebatın şiddetli zehirli bir alkaloid ihtiva ettiğini gösteren bu kalitatif neticeleri, kantitatif bakımdan da tamamlamak icap etmiştir. Ancak, bu maksatla hangi metod kullanırsa kullansın, bulunan neticeler ancak takribidir ve bir büyüklük mertebesi ifade etmektedir. Çünkü :

a). Stas-Otto rastodöe tecrid edilen bakiyenin doğrudan doğruya tartılmazile elde edilen neticeler hakiki miktardan küçüktür. Zira ekstraksiyon muameleleri ve tasfiye sırasında, ne kadar dikkat de edilsin uçucu olan bir kısım alkaloidin kaybolmasının önüne geçilemez.

b). Koninin öncülüğünden faydalanılarak alkali vasatta su buharile sürüklemek ve distilasyon turşusolu mavile tirmeyinceye kadar sürüklemeye devam etmek ve diüretik alkaloidi metil turşu muvacebesinde N 10 HCl ile titre etmek suretile elde edilen neticelerde hakiki miktardan büyük olabilir. Çünkü sıcakta ve alkali muvacebesinde nebatdaki bir çok azotlu prensiplerin amonyak ve metilamin vermesi mümkündür ; bunlar da alkaloidle beraber sürüklenerek asidimetri neticelerini yükseltebilirler.

Bu mahzurları gidermek için kantitatif tayinlerimizde çeşitli metodlar kullanılmış, su buharı ile sürüklenen distilalarda kolorimetrik amonyak miktarları da tayin edilmiş ve tütun yapraklarında nikotin miktar tayinlerinde kullanılan usullerden de faydalanılmıştır. Bu titrajlara göre :

1) Uçucu alkaloidin miktarı sapta ve yapraklarda aynı değildir. Kuru yapışkanın saptarı % 0,5 civarında alkaloid ihtiva etmektedir.

2) Kuru yapışkan yapraklarındaki alkaloid miktarı numunelere göre % 1,5-2 arasında değişmektedir.

Burada nebatdaki alkaloidin miktarı hakkındaki bu kıymetlerin ancak bir büyüklük mertebesi ifade ettiğine tekrar dikkati çekmek faydasız değildir. Bulunan bu rakamlar yapışkan otunun yetiştiği iklim, tohumun cinsine ve nebatın toplandığı mevsime göre değişebileceği gibi, kuru numuneler üzerinde yapılan bu tayinlerin taze nebata teşmil edilmemesi lüzumdur. Hakikaten hem ucucu, hem de oksidasyon kabiliyeti fazla olan bu alkaloid, nebatın kurutulması esnasında kaybolabileceği gibi, bizzat nebatın bünyesi içinde de bir takım kimyevi değişikliklere uğrayarak alkaloidin uçucu olmayan di-

ğer türevlerine de tahavvül edebilir. Bunlar da su buharile sürüklenmedikleri için yapılan titrajın dışında kalır. Bir nebatteki alkaloid miktarının iklim şartile değiştiğinin en iyi misalini baldıran otları vermektedir. Cezir iklimlerinde yetişen baldıranlar, koniinden pek zengindir ve bu nebatın yapraklarında bir kaç yiyen bir hayvan derhal öldürebilir. Halbuki aynı ot daha yukarı arazi derecelerinde yetiştiği zaman koniinden gittikçe fakirleşir, hatta şimal iklimlerinde zehirliliği tamamen biterak bir sebze gibi yenilebilir. Bu misal de bize gösteriyor ki yaprakındaki alkaloidin miktarı bakıda verdığımız rakamlar katıyet ifade etmekten çok uzaktır ve cesuli faktörlerin tesirinde geniş sınırlar arasında değişebilir. Bununla beraber memleketimizde yetişen numuneler üzerinde elde ettiğimiz bu ortalama kıymetlerden şu pratik neticeleri çıkarabiliriz :

a) Toksik hududun alınma noktası için, yaprakları hazırlanan infusyonlar hafif ve açık renkli olmalıdır.

b) Koniin soğuk suda sıcak sudan daha fazla münhaldir. Bundan dolayı taze nebatın soğuk suda ısıtılmasıyla elde edilen mahhuller alkaloidden daha zengin ve binnetice tehlikeli olabileceği gibi, yaprakların suda kaynatılması da alkaloidin su buharile uçarak kaybolmasına sebep olacağından eğer nebatın şifalı tesiri bu alkaloidde aitse, uzun müddet kaynatılmış dekokasyonlar bütün fiziolojik tesirlerini kaybetmiş olacaktır.

c) Tababette anti-nevraljik ve antispasmodik olarak kullanılan koniinin maksimum dozu bir defa için 0,05 gr., 24 saat için de 0,20 gr. dir. Demek oluyor ki litrede 10 gr. kuru yapışkan yapraklarla hazırlanan bir infusyon -ki oldukça koyu renklidir-, yaptığımız titraj neticelerine göre bir litrede maksimum 0,20 gr., bir bardakta ise maksimum 0,04 gr. alkaloid ihtiva etmektedir. Şu halde böyle bir infusyonla 24 saatte bir kaç bardak içilse bile alınacak koniin miktarı terapötik dozlarından da küçüktür. Toksik dozların sınırı da çok altındadır.

Bu söylediklerimizden anlaşılıyor ki şiddetli bir zehir olmasına rağmen uygun dozlarda tedavide kullanılan bir alkaloidin yapışkan otunda mevcudiyeti, bu nebata halkımız tarafından atfedilen anti-diabetik tesir ile bu cisim arasında bir münasebet bulunduğu fikrini bize vermiştir. Hakikaten, nebati menşeli anti-diabetik tesiri haiz maddeler arasında Galega officinalis den tecrid edilen "Galejin" de guanidin türevlerinden bir alkaloiddir. Sentetik ilaçlardan syntalin de bir guanidin tüstakadır. Bu ilaçların iştikak maddesi olan guanidin ise şiddetli bir asabi sistem zehridir. Koniin ise keza şiddetli bir asabi sistem zehridir.

Glükozid araştırmaları :

Glükozidlerin tecridi için alkaloidlerde olduğu gibi umumî bir ekstraksiyon metodu mevcut değildir. Bunun için yapışkanda eğer varsa glükozid sınıfından cisimleri ayırabilmek için, muhtelif ekstraksiyon vasatları kullanılmış ve benzen, metil alkol, etil alkol ve nötür su ile aynı aynı hazırlanan ekstreler tetkik edilmiştir. Gerek bu saydığımız vasatlarla yapışkanın muamelesinden elde edilen bakıyelerin asidli vasattaki hid-

roliz mahsulleri arasında, gerek nebatin doğrudan doğruya dilüe asitlerle yapılan ekstralarında bir glükozidin ayrışmasından ileriye gelecek redüktör bir şekerin mevcudiyeti tespit edilememiştir. (Renkli glüsüd reaksiyonları, orasyon teçekkülleri menfi), Keza Bornträger reaksiyonu menfi (antrakinin glükosidlerinin yokluğu), Guignard reaksiyonu da menfi (sianidrik glükosidlerin yokluğu) bulunmuştur. Hülasa yapışkan otunda yaptığımız incelemeler bu nebatta tecrid edilebilecek miktarda bir glükosid bulunmamıştır.

Organik asitlerin aranması :

Toksik bir maddede olan oksalik asid bulunmamıştır. Nebatta malik asid ($\text{CO}_2\text{H}-\text{CH}_2-\text{CHOH}-\text{CO}_2\text{H}$) ve tartrik asitleri bulunmuş, bu asitler gerekli ameliyelerle tefrik edilerek karakteristik renkli reaksiyonlarile teşhis edilmişlerdir. Bulunan asitler arasında malik asidin mevcudiyeti dikkate değer. Çünkü baldiran otunda da konjen bu asidin bir tuzu halinde bulunmaktadır. Yapışkan yapraklarında da aynı asidin aynı alkaloidle birleşmiş olması mümkündür.

Diğer birleşikler :

Gerek müteakip eritgenler usulü, gerek Allen'in benzer metodile yapılan incelemelerde aşağıdaki neticelere varılmıştır :

a) Benzen ve petrol eteri hülusalarmda yağmı maddeler ve fitosteroller bulunmuştur. Fakat bu ekstralar karotenoidlerden zengindir.

b) Metil alkol ekstralarında tanenlerin mevcut olduğu görülmüştür. FeCl_3 ile verdikleri renkli reaksiyona göre bu tanenler pyrokateşin sınıfındandır.

c) Gerek kaynar metil alkol, gerek notür su ile yapılan ekstraksiyonlarda şeker sınıfından cisimler tespit edilmemiştir.

Bundan başka pektik asid ile pektik maddeler, suda münhal boyalar, alkolde eriyen reçineler, aromatik keskin kokulu eterde münhal bir madde, keza su buharile asidli vasatta sürüklenebilen keskin iri kokulu mahsuller gibi ya bünyeleri muayyen olmayan, yahut da eser miktarı oldukları için ayrılıp tetkik edilemeyen maddelerin yapışkanda buldukları bu incelemelerde kayd edilmiştir.

Ö z e t :

Halk arasında şeker hastalığına karşı kullanılan yapışkan otu yaprakları üzerinde yaptığımız farmakolojik incelemeler, bu nebatin doğrudan doğruya hipoglisemiant bir tesiri olmadığını göstermiştir. (Yalnız 8-17 saat arasındaki zaman fasulasında gece çalışılmadığı için glisemi tahavvüllerinin tetkik edilemediğini not etmek lazımdır).

Kimyevi araştırmalarda küllerin analizi, kobalt, nikel, manganez arsenik gibi diabete karşı faydalı tesirleri kaydedilen elemanların bulunmadığı neticesini vermiştir.

Buna karşılık organik maddelerin aranmasında, zeyti kıvamda, uçucu, nahoş kokulu bir alkaloid. Stas-Otto metodile tecrid edilmiştir. Bu alkaloid, konunun karakterlerini ve reaksiyonlarını göstermektedir. Farmakolojide ve toksikolojide şiddetli bir asabi sistem zehiri olarak kaydedilen bu cimin nebatteki miktarı, yaptığımız titraajlarla ortalama olarak hafif infusionlarda maksimum terapötik dozun altında bulunmuştur.

Eğer halkın yapışkan otuna atfettiği şeker hastalığına karşı şifalı tesir, hakikaten mevcut ise, biz bu tesirin nebatan tecrid ettiğimiz konünden yahut da karakterleri ona çok benzeyen alkaloidden- ileriye gelebileceğini düşünüyoruz. Hakikaten, nebatî menşeli bir madde olm ve Galega Officinalisden çıkarılan galejin de bir alkaloiddir ve hipoglisemiant bir tesiri vardır. Gerek galejin, gerek syntalin şiddetli bir asabi sistem zehiri olan guanidin türevleridir. Muhtemeldir ki doğrudan doğruya hypoglisemiant bir tesiri olmayza fakat glükoregülasyona tesir ederek diabete karşı bilvasita faydalı olan bir çok nebatlar gibi yapışkan otu da terkindeki az miktarda alkaloid sayesinde asabi sisteme tesir ederek, gıdaî mübadeleleri tanzim etmekte ve şekerlerin organizma tarafından daha iyi kullanılmasını temin ederek diabetlilerde bilvasita bir şifa temin etmektedir. Fakat bu nevi ilaçların ancak hafif diabetlerde kullanılabileceğini ve azotemi ve asidozla müterahik ağır diabetlerde faydası olmayacağını unutmamak lâzımdır. Şunu da ilâve edelim ki yapışkan otunda bulunan alkaloid miktarı, metinde bahsedilen sınırları geçmemek şartile toksisite hudutlarının altında kalmaktadır ve tecrübe hayvanlarına infusionların devamlı olarak verilmesi müşahede müddetleri esnasında umumî hallerine zararlı bir tesir göstermemiştir.

RECHERCHES SUR LE *PARIETARIA OFFICINALIS*

Remziye HISAR

Le pariétaire, très répandu dans nos régions dont l'infusion 20 gr. au litre est préconisée comme diurétique dans la littérature et contenant les nitrates, est utilisé depuis quelques temps comme un remède populaire contre le diabète sucré. Déjà beaucoup de recherches ont été faites dans différents pays afin de trouver des plantes possédant une action hypoglycémisante et dans cette direction quelques résultats remarquables ont été enregistrés (l'existence de galéguine dans le *Galega officinalis*). Le présent travail a été fait dans le but de chercher si le pariétaire possède également un effet hypoglycémisant direct comme certaines plantes indiquées dans la littérature, ou bien s'il agit indirectement comme beaucoup de produits végétaux, régularisant simplement les échanges nutritifs et permettant ainsi à une meilleure utilisation des glucides.

Nous résumons les résultats de nos recherches ci-dessous.

Recherches pharmacologiques :

Les infusions, les décoctions du pariétaire préparées en différentes proportions, ainsi que les résidus secs de sous extraits alcooliques ont été donnés aux lapins soit par os, soit par la voie hypodermique et les variations de la glycémie sanguine ont été suivies tous les demi-heures au début, tous les 2 heures après, entre 0-3 heures et entre 17-21 heures. La méthode utilisée est la microméthode de Hagedorn-Jensen. Dans chaque dosage, on a travaillé sur 3 prises d'essai de 0,1 cc. de sang afin de réduire les erreurs. Les expériences ont été faites sur huit lapins mâles, sains entre 1800-2000 grs., laissés à jeun depuis 24 heures et chaque animal a été utilisé tous les deux jours pendant deux semaines afin de voir si l'administration continue du pariétaire avait quelques effets nuisibles sur l'état général de leur santé. Dans tous ces dosages nous avons remarqué aucun effet hypoglycémisant, ni en faisant varier sa proportion (entre 1-10%), ni son mode de préparation (infusion, décoction ou l'extraction alcoolique ou éthérée). Toutefois il faut noter que nos recherches son faites pendant le jour et nous n'avons pas poursuivi les variations de glycémie pendant la nuit, de sorte que dans nos recherches il y a une discontinuité correspondant à l'intervalle du temps entre 8-17 heures. Dans chaque dosage, la glycémie d'un lapin-témoin a été déterminé également afin de noter les hypoglycémies pouvant provenir du jeun. Contrairement à une action hypoglycémisante, nous avons constaté au début une hyperglycémie assez marquée. Mais nous pensons que cette hyperglycémie était d'origine émotionnelle, et n'était pas due à l'effet physiologique du pariétaire. En effet

il ne montrait aucune action antagoniste sur l'insuline, et se produisait de même chez le lapin témoin. A mesure que les animaux s'habituent aux expériences, ces hyperglycémies s'atténuent et au bout de deux semaines ils deviennent négligeables (au début 60 mg. % d'augmentation, au bout de deux semaines avec les mêmes lapins 5-10 mg. seulement, fig. 1, A et B). Donc, les extraits du pariétaires n'ont montré dans les intervalles du temps indiqués plus haut :

- Ni une action rapide, ni une action lente sur la glycémie normale;
- Ils n'ont pas non plus aucune action sur l'hyperglycémie provoquée par l'injection du glucose fig. 11. Grafique C).
- Aucune action antagoniste non plus sur l'hypoglycémie produite par l'injection de l'insuline;
- Les petites hypoglycémies constatées sont de même ordre que ceux enregistrées chez les lapins-témoins, dues à l'effet du faim.

Conclusion :

D'après ces résultats le pariétaire ne paraît pas comme une plante ayant un pouvoir hypoglycémiant direct et de ce fait il ne peut pas remplacer l'action des médicaments tels que l'insuline ou Syntaline. Mais s'il possède vraiment une action curative chez les diabétiques — ce qui ne peut être vérifié que par les observations patientes de la clinique —, cette action doit être indirecte, régularisant les échanges nutritifs. Nous avons donc entrepris quelques études chimiques sur la plante afin de mettre en évidence s'il contenait certains corps minéraux ou organique dont l'action indirecte a été déjà indiquée dans le cas du diabète sucré.

II. RECHERCHES CHIMIQUES SUR LE PARIETAIRE

A. Analyse du cendre de la plante sèche :

La plante est riche en matière minérale. En effet, la calcination de plusieurs échantillons donnent une valeur 21,21% de cendre pour les feuilles sèches dont voici les résultats de l'analyse :

Cathions	%	Anions	%
Calcium	11,41	Silicates (en SiO_2)	1,89
Magnesium	0,60	Phosphates (en P_2O_5)	0,64
Sodium	0,20	Sulphates (en SO_4)	0,74
Potassium	0,65	Chlorures (en Cl)	0,85
Fe	0,09		

Les recherches colorimétriques de cobalt, nickel et de l'arsenic dont les actions bienfaisantes chez les diabétiques ont été signalées dans la littérature, furent négatives.

B. Analyse organique :

Comme il n'existe pas une méthode générale applicable dans chaque cas pour l'analyse des plantes nous avons restreint nos études aux recherches des alcaloïdes, de glucosides et des acides organiques et noté aussi l'existence de quelques autres corps. Voici les résultats :

Recherches des alcaloïdes :

1) En appliquant la méthode Stas-Otto (extraction avec l'alcool-tannique),
2) En cherchant l'alcaloïde volatil, entraînable par la vapeur d'eau,
3) En traitant les feuilles par KOH + CaSO_4 et extrayant avec l'éther nous avons toujours isolé un alcaloïde liquide, huileux d'une odeur nauséabonde, incolore mais se résinifiant vite à l'air. Il est soluble dans l'eau. Sa solution bleuit énergiquement le tournesol. Il donne des précipités abondants avec les solutions des métaux lourds (Cu^{++} , Ag^+ , Hg^{++}) et avec les réactifs de Bouchardat et de Mayer. Il montre donc d'une façon très nette les caractères généraux des alcaloïdes. Comme réaction spéciale, sa solution alcoolique donne avec $\text{FeCl}_3 + \text{S}_2\text{C}$ ou $\text{CuSO}_4 + \text{S}_2\text{C}$, une coloration brune. Tous ces caractères physiques et chimiques de l'alcaloïde que nous avons isolé du pariétaire, correspondent à ceux de la Conine l'un des alcaloïdes non-oxygénés, liquide, volatil, qui existe dans la sève dans le persil sauvage (*Arthusa Cynapium*) et dans les feuilles de sureau. Son existence dans le pariétaire, à notre connaissance, n'a pas été signalé jusqu'ici. Sa proportion dans la plante n'est pas grande. Mais dans ces dosages, on ne peut pas donner des chiffres exactes pour des raisons suivantes :

a) Alcaloïde isolé que nous pensons être la conine ou un alcaloïde qui lui ressemble beaucoup (étant un corps volatil et très oxydable, application de la méthode gravimétrique dans le procédé d'extraction de Stas-Otto donnerait un résultat faulx. Car pendant les évaporations et purifications, même à la température ordinaire et dans le vide sulfurique, les pertes sont inévitables.

b) Titrage de l'alcaloïde par $\text{HCl N } 10$, en l'entraînant par la vapeur d'eau en présence de KOH donnerait un résultat trop fort. Parce que dans ces conditions se trouve dans le distillat non seulement l'alcaloïde volatil cherché, mais également de l'ammoniaque et du méthylamine qui proviennent de la décomposition des composés azotés de la plante.

Donc pour avoir un résultat aussi rapproché que possible, nous avons employé diverses méthodes, y compris celle utilisée pour la détermination de la nicotine dans les feuilles du tabac. De tous ces dosages nous avons obtenu dans les feuilles sèches du pariétaire une valeur comprise entre 0,85- 2% d'alcaloïde volatil, calculé comme la conine (= propyl pipéridine, $M=127$).

Recherches des glucosides :

Les résultats des recherches des glucosides furent négatifs: Absence des corps donnant par l'hydrolyse acide des sucres réducteurs. Réaction de Bornträger négatif

(absence des glucosides antraquinoniques), Réaction de Guignard négatif également (absence des glucosides cyanidriques).

Recherches des acides organiques :

L'absence de l'acide oxalique. Les acides tartrique et malique sont identifiés dans les résidus purifiés par leurs réactions colorées.

Autres composés :

En appliquant la méthode des solvants successifs de Allen (Benzène, alcool méthylique, l'eau neutre, etc.), nous avons reconnu l'existence des tannins (classe pyrocatechique), l'acide pectique et des roroténoïdes, et quelques autres corps de structure mal définie comme les colorants solubles dans l'eau, des résines aromatiques.

Conclusion :

L'étude chimique de la plante nous conduit à penser que, si le pariétaire possède en dehors de sa propriété diurétique, aussi une propriété antidiabétique, ce n'est pas une action hypoglycémiant directe, mais une action indirecte dont la cause est probablement l'existence dans la plante de *peu* petite quantité d'alcaloïde liquide, par ces caractères physiques et chimiques cet alcaloïde s'identifie avec la vouline qui est physiologiquement très active, un poison énergique du système nerveux et utilisé en thérapeutique comme antineuralgique et antispasmodique. D'après nos dosages, sa teneur dans les infusions utilisées reste beaucoup au dessous des doses toxiques, voire même des doses thérapeutiques. Il est possible que l'ingestion continue de petite quantité de cet alcaloïde détermine chez les diabétiques une amélioration grâce à son action sur le système nerveux, et régularise l'utilisation des glucides par l'organisme. Par exemple la galéguine, extrait de *galega officinalis* et reconnu par ses propriétés antidiabétiques est une des dérivées de la guanidine, laquelle est un poison violent du système nerveux. D'ailleurs l'auteur ayant étudié quelques autres plantes, utilisées également par le peuple comme antidiabétiques, a pu toujours isolé des alcaloïdes liquides volatils dont la teneur étaient petite. Si ceci n'est pas une coïncidence et un hasard heureux, on peut penser que, ces poisons du système nerveux en quantité au dessous des doses thérapeutiques, jouent un rôle régulateur dans l'utilisation des glucides, et indirectement exerce ainsi une action antidiabétique. Mais il faut noter que ces infusions ne doivent pas être utilisées dans les diabètes graves, accompagnés avec l'acidose et l'azotémie, parce qu'elles ne possèdent aucun pouvoir hypoglycémiant direct. Notons également que chez les animaux utilisés dans nos expériences, malgré les jeûnes répétés, l'ingestion du pariétaire pendant deux semaines n'a montré aucune action toxique ou nuisible.

L'Université Technique d'Istanbul
Laboratoire de Chimie

NOT : La partie expérimentale de ce travail a été faite par l'auteur pendant l'année 1940, à l'Institut Central d'Hygiène Refik Saydam d'Ankara.

MONONÜKLEOZ ENFEKSİYÖZÜN AUREOMYCINE İLE TEDAVİSİ

Dr. Kemal ÖZSAN

Emetik B. C. C. Servisi Mühürhanesi

Mononükleoz enfeksiyöz çok kere selim bir hastalık olmakla beraber ağır seyreden vak'alarda nadir değildir. Ülkemizde bazı memleketlerde (İsviç ve Danimarka) bunlara daha çok tesadüf edilmektedir. Bu sebepledir ki Danimarkalı Larsen ve Thomsen 1940 da nesrettikleri bir yazıda mononükleozun zannıldığı kadar selim olmadığını ve bazı hallerde prognostik bakımından ihtiyatlı olmak gerektiğini belirtmişlerdir.

Bu müellifler Fransızca yazırların dikkatini çekmekten hali kalmamış ve bu konuda bir hayli nesriyat yapmışlardır. Bu zannedilen olarak Lemierre ve Alison'un "boğulma tehlikesi ile beraber iki vaka", H. Bana ve Borsariyanın "mononükleoz enfeksiyözün seyrinde anjini bir koma ile müteakik curable meningo-encephalitis" ve G. Hurezu'nun "convalescent servisi ağır bir mononükleoz enfeksiyözün acil seyri" gibi müşahedeler mevcuttur.

Son on sene zarfında tedavi zaharında kazanılan çok büyük yeniliklerin mononükleoz enfeksiyözün tedavisi bakımından da nazarı dikkat çekmekten hali kalmadığını görüyoruz.

Sülamilerce hastalığın seyrinde hemen hiç bir tesiri yoktur. Buna mukabil penicillin'in tesiri olumsuz zannedilmeye sebep teşkil eden müellifler bunu izaha kalkışmışlardır. Faquet, Signier, Colletot, Alantoux 1947 yazısında ve Sohler, Guichard 1947 Haziranında mononükleoz enfeksiyözün penicillinle tedavisini gösteren müşahedeler nesretmişlerdir. Faquet, Signier, Colletot, Alantoux kendi vak'alarında anjinin ülcero-membrano karakterinde ve orada tesadüf edilen cinsi gr + de fimo-spirille'lerden bahisle şu netice üzerinde ısrar etmektefidir: 8 günlük penicilline tedavisinden sonra (6x500000 u.o + 2x200000 u.o) ateş antibiyotik kullanılmaya başlanan günden itibaren düşmeye başlamış ve yukarıda bahsi geçen lezyonlar üzerine tesir çok müsbet olmuştur.

Sohler ve Guichard'a hemen hemen aynı müdahayı serdetmekle beraber bakteriyolojik planda çok kere hastaların boğazında: anaerob kir hemolitik streptokok ürettiklerini söylemekte ve penicilline'in bahusus bu jerm üzerine tesiri üzerinde durmaktadır. Bu müelliflere göre günlük doz olarak yapılan 50-100 bin ünitelik penicilline'in anjin ve ateş üzerine tesiri çok müsbettir. buna mukabil adenopati ve splenomegali üzerine tesir çok daha yavaştır.

Claude Bernard hastahanesinde profesör Mollaret'in servisinde penicilline'le tedavi edilen vak'alar hemen aynı neticeyi vermişlerdir. Fakat penicilline'in hastalık üye-

rine olan tesirinin her zaman aynı derecede olmayıp, bazı hallerde muhtelif belirtilerin çok yavaş gerileyebileceğini işaret etmemiz yerinde olur.

AUREOMYCINE :

Streptomyces aureofaciens denilen bir mantardan elde edilen aureomycine'in ilk tasvifi 1948 Temmuzunda Duggor tarafından yapılmıştır. Ekstraksiyondan sonra bu maddenin sarı toz halinde olan, suda çok, serum fizyolojikte daha az münhal olan chlorhydrate tuzu kullanılır. Hatırdâ tutulması lâzım gelen cihet aureomycine'inde penicilline gibi bakteriyostatik olarak tesir ettiği ve ancak yüksek konsantrasyonda bakterisit olduğudur. Bilhassa çoğalma halinde olan bakteriler üzerine müessir olup, kâhillerle teiri ise hemen yok gibidir. Streptomycine'in aksine olarak aktivitesi, verilen doz haricinde alkalîni vasatlarda daha çok, asit vasatta daha azdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan tecrübeler çok ehemmiyetli olan şu pratik neticeyi vermiştir: aureomycine'in toksisitesi azdır ve aktif olan miktarlar toksik olan dozdan çok uzaktır.

Ağız yolile kanda en yüksek konsantrasyonu 300 mgr. antibiyotik aldıktan iki saat sonra husule gelmiştir (hayvanda). Eliminasyonu da çok çabuk olup idrarı sarı renge boyar.

Aureomycine ne sâlrada ve nede serebro-spinal mayide tespit edilememiştir. Çabuk absorpsiyon olup, çabucak elimine olması nazarı itibare alınarak kanda vasatı bir seviye muhafaza edebilmek için en çok altıyar saatte bir ilaç verilmesi muvafık olur.

Bu antibiyotigin tesir sahası yalnız penicilline veya streptomycine'inkine münhasır olmayıp onların müessir olmadığı lymphogranulomatose virüsü üzerine, psittacose ve rickettsios gruplarına da müessirdir.

Şimdi Claud Bernard hastahanesinde Prof. Mollaret'in servisinde tedavi edilmiş olan 5 vak'ayı zikretmeden evvel bu sahada yapılan neşriyatı gözden geçirelim :

İtalyan Bartalozzi aureomycine'nin iki vak'ada umumî ve mevzû arazlar üzerine fevkalâde tesirini gösteren iki müşahede neşretmiştir.

Hastalarından biri 17 yaşında olup evvelâ 300000 ünite penicilline'le tedavi edilmiş ve bu ilâcın muvaffakiyetsizliği karşısında aureomycine'e geçilerek üç günde 8,75 Gr (2,75 + 2 + 1,5) verilmiştir ve hasta kısa zamanda iyileşmiştir. Diğer vak'a 2,5 yaşında bir çocuktur. Üç gün, günde 200000 ünite penicilline'le bir netice alınmayınca, günde 1 Gr. aureomycine almak şartile 4 günde hasta tamamen iyileşmiştir.

Amerikalı müelliflerden (Martin, Seiferd, Velma, Chandle, Winthe, Gleucor)'e bir mononükleoz enfeksiyöz epidemisi esnasında 47 vak'ayı bu ilaçla tedavi altına almışlardır. Klinik ve hematolojik olarak tamamen tipik olan bu vak'aların yalnız bir kısmında Paul-Bunuel müsbet değerlerinde menfi netice vermişti. Günde 2 gr. Aureomycine'le 4 gün tedaviden sonra mezkur müellifler her iki gruptada bu ilâcın çok müsbet tesiri olduğu kanaatine varmışlardır.

Fransada Aubertin ve Rivière 2 vak'a neğrederek günlük 2 gr. Aureomycine tedavisinin hastalığın gerek umumi seyri ve gerekse mevzû afetleri üzerine çok müsait tesir ettiğini zikretmişlerdir.

Şimdi kısaca Claud Bernard hastahanesinde görülen vak'aların mütalâasına geçelim :

Müşahede — 1 :

Av. Monique, 20 yaşında, 17/ Temmuz 1950 de servise girmiştir. Amigdalleri çok büyük olup üzerleri bir enduit pultacé ile örtülmüştür. Sağ amigdalin üzerinde bir ülserasyon mevcuttur. Axillaire, épitrochléen'e ve trapézienne adenopatisi yoktur. Maksiller köşe gangliyonları büyümüş olup hassastırlar. Dalak perkutabl olup palpable değildir. Harareti 40 dercedir.

III Temmuzda yapılan kan muayenesi :

Globules blancs	10000
Polynucléaires neutrophiles	61%
Grands et moyens mononucléaires	22%
Monocytes	8%
Lymphocytes	9%

25 Temmuzda yapılan kan muayenesi :

Globules rouges	4400000
Globules blancs	4600
Polynucléaires neutrophiles	40%
Eosinophiles	4%
Grands et moyens mononucléaires	48%
Monocytes	6%
Lymphocytes	2%

Paul-Bunnell reaksiyonu müsbet bulunmuştur.

Aynı 16 inden itibaren hastaya günde 2 gr. olmak üzere 4 gün aureomycine verilmiştir. Harareti aynı 19 unda 38,5 olup distajisi azalmıştır. Boğazının manzarasında kayda değer bir değişiklik olmamıştır. Dili kuru ve pahi olup burnu tıkalıdır. Fakat müteakip günler bariz bir iyileşme gösteren hastanın ateşi 37 dereceye düşmüş, mevzû bulgular gerilemiştir. Tamamen iyileşen hasta 26 Temmuzda servisi terketmiştir. 10 Ağustoda kontrol muayenesine gelen hastanın umumi hali çok iyi bulunmuş ve nekaheti kıra sürmüştür. Bu tarihte yapılan hematolojik muayenede :

Globules blancs	3800
Polynucléaires neutrophiles	50%
Eosinophiles	5%
Grands et moyens mono-nucléaires	29%
Monocytes	6%
Lymphocytes	9%

Müşahede II :

20 yaşında olan Hoff, Xavier servise 13 Temmuz 1950 günü girmiştir. Muayenesinde büyük amigdallerle müteakik anjin tespit edilmiş olup distajisi mayileri yutarken bile sıkıntı verecek kadar fazla idi. Burnu tıkalı olup çene altı ganglionları şişti. Axillaire, inguinal ganglionlarda keza büyümüşlerdi. Dalak perkütabl ve palpabl idi.

Globules blancs	8000
Polynucléaires neutrophiles	20%
Grands et moyens mononucléaires	64%
Monocytes	4%
Lymphocytes	2%
Paul-Bunnell reaksiyonu Müsbet.	

Hasta günde 600000 ünye penicilline tedaviline alınmış, hemen ertesi gün Aureomycin-e geçilmiştir. Evvelî günde iki gram olmak üzere iki gün verilmiş, sonrada üç gün 2.5 gramdan devam edilmiştir. Hastanın derecesi dört günde 40 dan 37 ye düşmüş ve bu hali muafaza etmiştir. Başın ağrısı gıcıkca azalmış ve üç gün sonra tamamen kaybolmuştur. Böylece iyi olan hasta 27 Temmuzda servisi terketmiştir.

10 Ağustosda kontrol muayenesine gelen hasta hafif bir asteni halinden şikayetçidir. Sol çene altı ganglionlarından bir taraf bolen mevcuttur ve bu tarihte yapılan formül :

Globules blancs	3900
Polynucléaires neutrophiles	33%
Eosinophiles	2%
Moyens mononucléaires	32%
Monocytes	16%
Lymphocytes	17%

Müşahede III :

Fou, Janine, 17 yaşında, 13/14 gecesi servise girmiştir. Büyük ve kırmızı olan amigdalleri tamamen lokalize ve lueti'i geçmeyen beyazımtırak bir fausse membrane ile örtülmüştür. Ateşi 39 derecedir. Çene altı, jugulo-carotidiens ganglionları iki tarafı palpabl olup inguinal, trapezien, epitrokleen ganglionları da büyümüştür.

Aynı 15 inde yapılan formül :

Globule blancs	11000
Polynucléaires neutrophiles	54%
Moyens mononucléaires	31%
Monocytes	10%
Lymphocytes	5%

Aynı 21 inde yapılan maayene :

Globules rouges	4000000
Globules blancs	6000
Polynucléaires neutrophiles	58%
Eosinophiles	2%
Moyens et grands mononucléaires	30%
Monocytes	3%
Lymphocytes	7%

Paul-Bunnel reaksiyonu müsbetti.

Hasta servise girince 1200000 ünitelik penisiline tedavisi yapılmış, fakat ertesi günden itibaren actreomycine'e geçilmiştir. İlk gün 1.5 gr. ve müteakip üç gün de iki-şer gram verilmiştir. 15 Temmuzda hasta kendisini iyi hissetmiş ve diafani azalmıştır, boğaz ağrısı 48 saat nihayetinde sona erdiği gibi ateşi de 4 günde tamamen normale avdet etmiştir.

Müşahede IV :

20 yaşında olup 26-Temmuz-1950 de servise girer Bat . . . Georgia'nın amudaları-
lerinde fausse membrane ile mukozatik anjui vardır. Larete ve voile de palais tamamen
serbesttir. Pharynx'in arka tarafında "craieit pultacee" mevcuttur. Adenopati multiple
olup, maxillaire, jugulaire, mastoideenne, cervicale, inguinal rahatsızlıklarda tespit edil-
mektedir. Dalak iyice şişkinleştirilmiştir.

27 Temmuzda yapılan maayene :

Globules rouges	4600000
Globules blancs	7500
Polinucléaires neutrophiles	30%
Moyens et grands mononucléaires	42%
Monocytes	3%
Lymphocytes	25%

3 Ağustosda yapılan formül :

Globules blancs	9500
Polynucléaires neutrophiles	42%
Eosinophiles	1%
Moyens et grands mononucléaires	42%
Monocytes	1%
Lymphocytes	14%

Paul-Bunnel reaksiyonu da müsbet.

Hasta evvelâ 30000 ünite serum anti difterik ve sonrada iki gün penisiline
(1000000 u.o ve 600000 u.o) tedavisine tabi tutulmuştur. Bu ilaçların tesirsizliği kar-

şında günde iki gram olmak üzere altı gün aureomycine verilmiştir. Ateş üç günde 37 dereceye düşmüş ve umumî ve mevzî intan belirtileri tamamen kaybolmuştur.

Müşahede V :

KI... Francis, 26 yaşında, 8 Temmuz 1950 de servise girmiştir. Erythema-
teux, pultacé bir anjın göstermekte olup disfajisi çok fazla idi. Keza baş ağrısı asteni
ve anorexie mevcuttu. Hastalığı 15 gündenberi devam etmekte ve ateşi 38-39 derece
civarında değişmekte idi. Cervicale, axillaires, sol epitrochleenne ve inguinale adeno-
patisi mevcut olup dalağı da perkütabl idi.

Kan formida :

Globules rouges	5500000
Globules blancs	10600
Polynucléaires neutrophiles	55,5%
Lymphocytes	46%
Monocytes	2,5%

11 Temmuzda :

Globules blancs	8000
Polynucléaires neutrophiles	50%
Moyens et grands mononucléaires	36%
Monocytes	14%

Paul-Bunnell reaksiyonu müsbet.

Üç gün, günde 800000 ünite penicilline tedavisinden bir netice elde edilemeyince
aureomycine'e geçilmiş ve dört gün 2 gr. verilmiştir. Daha ilâca başladıktan 24 saat
sonra ateş normale avdet etmiş, disfaji kaybolmuş, boğazı temizlenmiş ve hasta az
zamanda tamamen iyileşmiştir.

NETİCELERİN TEFSİRİ

Yukarda müşahedelerini kaydettiğim hastalar Prof. Mollaret'in servisine 1950
Temmuzunda girmişlerdir. Bunların hepside klinik, hematolojik ve serolojik bakı-
dan tipik mononükleoz enfeksiyöz vak'alarıdır.

Yaşları 17 ile 26 arasında olup, 4-6 gün müddetle 2-2,5 gr. aureomycine tedavisine
tabi tutulmuşlardır. İlâca karşı tahammül iyi olmuş, hastalar aureomycine'i yoğurt veya
sütle zahmetsizce almışlardır. Hiç bir nüksede tesadüf edilmemiştir.

Bu müşahedelerin tetkikinde ilk göze çarpan şey ateşin 2-3 günde tamamen nor-
male avdet edişidir. Aynı zamanda boğaz da tamamen temizlenmekte olup, disfaji de
kaybolmaktadır. Bütün lokal belirtiler kısa zamanda kaybolduğu gibi, dalak ve gang-
lionların hipertrofileri de genilemiştir.

Umumi halin düzelmesi çok barizdir. Çok kere hasta ilacı aldığı günün ertesi kendini iyi hissetmektedir, bir kelime ile ifade edecek olursak hastalığın seyri kısılmaktadır.

Şu noktaya da bilhassa işaret lazımdır ki: hastaların (4) içinde Aureomycine'in tesiri penisilinden iyi olmuş ve bu tesir farkı 3 numaralı müşahedede çok daha bariz şekilde belli olmuştur.

Netice olarak : Aureomycine'nin mononükleoz enfeksiyözdeki tesiri şüpheden aridir. Hastalığın seyrini kısıltığı, lokal belirtiler üzerine tesir ettiği gibi, umumi hali de çok çabuk düzeltmektedir.

Kan formülü üzerinde bu ilacın mühim bir tesiri olduğunu zaimetmiyoruz. Mafih kat'i bir hükme varabilmek için çok daha fazla vak'alar üzerinde deneme yapmak lazımdır.

Paul-Bunnell reaksiyonu üzerindeki tesire gelince : Bizce bir tesiri yoktur. Aureomycine hastalık için spesifik olan antinötron aglutininlerin teşekkülüne mani olmaz. Mafih Bartolozzi gibi müellifler bunun aksini söylemekteydiler.

B I B L I O G R A P H I E

- 1 — de Gennes (L.) et Briceau-Be., *L'auromycine, propos médicaux*, 1949, n 34,9 avril 321-327.
- 2 — Solier (R.) et Gascard (A.) Mononucleose infectieuse etosibirilloherpès. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. Hôp. de Paris 1947, t. LXXI, 3^e série, n juin, 485-487.
- 3 — Faquet (J.), Siazier (F.), Calbet (L.) et Bastonx, Mononucleose infectieuse et pentelline. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris 1947, t. LXXI, 3^e série, 28 mars, 246-248.
- 4 — Garnier (J.), Devaux (H.) et Lecoq (Th.) Traitement de l'adéno-lymphoïde aiguë bénigne par le chon peptone, *Le sang*, 1942-43, n 9, t. 16, 577-580.
- 5 — Huriez (C), Guérison rapide par le serum de convalescent d'une forme grave de mononucleose infectieuse, *Le bulletin Medical* 1941, n 27, 5 juillet 317-318.
- 6 — Bartolozzi (G.) La aureomycine nella cura della mononucleare infettiva, *Rev. clin. Pediatr.* 1950, 48, 16 juin 169-174.
- 7 — Martin, Seiffert, Velino, Chandler et Wirth, *Gleason aureomycin in infectious mononucleosis*, *J. med. sc.* 1950 t. 142, N. XX, 16 avril 1950, 1155-1156.
- 8 — Lempierre (A.), Morin (N.), Allison (M.) Gravis accidents de sulfasacine dans deux cas de mononucleose infectieuse. Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris 1948 n 32, t. LXXII, 16 juin, 51-54.
- 9 — Bonnin (H.) Bergougnano (M.) préventes par Malavet (P.), Méningo-encephalite érabile avec coma passager au cours d'une mononucleose infectieuse, Bull. et Mém. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris 1948, n 1-2 t. LXXII, 16 jans, 39-44.
- 10 — Aubertin et Riviere-Roux cas mononucleose infectieuse traités par l'auromycine, *Soc. de Médecine et de chirurgie de Bordeaux* 12 mai 1950.
- 11 — Van Den Berghe (L.) et Léonard-La mononucleose infectieuse notada à virus, Bull. de l'Académie Royale de Médecine de Belgique, 1941, t. VI, 119-151.
- 12 — Solier (R.) Lepins (P.), Sautter (V.) Recherche sur la transmission expérimentale de la mononucleose infectieuse au sang et à l'homme, *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1941 n 1 t. 65, juillet décembre, 50-62.
- 13 — Demanche (M.) Surodiagnostic de la mononucleose infectieuse 1946-1950, *Cours d'hématologie générale et des sérologie* (Inst. Pasteur), 190^e leçon.
- 14 — Solier (R.) Diagnostic sérologique de la mononucleose infectieuse, cours d'hématologie générale et de sérologie (Inst. Pasteur) 1906 20^e leçon.
- 15 — Solier (R.) Virus de la mononucleose infectieuse, Cours de microbiologie (Inst. Pasteur), 1949-1950, 98^e leçon.
- 16 — Lamy (M.) et Lévy (F.M.) mononucleose infectieuse, *Encyclop. Med. Chirurg.*
- 17 — Lévy (F. M.), Données nouvelles sur la mononucleose infectieuse *Paris Méd.* 1948, n 35, 4 apt. 389-390.

LE TRAITEMENT DE LA MONONUCLEOSE INFECTIEUSE PAR L'AUREMYCINE

INTRODUCTION

Dr. Kemal ÖZSAN

La mononucléose infectieuse est une infection le plus souvent bénigne, mais, les cas graves ne sont pas exceptionnels. Ils s'observent, surtout, dans certains pays, en particulier, en Suède et au Danemark et des auteurs danois, Larsen et Thomsen, pouvaient rappeler, en 1940, que le pronostic, de la mononucléose infectieuse, peut en certaine circonstance motiver quelques réserves.

En France, ces remarques ont trouvé des échos, dans de récentes publications. Nous citerons, celle de Lemierre, Morin et Alison (Graves accidents de suffocations dans deux cas de mononucléose infectieuse, de H. Boinin et Bergoignan (méningo-encéphalite curable avec coma passager au cours d'une mononucléose infectieuse), de Cl. Huriez (guérison rapide par le sérum de convalescent d'une forme grave de mononucléose infectieuse).

C'est dire que dans ce domaine de la mononucléose infectieuse, les riches acquisitions thérapeutiques faites au cours de la dernière décade n'ont pas manqué de retenir l'attention.

Les sulfamides n'ont guère d'action sur le déroulement de la maladie, par contre, la pénicilline semble avoir une certaine influence que divers auteurs ont tenté d'interpréter. Faequet, Signier, Callerot, Mantoux en mars 1947, Sohier et Guichard en Juin 1947 publièrent les observations de mononucléose infectieuse traitée par la pénicilline.

Les premiers ont noté, dans leur cas, le caractère nécro-membrueux de l'angine, avec présence de cocci gram positif et de fusos-pîrilles, ils insistent sur le fait que cette lésion et heureusement influencé après huit jours de pénicillinothérapie ($16 \times 500,000$ u.o. et 2 g. 200,000 u.o.) Les adénopathies, la splénomégalie ont été favorablement influencées, quant à la température, elle a baissé à partir du jour où l'on a commencé le traitement antibiotique.

Sohier et Guichard formulent sensiblement les mêmes conclusions. Toutefois, sur le plan bactériologique, ils soulignent avoir très souvent décelé dans la gorge de ces malades un streptocoque hémolytique et les auteurs lyonnais se demandent si la

pénicilline n'agit pas plus particulièrement sur ce germe, ils précisent que chez leur malade, le médicament, aux doses quotidiennes variant entre 50.000 u.o. et 100.000 u.o. a eu une action rapide sur la fièvre et l'angine, plus lente sur les adénopathies et la splénomégalie.

À l'Hôpital Claude Bernard de nombreux malades atteints de mononcléose infectieuse ont été traités par ce médicament, dans le service du Professeur Mollaret, nous avons enregistré sur le plan clinique, des résultats sensiblement analogues à ceux des auteurs précédents. Mais il faut souligner le fait que la pénicilline est loin d'avoir toujours une action efficace et que chez bien des malades les diverses manifestations de la maladie ne battent en retraite que très lentement. Ainsi avons nous étudié l'action d'autres antibiotiques, plus spécialement celle de l'aureomycine.

L'ACTION DE L'AUREOMYCINE

Rappelons que cet antibiotique est préparé à partir d'une espèce de champignon (streptomycès aureofaciens). Avant de rapporter les observations de cinq malades, traités par ce médicament à l'Hôpital Claude Bernard, dans le service du Professeur Mollaret, nous mentionnerons quelques publications qui ont été consacrées à ce sujet. En premier lieu la communication italienne de Bartolozzi dans laquelle l'auteur fait état de deux observations où l'aureomycine a eu une influence spectaculaire en atténuant très rapidement les signes locaux et généraux.

L'un des malades, âgé de 17 ans, avait d'abord été traité par la pénicilline (300.000 u.o.), c'est l'échec de ce médicament qui a conduit l'auteur (Gruskin) à prescrire l'aureomycine à la dose totale de 3.75 gr. en trois jours (2.75+2+15.)

L'autre cas est celui d'un enfant, âgé de 2 1/2 ans, après l'échec de la pénicilline (200.000 u.o. par jour, pendant trois jours) la guérison a rapidement été obtenue grâce à l'aureomycine à la dose quotidienne de 1 gramme, durant 4 jours.

Les auteurs américains (Martin, Seiferd, Velma, Chaudle et Winthe, Gleucor) ont essayé l'action de l'aureomycine au cours d'une épidémie de mononcléose infectieuse, ils ont rassemblé 47 observations et, d'après les résultats cliniques hématologique et sérologique les cas ont été classés en deux groupes. Dans le premier groupe la réaction de Paul et Bunnel était positive, dans le deuxième elle était négative. Ces auteurs jugent l'efficacité de ce médicament pour les deux groupes, à la dose journalière de 2 grammes, pendant quatre jours.

En France, Aubertin et Rivière rapportent deux observations où l'aureomycine à la dose de 2 grammes par jour, a une action très favorable tant sur les signes locaux que sur les manifestations générales.

Après ce bref rappel nous résumons les observations recueillies à l'Hôpital Claude Bernard.

Observation I :

Av. Monique, 20 ans, entre dans le service le 17 juillet 1950. Elle présente de très grosses amygdales, couvertes par un enduit pulvérulent, il existe une ulcération à la face interne de l'amygdale droite. Les ganglions sous angulo-maxillaires sont augmentés de volume et sensibles. Il n'y a pas d'adénopathies axillaires, épitrochléennes ou trapéziennes. La rate est perceptible mais non palpable. La température atteint 40°. La formule sanguine faite le 18 montre :

Globules blancs	10000
Polynucléaires neutrophiles	61 %
Grands et moyens mononucéaires	22 %
Monocytes	8 %
Lymphocytes	9 %

et celle du 22 Juillet :

Globules rouges	4400000
Globules blancs	4600
Polynucléaires neutrophiles	40 %
Eosinophiles	4 %
Grands et moyens mononucéaires	48 %
Monocytes	6 %
Lymphocytes	2 %

La séro réaction de Paul et Bunnel est positive.

A partir de 18 la malade a reçu 2 grammes d'aureomycine par jour, pendant quatre jours. Le 19 la température est à 36,5°, la dysphagie est moins prononcée, l'aspect de la gorge est semblable à celui de la veille, la langue est sèche et rôtie, le nez enflé, mais dans les jours suivants la température tombe à 37°, les signes locaux s'atténuent rapidement, et la malade se sent beaucoup mieux, elle accuse toutefois une sensation de lassitude. Elle quitte le service le 26 juillet.

La malade revient le 10 août en très bon état général. La convalescence a été très brève. A cette date l'examen hématologique montre :

Globules blancs	3800
Polynucléaires neutrophiles	50 %
Eosinophiles	5 %
Grands et moyens mono-nucéaires	29 %
Monocytes	6 %
Lymphocytes	9 %

Observation II :

Hof. Xavier 20 ans, entre dans le service le 13 juillet 1950. A l'examen, on trouve une angine avec grosses amygdales la dysphagie est très pénible, même la déglutition des liquides est difficile. Le nez est enflé. Les ganglions sous angulo-maxil-

laïres sont toniques. Il existe d'importants ganglions axillaires et inguinaux. La rate est précitabile et palpable. La formule sanguine faite le 20 montre :

Globules blancs	3000
Polynucléaires neutrophiles	20 %
Grands et moyens mononucléaires	64 %
Monocytes	4 %
Lymphocytes	2 %

La séro réaction de Paul et Lincol est positive.

Le malade reçoit, à son entrée 600000 u. de pénicilline mais dès le lendemain, on remplace ce médicament par 2 grammes d'aureomycine par jour (deux jours de suite) puis par 2 g. 50 pendant trois jours. La température tombe de 40° à 37° en 4 jours et se maintient, le mal de gorge s'atténue vite et disparaît complètement en 7 jours. Le malade quitte le service le 27 juillet.

Il revient le 10 août, accusant une légère asthénie, un noeud encore quelques ganglions sous angulo-maxillaires du côté gauche. La formule sanguine :

Globules blancs	3900
Polynucléaires neutrophiles	33 %
Eosinophiles	2 %
Moyens mononucléaires	32 %
Monocytes	16 %
Lymphocytes	17 %

Observation III :

Fou., Janine 17 ans, entre dans le service dans la nuit du 13 au 14 juillet 1950. Elle présente une gorge rouge avec très grosses amygdales, recouverte d'une fausse membrane blanchâtre et bien localisée à ces amygdales, ne débordant pas sur la luette. La température est à 39°. On palpe des ganglions sous angulo-maxillaires et jugulo-carotidiens bilatéraux à droite et à gauche il y a des ganglions axillaires, inguinaux, trapéziens et épitrochéens. Le reste de l'examen est négatif. La formule sanguine faite le 15 montre :

Globules blancs	11000
Polynucléaires neutrophiles	54 %
Moyens mononucléaires	31 %
Monocytes	10 %
Lymphocytes	5 %

et la formule sanguine le 21 :

Globules rouges	4000000
Globules blancs	6000
Polynucléaires neutrophiles	58 %
Eosinophiles	2 %
Moyens et grands mononucléaires	30 %

Monocytes	3 %
Lymphocytes	7 %

La sero réaction de Paul et Bunnel est positive.

A son entrée, la malade est mise au traitement pénicillinique 1.200.000 u.o., le lendemain on remplace cet antibiotique par l'aureomycine (1 g. 50 par jour), puis 2 grammes (3 jours de suite). Le 15 juillet la malade se sent mieux, le dysphagie s'est un peu atténuée. Les maux de gorge ont cessé après 48 h. de traitement, la température était à 37° le quatrième jour du traitement.

Observation IV :

Bol., Georges, 20 ans, entre dans le service le 26 juillet 1950, présente une angine avec fausses membranes bilatérales, sur les deux amygdales à leur face interne, aspect saignant de l'amygdale sous les fausses membranes. Luette et voile de palais sont libres. Enduit pultacé sur la face postérieure du pharynx. Adénopathies multiples, en chapelet, sous maxillaires, jugulaires, mastoïdiennes, cervicales, inférieures. Adénopathie inguinale. La rate est largement pérenale. La formule sanguine faite le 27 montre :

Globules rouges	4600000
Globules blancs	7500
Polynucléaires neutrophiles	30 %
Moyens et grands mononucléaires	42 %
Monocytes	3 %
Lymphocytes	25 %

et la formule sanguine le 3 août :

Globules blancs	9500
Polynucléaires neutrophiles	42 %
Eosinophiles	1 %
Moyens et grands mononucléaires	42 %
Monocytes	1 %
Lymphocytes	14 %

La seroréaction de Paul et Bunnel est positive.

Le malade est d'abord mis au traitement suivant : 30.000 unités de sérum antidiphthérique et pénicilline pendant deux jours (1.000.000 u. et 600.000 u.o.), devant l'échec de cette thérapeutique et les renseignements fournis par la formule sanguine on a prescrit l'aureomycine à la dose quotidienne de 2 grammes pendant six jours, la température revient à 37° en 3 jours et les signes locaux et généraux disparaissent.

Observation V :

Kl., Francis, 26 ans, entre dans le service le 13 juillet 1950, il présente une angine érythémateuse pultacée, offrant par endroit un aspect d'ulcération nécrotique

avec œdème important du voile. En même temps, dysphagie très marquée, céphalée. La température oscille entre 38-39°. Adénopathies cervicales, axillaires, épitrochléenne gauche et inguinales. La rate est perceptible mais non palpable. La formule sanguine :

Globules rouges	5.500.000
Globules blancs	10.600
Polynucléaires neutrophiles	55,5%
Lymphocytes	46 %
Monocytes	2,5 %

et la formule sanguine le 11 montre :

Globules blancs	8000
Polynucléaires neutrophiles	50 %
Moyens et grands mononucléaires	36 %
Monocytes	14 %

La sero réaction de Paul et Bunnel est positive.

Après l'échec de la pénicilline (de 800.000 u.o. par jour pendant trois jours), la guérison est obtenue grâce à l'aureomyrine à la dose quotidienne de 2 grammes durant 4 jours, 24 heures après le début de ce traitement la température tombe à la normale, la dysphagie disparaît et la gorge se nettoie. Le malade se sent rapidement guéri.

INTERPRETATION DES RESULTATS

Les malades que nous avons présentés ci-dessus sont entrés dans le service du Professeur Mollaret au mois de juillet 1950.

Il s'est agi de cas typique de mononucléose infectieuse tant du point de vue clinique qu'hématologique et sérologique.

Ils étaient âgés de 17 à 26 ans et ils ont été mis au traitement par l'aureomyrine à la dose de 2-2,5 grammes par jour, pendant 4 ou 6 jours. Tous les malades ont bien toléré ce médicament et avec le lait et yaourt ils l'ont pris sans difficulté. Nous n'avons pas observé de rechutes.

Si nous essayons d'analyser les résultats cliniques de ce traitement d'après ces 5 observations nous constatons en premier lieu une défervescence rapide de la température, en 2 à 3 jours, celle-ci est redevenue définitivement normale. Parallèlement on observe un nettoyage rapide de la gorge et la disparition de la dysphagie, tous les signes locaux s'amendent en quelques jours en même temps que régresse l'hypertrophie splénique et l'intumescence ganglionnaire.

L'amélioration de l'état général est manifeste. Très souvent, dès le lendemain le malade se sent mieux, ou un mot la maladie semble tourner court en quelques jours.

Il faut aussi mettre l'accent sur le fait que chez 4 de nos malades l'aureomycine a eu une action très favorable alors que la pénicilline ne paraissait aussi que peu d'action. Le contraste entre les effets de ces deux médicaments a été particulièrement frappant dans notre 5ème observation.

En conclusion: l'action de l'aureomycine sur la mononucléose infectieuse est certaine. Elle raccourcit l'évolution de la maladie, agit sur les signes locaux et transforme rapidement l'état général.

La formule sanguine ne nous a pas paru influencée par l'aureomycine, il est vrai que nous n'avons jugé sur un nombre trop restreint d'observation.

Quant à l'action sur la réaction de Paul et Bunnell, elle nous semble être nulle. L'aureomycine n'entrave pas la production des agglutinines anti moutons, spécifique de l'infection, toutefois, certains auteurs (Bartolozzi) disent le contraire.

MUHIT SUHNETİNİN, FAREDE NOVOKAIN VE TUTOKAIN'İN REZORPTİF TESİRİ ÜZERİNDEKİ ROLÜ HAKKINDA TECRÜBELER

Prof. Paul PILEWKA

Kocher Farmakodiyar, Zürich, S-F

Dr. Dündar BEERAN

Uzm. Anestez.

Zehirle karşı hassasiyetini, fertler içi ve fertler arası değişikliklerinin esaslarını araştırmak çok enteresan farmakolojik bir problemidir. İlaç maddelerinin kullanılması bakımından, tesirlerindeki (kalitatif veya kantitatif) bir değişikliğin bilinmesi, büyük bir pratik önem de taşımaktadır. İlaç ve zehirle karşı vücudun reaksiyon tarzına bir değişme yapabilen faktörler arasında iklim de nazarı dikkati çekmektedir. Bununla beraber iklimin, ilaçların tesiri üzerindeki rolü hakkındaki bilgilerimiz, ilaçların ehemmiyetine nisbeten azdır, denilebilir. İklim faktörlerinden olan muhit suhnetinin, farmakolojik tesirler yönünden önemi, şimdiye kadar az misallerle araştırılmıştır.

Bu travay ile mekân hararetinin, farmakolojik tesirler üzerindeki rolünü kapsayan bir sıra tecrübi çalışmaların bildirilmesine başlıyoruz.

İlaç modeli olarak novokain'i seçtik. Şayanı tercih hususiyetleri sebebiyle Novokain, son zamanlara kadar en çok kullanılan bir lokal anesteziğ idi. Birkaç seneden beri ise diğer birçok gayeler için de, ezümle unumî terir eden madde olarak çok geniş bir kullanma sahası buldu; o kadarki, rezorptif tesirlerini araştırılması, ehemmiyetini bugün çok daha artırmış bulunmaktadır. Bu tesistatle senelerce evvel iklimizden biri meşgul olmuştı. Bulgularımızın ne derece Novokaine has olduğuna veya diğer akraba maddeler için ne derece müteber olacağına karar vermek için mukayeseli olarak diğer lokal anesteziğler de muayene edilmiştir. Bu çalışma novokain ve tutokaine yapıldı tecrübeleri bildirmektedir.

Fareler için Novokainin öldürücü dozunun muhtelif araştırmacılar tarafından çok çeşitli olarak bildirildiği malumdur. Sievers ve McIntyre (1) [ve bu travayda bildirilen diğer literatür], tecrübelerdeki hassasiyetin bu büyük dağılımı izah etmek için dikkatlerini, muhit suhnetinin hayvanların hassasiyeti üzerindeki tesirine tevcih etmişlerdir. 350 den fazla beyaz fare üzerinde, ölüm dozu olarak ölçülmüş olmak şartı ile, Novokain toksisitesinin, 7-24°C lik mekân suhnetinde aşağı yukarı aynı kaldığı fakat 24-43°C de ise artan muhit temperaturü ile aşikâr bir yükselme gösterdiğini tespit ettiler. MDL % 50 (yani farelerin yarısını öldüren doz) müellifler tarafından intragluteal zerki müteakip 20° de 800 mg. kg., 43° de ise 220mg/kg. olarak tayin edilmiştir. Öldürücü Novokain dozlarına ait, değişik araştırmacıların tebliğlerindeki büyük differansları [literatürdeki kıymetler 550 ve 1100 mg. kg. arasında tahavvül etmektedir], müellifler, tecrübelerin yapıldığı yerin suhnetinin değişik olmasında aramaktadırlar.

Sievers ve McIntyre (1) bulgularını, novokainin intragluteal yani adale içine tatbikinden çıkarmışlardır. Onların çalışmalarını tanımadığımız bir sırada tesadüfen bize de, çok sıcak bir yaz gününde zayıf tesirli Novokain dozlarını subkutan verdiğimizde şiddetli toksik veya öldürücü tesir ettiğini müşahede etmiştik. Bu tezahürün izahı için her şeyden önce, muhit hararetinde üst satha yakın vücut tabakasının fazla fanlanması neticesi zehrin subkutan bağ dokusundan çabuk bir şekilde rezorbe olması imkânını düşündük. Zira Okuneff (2), tavşanlarda trypan mavisini subkutan zerkini müteakip zerk mintakasının lokal ısıtılması ile boya maddesinin rezorpsiyonunda bir hızlanma vukuş geldiğini ve bu rezorpsiyon artmasının, kandaki boyalı madde kesafetinin çoğalmasından anlaşıldığını göstermişti. Bunun üzerine, hayvanın kendisini sıcak bir yerde bıraksak subcutan novokain zerkini müteakip bir rezorpsiyon hızlanması neticesini alınamayacağımızı düşündük (*). Eğer rezorpsiyon hızlanırsa o takdirde itih sür'ati aynı kalacağı için vücutta müessir bir miktara varacak ve böylelikle rezorptif tesir artacaktır.

Metod :

Tecrübeler, 18-22 g. ağırlığındaki beyaz fareler üzerinde yapıldı. Tecrübe esnasında hayvanların su ve yem almaları serbest bırakıldı.

Toksik tesir kıstası olarak, lokal anesteziğin bilhassa kramp nöbetleri ve aynı zamanda merkezi felç teşekkülünden ibaret ve lokal anesteziğin rezorptif tesiri için karakteristik olan zehirlenme tablosu kullanıldı. Aynı dozlar verilmiş bir gruptaki müsbet reaksiyon veren fertlerden bir kısmında tesirin şiddetlendiği neticesi çıktı. Bundan başka diğer rezorptif bir tesir olarak, Pulewka metoduna göre (3, 4, 5) lokal anesteziğin pupil genişleten tesirinden faydalandı. Kramp nöbetleri devresi arasındaki pupil genişlikleri, nöbetler arasındaki intervalde ölçüldü. Pulewkanın daha evvelki tecrübeleri (4, 5), lokal anesteziğin parenteral verilmesinde husule gelen pupil genişleten tesirin, toksik tesire paralel gittiği neticesini vermişti.

Her iki lokal anesteziğin, novokain ve tutokain, öldürücü dozda olmayarak % 1 lik sulu mahlül halinde subkutan zerkedildi; dozlar, submaksimal yani orta bir pupil genişletici tesir meydana çıkartacak şekilde seçildi. Novokain, 20 gr. lik fare başına 3 ve 4 mg. olmak üzere iki dozda, tutokain ise 20 gr. fare için 1, 1.5, 2mg. olmak üzere üç doz halinde kullanıldı. Bu çalışmada bildirilen tecrübelerin hepsi novokainle beş farelik 2 grup ve tutokainle beş farelik bir grup üstünde yapılmıştır. Aynı hayvan grubu ile yapılan tecrübeler arasında 3-7 günlük bir fasıla verilmiştir. Tecrübe şartları, çalışılan yerin sühneti hariç olmak üzere, sabit tutulmuştur. Mekân sühneti 14 ile 30°C arasında değişiyordu. Tecrübeler yılın ilk aylarında yapıldı. Sühnet tanzimi primitif bir şekilde temin edildi. Termometre ile kontrol edilen 14-17°lik oda sühnetleri, ancak bir derece farkla, kaloriferin birkaç saat için kesilmesi suretille elde olundu. 18-24°lik sühnetler kaloriferle tanzim edildi. İki saatlik bir süre için ve ancak 1°lik bir fark göster-

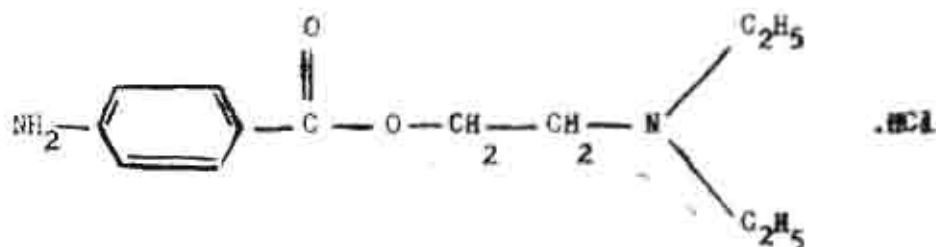
(*) Mekân sühnetinin, zerk edilen trypan mavisinin rezorpsiyonuna olan tesiri hakkındaki tecrübeler, Dr. Zule Eşoğlu tarafından yapılmıştır.

mek şartı ile 26-30°C lik oda temperaturünü temin edebilmek için ise bir gün evvel kalorifer tamamen açıldı ve tecrübeden birkaç saat önce ilâveten sıcaklık tevhit eden aletler, hava gazı bekleri konuldu. Tecrübe odasının kapı ve pencereleri tecrübe esnasında kapalı tutuldu. Tecrübe hayvanları bir gün evvelden tecrübe odasına konuldu.

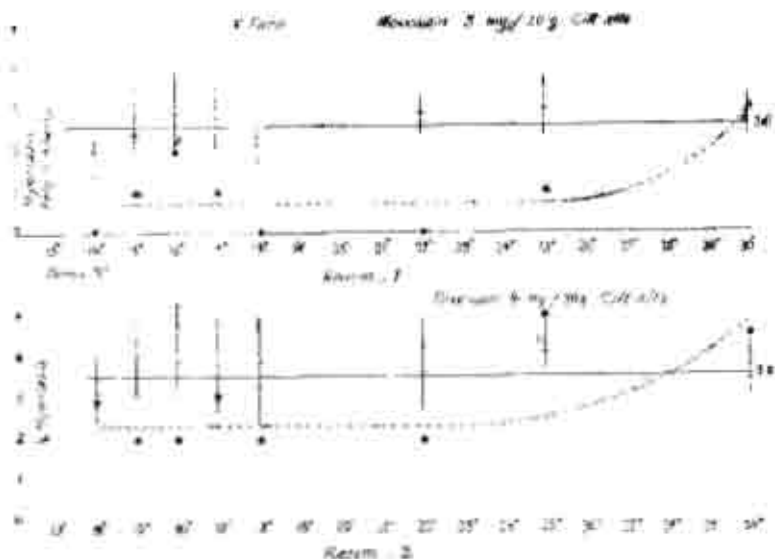
Tecrübelerin neticesi

a) Novokain

µ — Aminobenzoyldiethyl-aminoethanolhydrochlorid.



Novokainle yapılan tecrübelerin neticesi, aşağıdaki iki resimle grafik olarak gösterildi.

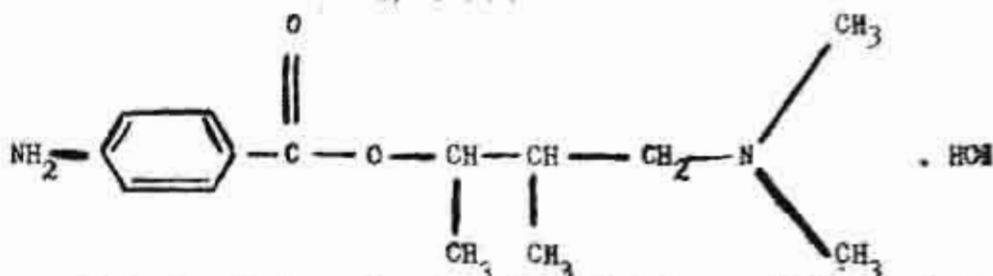


Resim 1 ve 2

Abdıs'e oda sühneti yazıldı. Ordinatın sol tarafındaki sayılar, beş fazeden kaç tanesinin merkezi felçe ve kramp ile reaksiyon verdiğini gösteriyor. Noktalı münhani ise bunların ortalamasıdır; bu sayılar, aynı zamanda midriatik tesiri de (novokain zerkinin müteakip husule gelen en büyük pupil çapının, normal yani zerkten evvelki pupil çapına taksiminden çıkan sayı şeklinde) göstermektedir. Dik çizgiler, dağılıma büyüklüğünü ve bunların üzerindeki enine kısa çizgiler ise muhtelif sühnetler için 5 hayvandaki midriatik tesirin orta kıymetini göstermektedir. Uzun enine çizgi ise tecrübelerin

bepaindeki midriatik tesirin orta değerini ifade etmektedir. Heriki resim gösteriyorki, muayyen bir (3 ve 4 mg.) novokain dozunun verilmesini müteakip kramp ve merkezi felçle reaksiyon veren hayvanların sayısı, hata sınırları içinde kalmak şartı ile sabit kalmakta, 25° nin üstünde ise artmaktadır. Başlangıçta zikredilen Sievers ve McIntyre'in travayında mortalite kriteriyumuna göre, artan shnetle toksisitenin çoğaldığı bulunmuştu; bizim tecrbelerimizde ise öldürücü olmayan toksik tesirler kistas olarak alınmış ve aynı çoğalma görülmüştür. Halbuki resimlerden beklenilmeyen bir netice çıkmakta ve subkutan zerke edilen novokain'in pupil genişletici tesiri yalnız doza tabi olmakta ve 14-30° ler arasında temparatre bağlı kalmamaktadır. Çünkü, midriasis shnetle muayyen istikamete giden bir değişme göstermiyor, yalnız ortalama kıymet çizgisi etrafında hata sınırı içinde kalan gayri muntazam bir sallantı gösteriyor.

b) T u t o k a i n



Tutokainin tesiri, 1 mg, 1,5 mg, 2 mg. lik üç dozda, 18° ve 32° C lar arasında, 5 faredede ve novokaindekile aynı tarzda muayene edildi. Bu tecrübelerin neticesi aşağıdaki tabloda hlase edildi.

T a b l o

Tutokain % 1 Doz mg./2C gr.	5 Fare					
	1		1,5		2	
Mekân sühneti	18°	32°	18°	32°	18°	32°
Kramp ve felç	0	1	1	5	5	5
Midriasis	2,1	2,3	3,0	2,3	4,9	3,9

Tecrübelerin gösterdiğine göre, 32° C lik bir mekân shnetinde tutokainin uygun dozlarının kullanılmasını müteakip kramp ve felçle reaksiyon veren hayvanların sayısı, 18° C dekine nazaran çoktur; halbuki pupil genişleten tesir yalnız dozla artmakta olup mekân sühnetine bağlı değildir. Bununla beraber novokain ve tutokainle yapılan tecrübelerin neticesi birbirini tutmaktadır.

Tecrbelerimizdeki tali bulęu olarak, tutokainin midriatik tesirini novokaindekisinden ortalama 2-3 defa şiddetli olduğu neticesi çıkmaktadır.

Münakaşa :

Evvelden Sievers ve McIntyre tarafından ölüm dozu kistas almak suretile, mekân shnetinin artmasının novokainin beyaz fareler için toksisitesini artırdığı bulunmuştu;

bizim tecrübelerimizde aynı kaidein uygunluğu, öldürücü olmayan ve karakteristik toksik tesirler meydana çıkararak dozların kullanılmasından da kendini gösterdi: 25°C dan daha fazla olan bir mekân sühnetinde, kramp ve santral felcin zuhuru için gereken novokain dozunun eşik kıymetinde bir azalma müşahade ettik.

Toksisitenin sühnete bağlı olmasına mukabil parenteral verilen novokainin midriatik tesiri mekân sühnetine bağlı bulunmamıştır. Bu vakiya göre, bizim başlangıçta sordüğümüz, toksisitenin artmasının artan mekân sıcaklığı ile çoğalan bir rezorpsiyona istinad edip etmediği suali menfi bir cevap almaktadır. Zira rezorpsiyonun hızlanması, eliminasyon aynı kaldığından vücuttaki müessir zehir miktarının artmasına ve bu suretle midriatik tesirin çoğalmasına sebebiyet vermeliydi. Acaba verilen doz, pupili maksimum genişletti de şimdi artık genişleyemiyor mu sualini ortadan kaldırmak ve yanlış bir izahattan kaçınmak için, lokal anesteziğin maksimal midriatik tesir eden miktarları altındaki dozlarını kullandık.

Tutokainle yapılan tecrübelerimizi: sonuçları, bu lokal anesteziğin novokainde söylenilenlere uygunluk gösterdiği neticesini verdi: mekân sühneti artırıldığı zaman rezorptif pupil genişletici tesir çoğalmadığı halde toksisite artmaktadır.

Bütün bu müşahedelerimizden şu neticeyi çıkarıyoruzki, midriatik tesirin ispat ettiği üzere lokal anesteziği rezorbe olan ve vücutta müessir hale geçen miktarı, mekân sühneti ile çoğalmamakta, bilakis aynı kalmakta, halbuki vücutta mevcut zehir maddesinin toksik tesirlerine karşı olan organizma hassasiyeti sıcaklıkla artmaktadır.

Ve nihayet yukarıda bahis edilen tali bulgu yani tutokainin midriatik tesirinin novokaindekinden ortalama 2-3 defa fazla olması keyfiyeti ilminin çekmektedir. Müteaddit müelliflerin tebliğlerini esas alarak Meyer ve Gottlieb'in (6) yazdıklarına nazaran, novokain ve tutokainin subkutan öldürücü dozları 2-1 gibi bir nisbet gösterirler. Parenteral tıbbik edilen lokal anesteziğin pupil genişleten tesirinin, büyük bir yakınlıkla toksisiteye paralel gittiği kaidesini bizim tecrübelerimiz de diğer bir misal halinde teyid ediyor. Pulewka (4, 5). Bu kaide ölüm dozları 25°C den yukarı bir sıcaklıkta tayin edildiği ve tecrübeler sırasındaki sıcaklık, mukayeseli tecrübelerde aynı olduğu takdirde muteber kalabilir. Çünkü toksisite, çoğalan sıcaklığa uygun şekilde artmaktadır.

Öldürücü dozların tayini yerine, muhtelif lokal anesteziğin rezorptif müessiriyetlerinin mukayeseli muayenesi bakımından, lokal anesteziğin husule getirdiği pupil genişlemesinin ölçülmesinin spesifik olduğuna ve letal veya toksik tesir testinden evvel yapılacak pupil testinin çok önemli faydalar sağladığına daha önce işaret edilmisti. (Pulewka 4, 5). Bu çalışmada ise pupil tesiri, 14-30° veya 32° ler arasında sıcaklığa bağlı olmaması sebebiyle, toksisite tayinlerindeki diğer metodlara nazaran pratik bir üstünlük olarak görülüyor. Diğer taraftan burada gösterildiği gibi, pupil genişletici tesirin bunun haricindeki tesirlerle mukayesesinden yeni noktâ nazarlar çıkmaktadır.

Özet :

Sievers ve McIntyre'in evvelce yaptıkları bir travaya nazaran fareler için öldürücü novokain dozu, muhit sühnetine bağlıdır.

Bizim tecrübelerimizden ise şu neticeler çıkmaktadır :

1) Öldürücü olmayan Novokain dozlarının kullanılması halinde de zehirlenme belirtilerinin zuhuru için gereken doz, muhit temperaturünün yükselmesiyle azalmaktadır.

2) Toksisitenin temperaturê bağı kalmasına mukabil Novokain'in pupil genişleten rezorptif tesiri sühnete bağı değildir.

3) 1 ve 2 Paragrafta öylenen kaide, Tutokain için de muteberdir.

4) Tutokainin tesiri evvelce Pulewka tarafından bulunmuş olan, muhtelif lokal anestetiklerin pupil genişleten tesirinin, $C_{12}H_{17}NO_2$ grubu müvazi gittiği şeklindeki kaideyi takip etmektedir.

Tecrübelerden çıkan neticeler münakaşa edildi.

L I T E R A T Ü R

- 1) R. F. Steere and V. H. Johnson, *J. of Pharmacology* 75, 9 (1957).
- 2) Okamoto, *Biochem. Zeitschr.* 299, 127 (1956).
- 3) Pulewka, *Arch. f. experim. Path. u. Ph.* 1947, 166, 1 (1952).
- 4) Pulewka, *Arch. f. experim. Path. u. Ph.* 1948, 166, 462 (1953).
- 5) Pulewka, *Ann. Internat. de Pharmacodyn. et de Therapie* 67, 273 (1944).
- 6) Meyer and Schöber, *Essays in the Pharmacology of Anesthetics*, Berlin and Wien 1936.

VERSUCHE ÜBER DEN EINFLUSS DER UMGEBUNGSTEMPERATUR AUF DIE RESORPTIVEN WIRKUNGEN DES NOVOKAINS UND DES TUTOKAINS BEI DER MAUS

Prof. Paul PULEWKA

Dr. Dündar BERKAN

Mit der vorliegenden Mitteilung wird die Schilderung einer Reihe von Arbeiten begonnen, welche sich mit dem Einfluss der Umgebungstemperatur und anderer Klimafaktoren auf die pharmakologische Wirkung von Heilmitteln und Giften befassen.

Als Modell für die Untersuchung wurde das Novokain gewählt, das nicht nur als Lokalanästhetikum, sondern auch als resorptiv wirkendes Mittel grosse Bedeutung erlangt hat. Die Erforschung der resorptiven Wirkungen des Novokains und anderer Lokalanästhetika, die den einen von uns schon seit Jahren beschäftigt, hat heute noch an Bedeutung zugenommen. Zum Vergleich mit Novokain wurde in dieser Arbeit auch ein weiteres Lokalanästhetikum der Novokainreihe, das Tutokain, untersucht.

In der Literatur wird die tödliche Dosis des Novokains bei Mäusen sehr verschieden angegeben. Sievers und Mc. Intyre stellten fest, dass die Toxizität des Novokains erheblich von der Temperatur des Versuchstraumes abhängt, indem die tödliche Dosis bei Raumtemperaturen von 24-43°C mit steigender Temperatur stark abnimmt.

Aus unseren Versuchen ergab sich, dass auch bei Verwendung nicht tödlicher Novokaindosen die zur Auslösung der Vergiftungssymptome nötige Dosis mit steigender Umgebungstemperatur abnimmt. Im Gegensatz zu dieser Abhängigkeit der Toxizität von der Umgebungstemperatur fanden wir das Maximum der resorptiven mydriatischen Wirkung des Novokains von der Temperatur unabhängig. Die für die Novokainwirkung geltenden Gesetzmässigkeiten bestätigten sich auch in unseren Versuchen mit Tutokain. Ausserdem ergaben die Versuche mit Tutokain eine weitere Bestätigung des früher von Pulewka gefundenen Gesetzes, wonach die resorptive mydriatische Wirkung der verschiedenen Lokalanästhetika ihrer Toxizität parallel geht. Daher ist nunmehr vorauszusetzen, dass vergleichende Bestimmungen der Toxizität bei annähernd gleichen Raumtemperaturen ausgeführt werden, während die Einschränkung für die Bestimmung der maximalen mydriatischen Wirkung nicht nötig ist.

Die aus den Versuchen gezogenen Folgerungen werden kurz erörtert.

Weitere Untersuchungen über die gefundenen Relationen werden demnächst mitgeteilt.

ŞAP HASTALIĞI MUAFİYETİNİN ANADAN CENINE İNTİKALINE DAİR TECRÜBEVİ ARAŞTIRMALAR

Dr. Aral GÜRSEL

Enstitü Kontrolörüne Saygı Selâmı

II.

Geçen sayımızda (*) tecrübe hayvanlarımızı immunize edebilmek üzere birtakım formollü aşlar hazırlamış bulunuyorduk. Bu sayımızda da bu aşların efikasite ve muafiyet kontrollerinden bahsetmek istiyoruz.

Hazırladığımız aşların efikasite kontrollerini yapabilmek üzere bunların tanınmış bir aşı ile mukayese etmemiz icab ediyordu. Bu maksatla dünyada yegâne iyi aşı olarak tanınan "Waldmann şap aşısını" kullandık. Bu aşığı bize bulup getiren sayın hocam Alfort Veteriner Fakültesi Profesörü Dr. J. Verge'ye burada teşekkür etmeyi bir borç bilirim. Efikasite kontrolü için bu mukayese aşısını da elde ettikten sonra elimizdeki üç aşı ile birlikte sekizer kobaylık dört grup kobay immunize ettik. Daha baştan şunuda kaydetmeyi faydalı buluyorum ki aşıladığımız kobaylardan hiç bir tanesi bile umumi bir şap enfeksiyonu göstermemiştir.

İmmünizasyonu 15 gün ara ile iki defa 1 cc. aşığı cilt altına zerketmekle yaptık. İkinci aşıdan 12 gün sonra bütün kobaylardan kan alarak elde edilen serumlarda gerek nötralizant ve gerekse prevantif kıymetleri aranmıştır.

Seniyeden iki gün sonra bütün gruplardaki kobaylarla birlikte şahit olarak kullanılmak üzere, bir grupta aşılanmamış kobay 1/5000 lik bir virüsün 0,5 cc. sile, yani en aşağı 100 DMM aktif şap virüsü ile enfekte edilmişlerdir. Bütün bu şimdiki kadar söylediklerimizin protokolü 9 Nolu tabloda görülebilir.

Tablo No. 9

Kobay No.	Aşılama			E. fakayon		Enfekte edilen hayvanların müşahedesi (gün olarak)									
	I 7/	II 22/		5/	1/5000	1	2	3	4	5	6	7	8		
Waldmann aşısı	2-19	1cc	3cc	*	0,5cc	İntradermik Cilt altı	0	0	+						
	2-20	"	4cc	"	"		0	AL	AL	AL	+				
	2-21	"	4cc	"	"		0	0	0	0	0	0	+		
	2-22	"	3cc	"	"		0	0	+						
	2-23	1cc	1cc	4cc	"		0,5cc	0	+						
	2-24	"	"	5cc	"		1,0cc	AP	AL	AL	AL	+			
	2-25	"	"	5cc	"		0,5cc	AP	AP	AP	?	0	0	0	6.1cm
	2-26	"	"	3cc	"		0,5cc	0	0	0	0	0	0	+	

(*) Türk İjyon ve Tecrübe Biyoloji Dergisi - Cilt XI, Sayı 1, Sayfa 67.

No des cobay-yaş	Vaccination		D	Infection			Observation des animaux infectés (en jours)							
	I	II		Virus I			1e	2e	3e	4e	5e	6e	7e	8e
				5e	10e	15e								
2-27	1ccSe	1ccSe	5cc	CH	0	0	0	0	0	0	0	0
2-28	5cc	CH	0	0	0	0	0	0	0	0
2-29	5	CH
2-30	5cc	CH	0	0	0	0	0	AL	AL	
2-31	1,5	..	1cc	Intradermik	?	AL	AL	AL	AL	+		
2-32	5cc	..	1,5cc	Intradermik	?	?	0	0	0	0	0	0
2-33	5cc	Intradermik	AP	AP	0	0	0	0	0	0
2-34	5cc	Intradermik	0	0	0	0	0	0	0	+
2-35	1ccSe	1ccSe	4cc	CH	0	0	0	0	0	0	0	0
2-36	3cc	CH	0	0	0	0	0	AL	AL	T
2-37	5cc	CH	0	0	0	0	0	0	0	0
2-38	5cc	CH	0	0	0	0	0	0	0	0
2-39	5cc	Intradermik	AP	AP	0	0	0	0	0	0
2-40	4cc	Intradermik	?	?	0	0	0	+		
2-41	5cc	Intradermik	AP	AP	+	0				
2-42	5cc	Intradermik	AP	AP	?	0	0	0	0	0
2-43	0	0	5cc	0,5cc	0,5cc	CH	0	?	AL	..				
2-44	0	0	4cc	CH	0	AP	AL	AL	APPL	APPL	APP	APP
2-45	0	0	4cc	CH	0	AL	AL	AL	AC	+		
2-46	0	0	5cc	CH	0	AL	AL	AL	..			
2-47	0	0	5cc	Intradermik	AP	APP	APPL	..				
2-48	0	0	5cc	Intradermik	AP	APPL	APPL	..				
2-49	0	0	5cc	Intradermik	AP	APP	APP	APP	APP	APP	APP	APP
2-50	0	0	5cc	Intradermik	AP	APP	APPL	APPL	APPL	+		

0 : Rien observé; AP : aphte primaire; AL : aphte longue;

ALP : aphte longue petites postérieures; APPL : aphtes deux pattes post. et longue;

APPCL : aphtes deux pattes post. les corps et langue; + : mort; T : tardive.

9 numaralı tablonun tekkikinden de anlaşılabileceği üzere, laboratuvarımızda hastalandığımız formollü aşılarda iyi diye tanımlanan Waldmann aşısına nazaran kobayları hayvan sağlığına karşı daha iyi korumaktadır. Tecrübelerimizde her aşının kontrol zerkleri iki müstelif yoldan yapılmıştır. Kobayların yarısı aktif virüsü cilt altına zerk etmekle, yarısı da metatarsuslardaki plantar dermaya zerk ile enfekte edilmiştir. Burada da aynı zararsızlık kontrolünde olduğu gibi, plantar dermaya zerk ile enfekte edilen kobaylarda enfeksiyonun ilk günlerinde süratle iyileşmeye doğru giden primer ağız teşekkül etmektedir.

Herne kadar bunun sebebi biraz varis görülmiyorsa da vaziyet aşağıdaki şekilde izah olunabilir. Cilt altı yolu ile zerk olunan enfeksiyon dozu vücudta mevcut bütün kandaki antikorlar sayesinde nötralize olmaktadır. Halbuki ise aynı enfeksiyon dozu planter dermaya zerk edildiği zaman bu muntakada bir nötralizasyon husule getirecek ve lokal reaksiyonlara mani olabilecek kadar yüksek bir antikor konsantrasyonunu yoktur ve bu nötralizasyon içinde buna ihtiyaç vardır.

Waldmann aşısı ile immünize edilen 8 kobaydan hepsi müşahede müddeti zarfında ölmüşlerdir. yalnız bir tanesi sağ kalmıştır. Halbuki ise laboratuvarımızda hazırladığımız aşılarda immünize edilen kobaylardan hemen hemen hepsi hayatta kalmışlardır. Bunlar arasında yalnız iki kobay gec teşekkül eden, yani 7 inci gün, bir jeneralizasyon yapmışlardır.

Şahit kobayların ise tamamı 48 saat zarfında jeneralize bir hastalık yapılarak müşahede müddeti zarfında ölmüşlerdir. Bunlardan yalnız iki tanesi jeneralizasyon yapmalarına rağmen bu 8 günlük müşahede müddeti zarfında ölmemişlerdir.

Muafiyete yardımcı maddelerle hazırlanmış olan aşılarda (Waldmann ve 3 Nolu aşı) immünize edilen kobaylarda zerk yerinde düğme şeklinde sert bir şişlik teşekkül ediyordu. halbuki ise muafiyete yardımcı maddesiz olan 1 ve 2 Nolu aşılarda aşılanmış bulunan kobayların hiç bir tanesinde bu butonlar teşekkül etmemiştir.

9 numaralı tablodanda görüldüğü üzere tecrübe edilen aşılar içerisinde en iyi muafiyet veren, laboratuvarımızda hazırlanmış olduğumuz 1 ve 2 numaralı formollü aşılardır.

Bu yukarıda verilen neticeleri teyid edebilmek üzere mukayeseli olarak immünize edilen kobayların serumlarının nötralizant ve preventif kıymetlerinin tesbitine yani bu kobaylardan elde edilen serumların antikor bakımından titrajlarına da baş vurduk. Bu tecrübeler için elimizde standart bir serum bulunmadığından, neticeleri Prof. Dr. E. Lemetayer'in beygirler üzerinde hazırlayıp kuru olarak sakladığı şap serumu ve normal serumlarla mukayese ettik. Titrajlar için MM. G. Ramou ve E. Lemetayer'in, anitetanik ve antidiptenik serumların titrajına yaklaşılan metodu kullandık.

MUKAYESELİ OLARAK İMMÜNİZE EDİLEN KOBAY SERUMLARININ NÖTRALİZANT KIYMETLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Senayeler neticesi elde ettiğimiz serumların nötralizant kıymetlerini tayin edebilmek üzere bir ara ayaklı kadehi alkış ve telerine sabit bir miktar aktif şap virusu koyarak üzerlerine titre edilecek serumdan gittikçe azalan miktarlar ilâve ettik. Elde edilen karışımlar iyice çalkandı karıştırıldıktan sonra nötralizasyon için bir saat müddetle laboratuvar derecesinde bırakıldı. Bu müddet sonunda yeni kobayların birer ayaklarının metatarsus kısımlarına 0.5 cc. olarak zerk ettik. Zerk edilen hayvanlar 8 gün müddetle müşahedeye alındılar. Vaziyetlerinde husule gelen bütün değişiklik ve arazlar muntazam olarak her gün kaydolunmuştur.

Tableau : No. 10

Le sérum à titrer	N ^o des Cobayes	Mélanges		Inoculation		Observation des animaux inoculés (en jours)							
		Sérum	Virus au 1 ^{er} 1/2	Volume	Voie	1 ^o	2 ^o	3 ^o	4 ^o	5 ^o	6 ^o	7 ^o	8 ^o
Heygir kuru gap serum Sérum des antitoxiques d'un cheval	2-51			0,5 cc		L	L	L	O	O	O	O	O
	2-52	1 cc	0,5 cc	..		L	L	L	O	O	O	O	O
	2-53			..		L	+						
	2-54			0,5 cc		L	-						
	2-55	0,5 cc	0,5	..		L	L	L	L	O	O	O	O
	2-56			..		L	L	L	O	O	O	O	O
	2-57			0,5 cc		L	G	G	G	+			
	2-58	0,25cc	0,5	..		L	G	+					
	2-59			..		L	G	G	G	G	-		
Waldmann agsi olan kob. serumu Sérum des cobayes immunisés avec le vaccin waldmann	2-60			0,5 cc		+							
	2-61	1 cc	0,5	..		L	L	L	O	O	O	O	O
	2-62			..		L	L	O	O	O	O	O	O
	2-63			0,5 cc		+							
	2-64	0,5 cc	0,5	..		L	L	L	L	O	O	O	O
	2-65			..		L	L	L	L	O	O	O	O
	2-66			0,5 cc		G	G		+				
	2-67	0,25cc	0,5	..		L	+						
2-68			..		L	G	G	+					
1 No. formolito agsi olan kob. serumu Sérum des cobayes immunisés avec le vaccin formolé No 1	2-69			0,5 cc		L	L	L	O	O	O	O	O
	2-70	1 cc	0,5	..		L	L	O	O	O	O	O	O
	2-71			..		L	G	+					
	2-72			0,5 cc		L	L	L	L	O	O	O	+
	2-73	0,5 cc	0,5	..		L	L	L	G	G	+		
	2-74			..		L	L	L	O	O	O	O	O
	2-75			0,5 cc		+							
	2-76	0,25cc	0,5	..		L	L	L	L	O	O	O	O
	2-77			..		L	L	G	G	G	G	G	+

Karışım 1 saat oda derecesinde temasa bırakıldıktan sonra kobayların sol ayak dermisine verildi
Les injections sont effectuées dans le derme de la patte gauche après un contact d'une heure de mélange à la température du laboratoire

Suite :

Le Sérum à titrer	No des coboyes	Mélanges		Inoculation		Observation des animaux inoculés (en jours)							
		Sérum	Virus au 1 ^o	Volum	Voie	1e	2e	3e	4e	5e	6e	7e	8e
3 No. lu agyi alan Kob. Sérum Le sérum des coboyes immunisés avec le vaccin No. 3 (virus formolé + 7 % d'alun de Potassa)	2-78			0,5cc		L	L	L	0	0	0	0	0
	2-79	1cc	0,5	..		L	L	+					
	2-80			..		L	L	L	L	0	0	0	0
	2-81			0,5		L	L	+					
	2-82	0,5cc	0,5	..		L	L	L	+				
	2-83			..		L	L	G	G	+			
	2-84			0,5		G	+						
	2-85	0,25cc	0,5	..		L	G	G	G	G	+		
	2-86			..		+							
Virus+Nor.beygir Ser. Témoins-Virus mélangé avec sérum normal de cheval	2-87			0,5		L	G	G	+				
	2-88	1cc	0,5	..		G	G	+					
	2-89			..		L	L	G	G	G	+		
	2-90			0,5		L	G	G	G	+			
	2-91	0,5cc	0,5	..		L	G	+					
	2-92			..		L	L	G	G	G	+		
Virus+Nor.kobay Ser. Témoins - Virus mélangé avec du sérum de cobaya normal	2-93			0,5		L	G	G	G	G	+		
	2-94	1cc	0,5	..		L	G	G	G	G	+		
	2-95			..		L	G	G	G	+			
	2-96			0,5		G	G	+					
	2-97	0,5cc	0,5	..		L	G	G	G	G	+		
	2-98			..		L	G	G	G+	G+			
Valiz virus Témoins virus seul	2-99	-	0,5	0,5		G	+						
	3-1	-	0,5	..		L	G	G	G	G	+		
	3-2	-	0,5	..		G	G	G	+				

Les injections sont effectuées dans le derme de la patte gauche après un contact d'une heure de mélange à la température de laboratoire
Karyim bir sagt lab. derecesiide temusten sears sol ayak dermasina zerk edilmitir.

- L : Localisation (aphtes primaires)
G : Généralisation (aphtes secondaires)
+ : Mort.

10 numaralı protokolün tetkikinden, formollü aşı ile immünize edilen kobaylarımızın serumlarının mutlak bir nötralizant kudrete sahip oldukları görülmektedir. Halbuki ise beygir ve kobay normal serumu alan şahit kobayların tamamı, verilen miktara bakılmaksızın ölmüşlerdir. Şap aşılardan herhangi biri ile muaf kılınan kobayların serumları ise aktif virüsün 1/100 dilüsyonunun 0,5 cc. sini aşya göre az veya daha çok olarak nötralize etmektedir. Her ne kadar bütün aşı hayvanların serumlarında 0,25 cc. lik miktar nötralizasyon için kâfi gelmiyorsa da (1 numaralı formollü aşı ile immünize edilen kobayların serumları hariç), kuru muaf beygir serumu ve Waldmann aşısı ile immünize edilen kobayların serumları aynı miktar virüsü 0,5 cc. de nötralize etmekte ve 1 numaralı aşığı alanların serumuna yaklaşmaktadır. Bu son iki serumda virüsü 1 cc. de tam olarak nötralize etmektedirler.

Eğer immünizasyona devam ederek daha ilerilere götürmüş olsa idik belki de daha muntazam ve daha aşağı dozlarda bir nötralizasyon beklemek hakkımız olurdu, fakat gayemiz ne bu serumların nötralizant dozu ve ne de bunların kıymetini tayin etmek olmadığından, aşılarımızın zerk ile bir muafiyetin teşekkül etmekte olduğunu görmekte iktifa ettik.

MUKAYESELİ OLARAK IMMÜNİZE EDİLEN KOBAY SERUMLARININ PREVANTİF (KORUYUCU) KIYMETLERİ DENEMELERİ

Bir serumun koruyucu kıymetinin tayini deyince, o serumun cilt altına zerkinden sonra verilen ve 48 saat zarfında mutlak surette bütün şahit kobaylarda jeneralizasyon yapan, bir şap virüsüne karşı hayvanı koruyan doz anlaşılmaktadır.

Çalışmalarımızda daha evvel M.M.G. Ramon ve E. Lemetayer'in kullandıkları usulü kullandık. Tecrübe hayvanlarımıza göğüs cildi altına muhtelif serum dozları zerk ettik. (1 cc. 0,5 cc. 0,25 cc) beş saat sonra bu hayvanlara metatarsus dermasından 125 enfektan doz virus vererek denemeye tâbi tuttuk. Şahit olarak kullandığımız hayvanlarda aynen serumların nötralizasyon kıymetlerinin tayininde kullandığımız gibi yani beygirden elde edilen muaf serum, normal beygir ve kobay serumu ve ayrı bir grupta hiç bir serum almadan denenmiştir. Bu sefer de hayvanlarımız gene sekiz günlük bir müşahede altında bulundurulmuşlardır. Serumun koruyucu kıymeti kobaylarda jeneralizasyona mani olan en ufak serum miktarı ile tarif edilmiştir. Bu tecrübelerle ait netice protokolları 11 numaralı tablomuzda gösterilmiştir.

Tableau No. 11

Le sérum à titrer	No des cobayes	Quantité de sérum injecté	Quantité de virus inoculé	Observation des animaux (en jours)								
				1 ^e	2 ^e	3 ^e	4 ^e	5 ^e	6 ^e	7 ^e	8 ^e	
Waldmann sylv. alan kob. sérum Sérum des cobayes immunisés avec le vaccin Waldmann	3-3	1 cc SC	0,5 cc	L	L	L	L	.	L	G	G	Tardive
	3-4	L	L	L	L	L	G	G	+	
	3-5	L	L	L	L	L	L	L	G	
	3-6	0,5 cc	0,5 cc	L	L	L	L	G	G	+		
	3-7	L	L	L	G	G	+			
	3-8	L	L	L	L	G	G	G	G	
	3-9	0,25 cc	0,5 cc	L	G	G	+					
	3-10	L	G	G	G	G	+			
	3-11	L	L	G	G	G	G	G	+	
	3-12	1 cc	0,5 cc	L	L	L	L	L	G	G	G	
1 No. in formolin sylv. alan kob. sérum Sérum des cobayes immunisés avec le vaccin formolé No. 1	3-13	L	L	L	L	L	G	G	+	
	3-14	L	L	L	G	G	+			
	3-15	0,5 cc	0,5 cc	L	L	L	G	G	+			
	3-16	L	L	L	L	L	G	G	G	
	3-17	L	L	G	+					
	3-18	0,25 cc	0,5 cc	G	G	+						
	3-19	L	G	G	G	+				
	3-20	L	G	G	G	+				
	3 No. in sylv. alan kob. sérum Sérum des cobayes immunisés avec le vaccin No. 3 (Virus formolé + 7 %/100 alim)	3-21	1 cc	0,5 cc	L	L	L	L	L	L	L	G
3-22		L	L	L	L	L	G	G	+	
3-23		L	L	L	L	L	L	L	G	
3-24		0,5 cc	0,5 cc	L	L	L	L	G	G	G	+	
3-25		L	L	L	G	G	G	+		
3-26		L	L	L	L	L	G	G	G	
3-27		0,25 cc	0,5 cc	L	G	+						
3-28		L	G	G	G	+				
3-29		L	G	G	G	+				

Suite :

Le sérum à titrer	No des cobayes	Quantité de sérum injecté	Quantité de virus inoculé	Observation des animaux (en jours)							
				1 ^e	2 ^e	3 ^e	4 ^e	5 ^e	6 ^e	7 ^e	8 ^e
Normal Kobay waranu Sérum de cobaye normal	3-30	1cc Sc	0,5cc	L	G	G	G	G	G		
	3-31	L	G	G	G				
	3-32	L	G	+					
	3-33	0,5cc	0,5cc	L	G	G	G	+			
	3-34	L	L	G					
	3-35	L	G	G	+				
Normal beygir serumu Sérum de cheval normal	3-36	1cc	0,5cc	L	G	G	G				
	3-37	L	G	G	G	G			
	3-38	L	G	+					
	3-39	0,5cc	0,5cc	L	G	G	G	G			
	3-40	L	G	G	G	+			
	3-41	G	+						
Şahit témoins	3-42	-	0,5cc	G	G	+					
	3-43	-	..	L	G	G	G	G	+		
	3-44	-	..	L	G	G	G	-			
Beygir şap serumu Sérum antipesteux de cheval	3-45	1cc Sc	0,5cc	L	L	L	o	o	o	o	o
	3-46	L	L	L	L	o	o	o	o
	3-47	L	L	L	7	o	o	o	o
	3-48	0,5cc	0,5cc	+							
	3-49	L	L	L	L	L	o	o	o
	3-50	L	L	L	L	L	L	o	o
	3-51	0,25cc	0,5cc	L	L	G	G	+			
	3-52	+							
	3-53	L	G	G	G	G	+		

L : localisation (aphtes primaires)

G : Généralisation (aphtes secondaires)

+: Mort

o : Rien observé

Nötralizant kıymetlerin tayininde olduğu gibi prevariant kıymetlerin tayininde de görüyoruz ki normal serum alan kobaylar 0,5 cc. 1 1000 aktif virus dilüsyonuna karşı koyamayıp tecrübe hayvanlarının tamamı ölmektedir. İmmünize edilen hayvanlardan elde edilen serumların herhangiisi olursa olsun 0,25 cc. si tamamen kifayetsizdir. Bunlardan ancak kuru beygir serumu 0,5 cc. de kobayları bir nisbet korumaktadır. 1 cc. lik doza gelince bu sonuncu için tamamen kâfi geliyorsa da diğer serumlarda ölümün önüne geçememekle beraber gerek jeneralizasyonu ve gerekse ölümü geciktirmektedirler. Demek oluyor ki sap hastalığına karşı muaf kılan hayvanların serumları henüz tetkike değer bir mesele olarak kalmaktadır.

Bu tablonun tetkikinden, immünizasyonumuzu daha ilerilere götürmüş olsa idik, bu prevariant kıymetinde daha yükselmiş olabileceğini ümit edebiliriz, çünkü hyperimmün olan beygir serumundan 0,5 cc. zerk etmekle sap jeneralizasyonunun tamamen önüne geçilmiş olduğu artıkça görülmektedir.

Bu her iki tablonun tetkikinden (10 ve 11) formollü virüsü zerk ettiğimiz kobaylarımızın serumlarının vazih nötralizant ve probabl prevariant birer kıymet kazanmış olduklarını açık olarak çıkarabiliriz. Tecrübelerimizi daha ilerilere götürmemiz belki de daha doğru olacaktı fakat bu şimdiki kadar olan çalışmalarımızda pek çok kobay kullanmış bulunduğumuzdan ve yabancı bir memlekette olduğumuzdan bize karşı gösterilmiş olan büyük alâka ve yardımı aynamamız için ettiği gibi gayemiz de analardan cenine intikal eden muafiyetin tetkiki olduğundan, kobaylarımızın kâfi derecede bir muafiyet kazanmış olduklarını görmekte iktisâ ettik.

Hulâsa olarak, laboratuvarımızda hazırladığımız şekildedeki sapı ayırtıcı [] kobaylarda kısa bir zamanda gerek in vitro ve gerekse in vivo olarak aktif sap virusunun nötralize edilebilecek bir antikor teşekkülünü intaç etmektedir.*



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

Dr. Arsl GÜRSEL

II

Essai comparatifs de vaccination antiaphteuse

Après la préparation de nos vaccins il fallait contrôler leur efficacité. Pour cette raison nous avons comparé nos vaccins avec le vaccin Waldmann [*]. Nous avons immunisé séparément trois groupes de cobayes. Chaque groupe comprenant 8 cobayes. Faisons remarquer qu'aucun des cobayes vaccinés n'a présenté par la suite des lésions de fièvre aphteuse.

L'immunisation est pratiquée en deux injections sous-cutanée de 1 cc. de vaccin à 15 jours d'intervalle. 12 jours après la deuxième injection, les cobayes sont saignés. On recherche alors le pouvoir neutralisant et le pouvoir préventif des sérums correspondant.

Deux jours après la saignée, les cobayes de chacun de ces lots ainsi que les cobayes témoins, sont épreuveés avec 0,5 cc. d'une dilution du virus au 1/5000; c'est à dire avec au moins 100 DMU du virus aphteux. Voir le protocole tableau No. 9 du texte turc.

A l'examen du tableau No. 9 on constate d'une manière frappante que les vaccins formolés préparés dans notre laboratoire immunisent mieux les cobayes contre la fièvre aphteuse, que le vaccin Waldmann pourtant reconnu bon. Dans nos expériences, les inoculations d'épreuves ont été pratiquées par deux voies différentes pour chaque vaccin. Une moitié des cobayes est infectée par injection sous-cutanée du virus actif, l'autre moitié par injection intradermique dans le derme plantaire du métatarse. Ici aussi, comme dans les expériences antérieures, les animaux qui ont reçu le virus dans le derme plantaire ont présenté dans les premiers jours des ulcères primaires légers et guérissent très rapidement sans la guérison.

La production d'un aphte local chez un vacciné est facile à comprendre. La dose d'épreuve injectée par voie sous-cutanée est neutralisée par les anticorps de toute la masse sanguine, alors que si la dose d'épreuve est injectée dans le derme, il faudrait à cet endroit une concentration très élevée en anticorps pour écarter la réaction locale.

Sur 11 cobayes immunisés avec le vaccin Waldmann tous sont morts pendant la période d'observation, sauf un qui survit; tandis que les cobayes immunisés avec les vaccins préparés dans notre laboratoire survivent à peu près tous; deux cobayes immunisés avec le vaccin formolé ont présenté une généralisation tardive, le 7ème jour après l'infection.

[*] Qui nous a été aimablement fourni par M. le Professeur Verge que nous sommes heureux de remercier ici.

Les animaux infectés comme témoins, ont tous eu des généralisations et ils sont morts avant le délai d'observation sauf deux qui ont survécu.

Les cobayes qui ont reçu un vaccin avec une matière adjuvante de l'immunité (Vaccin Waldmann ou vaccin No. 3), formaient des boutons au point d'injection, tandis que les cobayes qui ont reçu le vaccin formolé sans matière adjuvante de l'immunité n'ont jamais formé cette induration.

C'est donc notre vaccin formolé et étuvé qui, comparativement au vaccin Waldmann, nous a donné les meilleurs résultats.

Pour confirmer cet état nous avons recouru à la recherche du pouvoir neutralisant et préventif des sérums des cobayes immunisés comparativement. Dans ces expériences, ne disposant pas d'un sérum étalon, nous avons comparé les résultats avec un sérum antiaphteux préparé par Mr. Edouard Lemetayer sur le cheval et conservé à l'état sec, et avec des sérums normaux de cheval et de cobaye.

Pour cette recherche nous avons employé la méthode de MM. G. Ramon et E. Lemetayer se rapprochant de celle utilisée pour le titrage *in vivo* des sérums antitannique et antidiphthérique.

Recherches du pouvoir neutralisant du sérum de cobayes immunisé

A une quantité fixe de virus mis dans une série de verres, nous avons ajouté des quantités décroissantes de sérum à titrer. Les mélanges, agités, sont laissés une heure en contact à la température de laboratoire, puis injectés sous le volume de 0,5 cc. dans le derme de la face plantaire d'un des métatarses des cobayes. Pour chaque dilution, nous avons employé trois cobayes. Les animaux sont mis en observation pendant huit jours. Chaque jour on note leur état et les observations faites.

A l'examen du tableau No. 10 du texte turc nous pouvons constater que sous l'influence des injections de virus formolé les sérums de nos cobayes ont acquis un pouvoir neutralisant net. Alors que les témoins, ayant reçu du sérum normal de cheval ou de cobaye, meurent tous quelque soit la dose, les cobayes recevant du sérum d'animaux vaccinés par l'un des vaccins aphteux présentent un pouvoir neutralisant plus ou moins net vis-à-vis d'une dilution de virus au 1/100, si la dose de 0,25 cc. s'avère insuffisante dans tous les cas (sauf peut-être pour le vaccin formolé No. 1), la dose de 0,5 cc. se montre neutralisante pour le sérum sec témoin et le Waldmann, approchant la neutralité pour le formolé No. 1, et insuffisante pour le vaccin No. 3. Ces deux derniers présentent toutefois un pouvoir neutralisant net à la dose de 1 cc.

Si nous avons poussé l'immunisation plus loin, peut-être aurions nous pu espérer que cette neutralisation fut plus nette, même à des doses plus faibles. Notre but n'étant ni la recherche de la dose de neutralisation ni le titrage de ces sérums, nous nous sommes contentés de voir qu'une certaine immunisation se produisait lors de l'injection de nos vaccins.

Recherche du pouvoir préventif du sérum des animaux comparativement immunisés

Par étude du pouvoir préventif d'un sérum on détermine la quantité qui, injectée sous la peau, s'oppose à la généralisation de la fièvre aphteuse chez le cobaye recevant ultérieurement une quantité de virus provoquant sûrement en 48 heures une généralisation de l'infection chez tous les témoins.

Dans nos travaux nous avons employé la méthode déjà définie dans les travaux de MM. G. Ramon et E. Lemetayer. Les sujets sont injectés sous la peau du ventre avec des quantités variables de sérum (1 cc., 0,5 cc., 0,25 cc.), ils sont éprouvés cinq heures après, par une inoculation intradermique, au niveau du derme d'un des métatarses, avec une quantité de virus représentant 125 doses infectantes.

Des témoins sont faits, comme pour le pouvoir neutralisant, avec du sérum anti-aphteux de cheval, avec des sérums normaux de cheval et de cobaye. Un dernier lot de témoins ne reçoit aucun sérum.

Ici encore, comme pour la recherche de pouvoir neutralisant, la durée d'observation des animaux est de huit jours. Le pouvoir préventif est évalué par la plus petite dose de sérum s'opposant à la généralisation de l'infection aphteuse chez les cobayes.

Voir les résultats obtenus pendant ces titrages, dans le tableau No. 11 du texte ture.

Comme pour le pouvoir neutralisant, nous pouvons constater ici pour le pouvoir préventif que tous les cobayes recevant du sérum d'animaux normaux meurent en présence de 0,5 cc. d'une solution de virus au 1/1000ème. La dose de 0,25 cc. de sérum se montre totalement insuffisante quelque soit le type de sérum; la dose de 1 cc., si elle s'avère suffisante pour ce dernier elle ne fait que retarder la généralisation et semble insuffisante à prévenir la mort, dans les autres cas le pouvoir préventif reste donc à étudier.

D'après l'étude de ce tableau nous pouvons espérer que si nous avions poursuivi les injections d'immunisation, ce pouvoir préventif eut été plus élevé, puisque le sérum de cheval hyperimmunisé injecté à la dose de 0,5 cc. a empêché toute généralisation aphteuse.

A l'examen de ces deux tableaux nous pouvons donc constater d'une manière précise que sous l'influence des injections de nos virus formolés, les sérums de nos cobayes peuvent acquérir un pouvoir neutralisant net et un pouvoir préventif probable.

Il aurait fallu pousser plus loin l'expérimentation, mais ne disposant pas d'un assez grand nombre de cobayes, et avant comme but les recherches expérimentales

sur la transmission de l'immunité antiaphteuse de la mère au jeune, nous nous sommes contentés de constater que nos cobayes étaient assez immunisées.

En résumé, *le vaccin formolé aphteux, tel que nous l'avons préparé entraîne chez le cobaye l'apparition et le développement rapide d'anticorps pouvant neutraliser dans une certaine mesure in vitro et in vivo, les propriétés du virus aphteux.*

BIBLIYOCRAFI

- 1 — Belin — Bull. de la Soc. Centrale de Med. Vét. 1927-102-307.
- 2 — Belin — C. R. Soc. de Biologie 1928-49-1469.
- 3 — Berger — Bull. de l'Off. Int. des Epizooties 1927-1-534.
- 4 — Burgi " " " " " " 1927-1-537.
- 5 — Corso et Aguzzi Clinica Veterinaria 1917-40-223.
- 6 — " " " " " " " " 1918-27-252.
- 7 — Donatien, Lestouquard et Plantureux—Rev. Gén. Méd. Vét. 1929-36-446.
- 8 — Foadby (E. F.), Frenkel (H. S.) — Bull. de l'Off. Int. Epiz. 1947-27-5.
- 9 — " " " " " " " " 1947-27-201.
- 10 — Flückiger (G) — Bull. de l'Off. Int. des Epiz. 1948-29-78.
- 11 — Lebailly — C. R. Ac. Sciences 1920-171-558.
- 12 — Lecomte (E et G — Knycel. Vétérinaire 1948-No. 1-2 p.
- 13 — Lignières (J) — C. R. Ac. Sciences 1932-193-289.
- 14 — Loeffler (F) — Festschrift zum Sechzigsten Geburt von Robert Koch (1905).
- 15 — Nocard (E) — Rev. Gén. de Med. Vétérinaire 1903-1-569.
- 16 — Binjard et Dequois — Bull. Centrale de Med. Vét. 1924-3-392.
- 17 — Schmidt (H.O.), — Jensen, Schmidt (S) et Jensen (A) — Rev. d'Immunologie 1936-2-680.
- 18 — Skomorokhoff (A.L.) — C. R. Soc. de Biologie 1930-103-8,9.
- 19 — Toussing (E), Ewedby (E. F.), Frenkel (H. S.) — Bull. de l'Off. Int. des Epizooties 1958-D.54
- 20 — Waldmann (O) — Bull. de l'Off. Int. des Epizooties 1928-1-518.
- 21 — Waldmann (O) — " " " " " " " " 1929-3- 2.
- 22 — Vallée (H), Carré (H) — C. R. Soc. de Biologie 1924-92-177.
- 23 — " " " " " " " " 1928-42-481.
- 24 — Vallée (H), Carré (H) et Binjard (P) — Rev. Gén. de Med. Vét. 1926-35-307.
- 25 — Vallée (H), Carré (H) et Binjard (P) — Bull. Soc. Cent. Med. Vét. 1925-78-297.
- 26 — Vallée (H), Carré (H) et Binjard (P) — C. R. Soc. de Biologie 1928-98-1187.
- 27 — Vallée (H), Carré (H) et Binjard (P) — Bull. de l'Off. Int. des Epiz. 1928-1-589.

TETANOZ TOKSİNİNDE KOBAY VE FARE (L+) LERİ ÜZERİNDE

Sadık GÖREN

İ. S. Merkezi Hıfızlıkta Kartınası İmmunoloji Servis Şefi

Tetanoz antitoksininin kudretini anlatmak için eskiden Alman, Fransız ve Amerikan gibi bir takım millî üniteler kullanılırdı.

Gerek bu millî ölçüleri, gerekse bugünkü enternasyonal üniteyi tayin bilindiği üzere Ehrlich tarafından vazedilmiş toksin+antitoksin karışımının nötralizasyonuna dayanır. Bu nötralizasyonu açıklayan reaktif de kobay veya faredir. Bazan tavşan da kullanılmıdır. Toksin+antitoksin karışım: bir saat bekletildikten sonra zerkedildiği bu hayvanlarda tetanoz gösterileri veya bundan olma ölümler kaydedilir veya hiç edilmez.

Milletlerarası ijiyen teşkilâtının biyolojik standardizasyon dairesi tarafından kabul edilmiş ve yirmi yıldan fazladır kullanılan enternasyonal bir ünite vardır. Fakat bunun mevcudiyetine rağmen millî üniteler gene kullanılmış, yabancı menşeli tetanoz serumlarının ambalajları üzerine hem enternasyonal, hem Amerikan veya Alman üniteleri yazıla gelmiştir. Halen geçen, bizim kodekimizin de işaret ettiği bu enternasyonal ünite ile amerikan, eski ve yeni alman üniteleri arasındaki farkı aşağıdaki tablo daha kolay özetleyecektir :

Eski alman ünitesi (*)	1	2	3	4	5	6	7	8
Yeni	125	250	375	500	625	750	875	1000
Amerikan ..	75	150	225	300	375	450	525	600
Enternasyonal	150	300	450	600	750	900	1050	1200

Bu tabloda görülen enternasyonal ünite 1949 dan itibaren değiştirilmiş ve yerine Amerikan ünitesi geçmiştir. Yani bugünkü enternasyonal ünite bildiğimiz Amerikan ünitesidir. Eski enternasyonal, esasen amerikan usulünün hemen benzeri olduğundan değişen sadece rakam farkıdır. Bu da yarı yarıyadır. Yani bir tetanoz serumunun pratiğe çıkarılması için eski enternasyonal ile c. c. içinde 300 ünite bulunması gerekirdi. Yeni enternasyonal ile bu 150 olmuştur. Serum aynı serumdur, kudreti de aynıdır. Değişen ünitenin rakamıdır.

(*) Bu ünite 1928 Ocak ayından sonra yeni alman ünitesine yerini bırakmıştır.

Eski enternasyonalı tayin ederken 1/5 L + ile çalışırdık. Yeni enternasyonal için 1/10 L + le çalışılmaktadır. Bunu daha açık anlatmak istersek eski enternasyonal 300 üniteyi aramak için serumu $300 \times 5 = 1/1500$ sulandırıp 1 c.c. alıyorduk. Yenisi için (eskisinin 300 ü, yeninin 150 sine muadildir) $150 \times 10 =$ gene 1/1500 sulandırıp 1 c. c alınmaktadır. Her ikisinde de kullanılan tecrübe toksini (L +) miktarı aynıdır.

Kodeksimizde düzeline yapıldıktan sonra hazırladığımız tetanoz serumlarının kudetleri bu yeni ünite ile ifade yolunu bulacaktır.

Gerek yenisinin, gerekse eskisinin tayininde reaktif hayvan kobaydır. Kobay bulunmadığı zamanlarda bunun yerine farelerde çalışmak lüzumu hasıl olmuştur. Kobay için tayin edilmiş toksin test dozu (L -) nun fare için de aynı olup olmadığını tespit lâzım geldi. Bu münasebetle karşılaştığımız iki müşahedeyi bu yazıda bildireceğiz. Şöyleki,

Enstitüde uzun zamandır kullanılan 72/2 numaralı kuru tetanoz toksininin 350 gramlık kobay için (cinayesi nazartı kibare alınmaz) MLD si 0.0001 ve 1/5 L+ ü 0.0058 gramdır.

Bu toksinin fare için önce MLD sini bulmak icap ediyordu. Klasik bilgi çerçevesi içinde hareket ettik :

Bir gram fare için 1 MLD

Bir gram kobay = 6 MLD dir. Yani beher gram kobay, farenin beher gramından 6 def'a daha hassastır. 0.0001 gram toksin 350 gr. kobayı öldürdüğünden bir gr. kobay için lâzım gelen toksin miktarı :

$0.0001/350 = 0.000000286$ gramdır. Bir gram fare için (kobaya nazaran 6 def'a daha az hassas olduğundan) :

$0.000000286 \times 6 = 0.00000171$ gram lâzımdır. Kullanılan fare 20 gr. olduğundan $0.00000171 \times 20 = 0.0000342$ gr. toksinin bir fareyi öldürmesi lâzımgelecektir. Bu toksinden 0.05 gr. alıp üzerine 50 cc. serum fizyolojik koymak suretiyle önce 1/1.000 ve bundan bir alıp 9 su katmak suretiyle 1/10.000 ikinci bir solüsyon hazırladık. Zerke mahsus toksin solüsyonları, her doz için 10 farelik hazırlanmış ve bundan 4 fareye 0.5 üzerinden ve derialtı yolu ile vurulmuştur.

Tablo - 1

Toksin gr.	Toksin solfisy. ve alına miktar	Serum fis.	1.	2.	3.	4. gün
0.00006	1/1.000	0,6	4,4	0 0 0 0 0	0 0 0 0 0	0 0 0 0 0
0.000055	..	0,55	4,45	0 0 0 0 0	0 0 0 0 0	0 0 0 0 0
0.000050	..	0,5	4,50	0 0 0 0 0	0 0 0 0 0	0 0 0 0 0
0.000045	..	0,45	4,55	0 0 0 0 0	0 0 0 0 0	0 0 0 0 0
0.000040	1/10.000	4	1	0 0 0 0 0	0 0 0 0 0	0 0 0 0 0
0.000035	..	3,5	1,5	0 0 0 0 0	0 0 0 0 0	0 0 0 0 0
0.00003	..	3	2	0 0 0 0 0	0 0 0 0 0	0 0 0 0 0
0.000025	..	2,5	2,5	0 0 0 0 0	0 0 0 0 0	0 0 0 0 0

Görüldüğü üzere fare için MLD 0.00034 gr. hesaplanmışken bu tecrübeye 0.000045 gr. bulunmuştur. Birbirlerine yakın olan bu dozlardan şüphesiz tecrübeye müstenit olanın kabulü şarttır.

Bu toksinin 350 gr.lık kobay için L+ü 0.0058 gramdır demişdik. Yani kobay MLD sine nazaran 58 mülüdür. Fare için bulduğumuz MLD nin 58 fazlasını ortaya alarak bunun aşağı ve yukarı dozlarını aradık. Bu tecrübelerde enstitüye muntazaman gelen Kopenhag serum enstitüsünün standart serumunun (TE 32) 1/5 ünitesi ile çalışılmıştır. Halitalar 10 farelik hazırlanmış, bundan 4 fareye 1 c. c. üzerinden derialtı yolu ile zerkedilmiştir.

Tablo - 2

Toksin gr.	Toksin silfsy. alınan miktar c.c		Stand. serum 1/10 dilfsy. dan alınan	Serum Fla.	1.	2.	3.	4.
0.0025	1/100	2.5	2 c.c	5.5	-	-	-	-
0.0028	..	2.8	2 c.c	5.2	-	-	-	-
0.0030	..	3.0	2 c.c	5	-	-	-	-
0.0035	..	3.5	2 c.c	4.5	-	-	-	-
0.0045	1/1.000	0.45	1 MLD kontroları	9.55	S S S	S S S	SS +	+

Bu sonucun alınması üzerine tosinin dozları artırılarak tecrübeye devam edildi. Bu deneyde toksin antitoksin hâliatı 5 farelik hazırlanmış ve her dozdan 4 fareye 1 c.c. üzerinden derialtı yolu ile zerkedilmiştir.

Tablo - 3

Toksin gr.	Toksin silfsy. ve alınan miktar c.c		Stand. serum 1/10 dilfsy. alınan miktar	Setum fis.	1.	2.	3.	4.
0.0040	1/50	1	1 c.c	3 c.c	-	-	-	-
0.0050	..	1.25	1 c.c	2.75	-	-	S S	S SS
0.0060	..	1.50	1 c.c	2.5	S S S	SS SS S	SSS +	-
0.0070	..	1.75	1 c.c	2.25	S S S	S S S +	+	+
0.0095	1/1.000	0.45	1 MLD kontroları	2.55	S S S	S S S	+	+

Görüldüğü üzere fareler için aranan L+ miktarı, 0.005 gramla 0.006 gram arasındır. Hakikaten :

Tablo 4

Toksin Gr.	Toksin solf. ve alınan mikt. c. c	Standart Ser. 1/10 dilüsyondan alınan mikt.	Serum Fis.	1	2	3	4	
0,001	1/50	1.25	1 c. c	2,73	-	-	-	-
					-	-	-	-
					-	-	-	-
					-	-	-	-
0,0012	,,	1.30	1 c. c	2,7	-	-	-	-
					-	-	-	-
					-	-	-	-
					-	-	-	-
0,0014	,,	1.35	1 c. c	2,65	-	-	-	-
					-	-	-	-
					-	-	-	-
					-	-	-	-
0,0016	,,	1.4	1 c. c	2,6	-	-	-	-
					-	-	-	-
					-	-	-	-
					-	-	-	-
0,0018	,,	1.45	1 c. c	2,55	-	-	-	-
					-	-	-	-
					-	-	-	-
					-	-	-	-
0,0060	,,	1.50	1 c. c	2,50	-	-	-	-
					-	-	-	-
					-	-	-	-
					-	-	-	-
0,00045	1/1.000	0.45	1 MLD kontrolları	2,35	-	-	-	-
					-	-	-	-
					-	-	-	-
					-	-	-	-

Bu tecrübeeye göre fare L+ ü kobay L- ünün aynıdır. Müteakip aylar zarfında tekrarlanmış olan 22 tecrübe bu sonucu teyit etmiştir.

Amonyum sülfatla tersip edilerek hazırlanmış diğer bir kuru toksin ile de (72 numara) tecrübeler devam edilmiştir. Bu ikinci toksinin 350 gramlık kobay MLD si 0.000003, L+ ü 0.0004 gramdır. Yani bir MLD nin 134 fazlasıdır. 20 gramlık fare için MLD si 0.0000007 ve L+ ü ise gene aynen 0.0004 gram çıkmıştır. Bu tecrübeye ait tablo aşağıdadır.

Tablo - 5

	Toksin gr.	Toksin solis ve alinan mikt. e.e.	Stand.serum 1/20 dilis. alinan mikt.	Serum fls.	1.	2.	3.	4.	
Kobaylarda	0,0003	1/1.000	0,3	0,4 e.e	3,5 e.e	-	-	%%	%%
		-	-	%%	%%
	0,00032	..	0,32	0,4 e.e	3,5 e.e	-	s	%%	%%
		-	s	%%	%%
	0,00034	..	0,34	0,4 e.e	3,5 e.e	-	s	%%	%%
		-	s	%%	%%
	0,00036	..	0,36	0,4 e.e	3,5 e.e	s	%%	%%	+
	s	%%	%%	+	
0,00038	..	0,38	0,4 e.e	3,5 e.e	s	%%	%%	+	
	s	%%	%%	+	
0,0004	..	0,40	0,4 e.e	3,5 e.e	s	%%	+		
	s	%%	+		
0,000003	1/100.000	1,5	1 MLD kontrolari	8,5 e.e		%%	%%	+	
Farelerde	0,0003	1/1.000	1,5	2 e.e	1,5 e.e	-	-	-	-
		-	-	-	-
	0,00032	..	1,6	2 e.e	1,4 e.e	-	-	-	-
		-	-	-	-
	0,00034	..	1,7	2 e.e	1,3 e.e	-	s	%%	%%
		-	s	%%	%%
	0,00036	..	1,8	2 e.e	1,2 e.e	-	s	%%	%%
	-	s	%%	%%	
0,00038	..	1,9	2 e.e	1,1 e.e	-	s	%%	%%	
	-	s	%%	%%	
0,0004	..	2	2 e.e	1 e.e	s	%%	%%	+	
	-	s	%%	%%	
0,000007	1/1.000.000	3,5		6,5 e.e	-	%%	+		

Bu tecrübeler aynı gün hem kobay ve hemde farelerde aynı toksin ana solüsyonu ile yapılmıştır. Kopenhag serum enstitüsünün standart serumunun (TE 34) 1/5 ünitesi ile çalışılmıştır. Kobaylar için toksin antitoksin halitası ayrı ayrı hazırlanmış ve ikişer kobay kullanılmıştır. Fareler içinse 5 farelik hazırlanmış ve 3 fareye 1 cc. üzerinden deri altına zerkedilmiştir. Kobaylarda ise gene deri altı yolu ile totali vurulmuştur.

350 gramlık kobay için bir MLD 0.000003 gramdır demişdik. Bir gr. kobay için: $0.000003/350=0.0000000085$ gramdır. Bir gram fare için : $0.0000000085 \times 6 = 0.000000051$ ve 20 gramlık fare için : 0.000001 olması lazımgelirken tecrübe ile bu 0.0000007 gr. bulunmuştur. Bu iki ayrı toksinin iki ayrı kıymetleri.

Birinci toksinde — Kobay	MLD si	0.0001
..	L+ ü	0.0058 (MLD nin 58 misli)
Fare	MLD si	0.000045
..	L+ ü	0.0058 (MLD sinin 129 u)
İkinci toksinde — Kobay	MLD si	0.000003
..	L+ ü	0.0004 (MLD sinin 134 ü)
Fare	MLD si	0.0000007
..	L+ ü	0.0004 (MLD sinin 580 i)

şeklinde özetlenebilir.

Tecrübe toksininin (L+) içinde mutlak 100 veya bir az yukarısi ölüm dozunun bulunması gerekmez. Bunu hep biliriz. Bundan çok aşağı veya fazla da olabileceği, çünkü toksin diye kullanılan maddenin, hatta yeni süzölmüş taptazesinde bile, tamamen pür toksinden ibaret bulunmadığı malumumuzdur. Toksinden gayri ihtiva ettiği cevherler arasında başlıcası toksoitler, toksinle karıştırılan muayyen ünitadaki serumla nötralizasyona iştirak etmektedirler. Tetanoz toksini taze iken MLD si sabit değildir. Mütemadiyen düşer. Fakat yapılmış tecrübelerle açıklanmışdırki böyle bir toksinin Lo ve L+ kıymetlerindeki düşme MLD ye müvazi olmaz. Bu da bize toksinin içinde nötralizasyona iştirak eden maddelerin payını açıklar.

Bir toksinin L+ kıymeti için bunun LO kıymetine bir ölüm dozu eklenmesi çoğun pek nadirdir. Bu ilave bazan 5 bazan 50 bazan 100 kadar olabilir. Şimdi bizim müşahedelerimizde :

Birinci toksinde bir kobay L+ ünün 58 kobay MLD sine
bir fare L+ ünün 129 fare MLD sine

İkinci toksinde Bir kobay L+ ünün 134 kobay MLD sine tevafük etmesi klasik bilgilerimize uymaktadır.

Kayda değer bulduğumuz sonuçlar ise :

- 1 — Her iki toksinde de kobay ve fare L+ lerinin aynı oluşu,
- 2 — İkinci toksinde fare L+ ünün 580 MLD ye tevafük etmesidir.

Fare MLD sinin, kobayla aralarındaki hassasiyet farkına göre birinci toksinde hesap edilenden fazla miktarda, ikinci toksinde ise, tersine, daha çok az miktarda çıkması gibi farklar tetanoz toksininde ölümü intaç eden, bunlardan birinde farenin, diğerrinde kobayın daha hassas bulunduğu iki unsurun mevcudiyeti lehine kuvvetli bir delil sayılabilir. Sonra Toksin + antitoksin karışımının deney hayvanlarına zerkinde nötralizasyondan artan öldürücü zehir miktarının, bu toksinlerde 1-2 kobay MLD si olduğu ve bunun da bir kaç fareyi öldürecek hudutlar içinde olduğu sanılabilir. Yani bu toksinlerde L_0 ile L_+ arası miktarlar ancak 1-2 kobay ve bunun az fazlası fareyi öldürecek hudutlar içinde olacağı hatıra gelebilir. Hakikaten birinci toksinin kobay MLD si 0.0001, fare MLD si 0.000045 gramdır. Buna göre bir kobayı öldüren zehir ancak 2,5 fareyi öldürebilmektedir. Yukarıdaki 3 numaralı tablonun tetkikinden anlaşılacağı üzere bu toksinin fare için L_0 hududu 0,005, L_+ ü ise 0,0058 olduğundan aradaki 0,0008 gramlık fark 8 kobay ve tahminen 18 kadar fare MLD sidir. Bu sonuç yukarıki düşünüşe biraz uyarsa ikinci toksinde böyle çıkmamıştır. Zira ikinci toksinde bir kobay MLD si 0,000003, fareninki ise 0,0000007 gr. olduğundan bir kobayı öldüren zehir ancak 4-5 fare öldürmektedir. Bu toksinin fare L_0 hududu (tablo numara 5) 0,00032, L_+ ü ise 0,0004 dür. Aradaki 0,00008 gram 114 fare MLD sidir. Bu da tahminen 26,5 kobay MLD si yapar.

Müvacehesinde bulunduğumuz çeşitli kıymetlerin birbirleriyle olan münasebetlerini ve birbirlerine tabi olup olmadıklarını gözden geçirdik.

Şimdi ikinci toksinin fare L_+ ünün 580 MLD ye tekabül etmesine gelelim. Bu toksinin fare için olan L_0 hududu diye kabul ettiğimiz 0,00032 gram toksin 457 fare MLD sine tevafuk ederki bu yüksek bir miktardır. L_0 ile L_+ arası ise 128 MLD dir. Bu dahî fazladır. Fakat bu toksindeki kobaya mahsus L_0 nun 100 MLD ye yakını ve L_+ ünün 34 fazlası ile 134 olması normaldir.

Netice olarak ikinci toksinde farelere mahsus L_0 nun 457 MLD ve L_+ ünün de 580 MLD olduğunu tecrübeler gösterdiğine göre bunun böyle de olabileceğini kabul etmemiz lazımdır. Zaten bütün işlerimizde riyazi bir kaidenin bulunmadığı da malumumuzdur.

SUR LA DOSE D'ÉPREUVE (L+) POUR LE COBAYE ET POUR LA SOURIS DE LA TOXINE TÉTANIQUE

— Sadik GÖREN

À la fin de nos expériences faites en vue de déterminer la dose L+ pour la souris de deux toxines tétaniques seches, obtenues par la précipitation d'ammonium sulphate, nous avons observé deux cas que nous trouvons intéressants de les publier.

La dose minima mortelle (DMM) de l'une de ces toxines (qui porte le numero 72) est de 0,0001 gramme pour le cobaye de 350 grammes. La dose L+ de cette toxine est de 0,0058 grammes pour le même animal.

Tandis que pour la souris de 20 grammes ces deux valeurs sont trouvées comme suit :

$$DMM = 0,000045$$

$$L+ = 0,0058$$

Pour la détermination de la dose L+, nous avons employé un 1/5 C.I. de sérum étalon de l'Institut Sérothérapique de Copenhague (TE 32).

D'après cela, la dose L+ pour le cobaye correspond à 58 DMM et pour la souris à 129 DMM.

Les expériences répétées en plusieurs reprises (22 fois) ont confirmés ces mêmes résultats.

La dose L+ de la deuxième toxine (qui porte le numero 72-2) est aussi déterminée avec un 1/5 C.I. de sérum étalon de Copenhague (TE 34).

Les expériences faites en partant d'une même solution mère de cette toxine et injecté dans le même temps aux cobayes et aux souris, nous ont montré que :

a) La DMM est de 0,000003 grammes et L+ de 0,00004 grammes pour le cobaye.

b) Quant à la souris, la DMM est de 0,0000007 et L+ de 0,00004 grammes.

On voit bien que la dose d'épreuve (L+) pour la souris de cette toxine tétanique est aussi identique, comme la première toxine, à la dose L+ du cobaye.

c) La dose L+ de cette toxine, pour la souris, correspond à 580 DMM.

Malgré la connaissance, d'ailleurs classique, sur la sensibilité qu'il existe entre la souris et le cobaye contre la toxine tétanique, nous avons observé que cette sensibilité change d'une toxine à l'autre pour les animaux que nous avons expérimentés. Parce que la dose L+ pour la souris de la toxine No. 72 est un peu grande, tandis que pour la deuxième toxine elle est plus moindre que la différence admise entre le cobaye et la souris. Nous le considérons un argument en faveur de ce qu'il existe, dans la toxine tétanique, deux substances, l'une très active pour le cobaye, et l'autre plus active pour la souris.

ANKARA'DA SON GÜNLERDE GÖRÜLEN SALGIN SÜRGÜN

Dr. Sabahattin FAYZIN

Ankara Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Binası

Temmuz ayı içerisinde Ankara'da mutad dışında ve oldukça geniş ölçüde ve kısa süren, hafif seyreden sürgün vak'aları görülmüştür. Genel olarak günde yedi sekiz kere hastaların dışarı çıkması, pek sık ve oldukça şiddetli seyreden kusmalar ve bazan yalnız gece yarısı başlayan sürgünsüz kusmalardan ibaret olan hastalık, salgın halinde halen de devam etmektedir. Muhtemizdeki kimselerde müşahade ettiğimiz vak'alardan bir kaçına ait klinik gözlemlerin kısa özetleri ile, bu hususta literatürde tesadüf edilen yayınları vermeği uygun buluyoruz.

Vak'a 1-23 yaşında bir bayan, bulantı ve sürgün ile hastalanmış. Dışkı kanatsız ve sulu. Kan ve balgam görülmemiş. Ateş olmamış. Perhiz ve sulfaguavidin verilerek yirmidört saatte iyileşmiştir. Hastada kusma olmamıştır.

Vak'a 2-29 yaşında erkek : Gece yarısı şiddetli mide ağrısı ve kusma ile hastalanmıştır. Sabaha kadar durmadan devam eden kusmalar buz yutturma sureti ile kontrol altına alınmıştır. Kusmalar safradan ibaretti. İshal olmamış, ateşi yükselmemiştir. On saatte hastalık şifa ile sona ermiştir.

Vak'a 3-28 yaşında bayan : Birinci vak'a ile aynı evde ikamet etmektedir. On üç gün sonra aynı şekilde hastalanmıştır. Ateş ya hiç olmamış veya geçici bir ateş olmuştur. 12 saatte şifa ile sona ermiştir.

Vak'a 4- Aynı apartmanda oturan 6 yaşında çocuk : Aynı şekilde kısa süren bir ishalden şikayet etmiş ve şifa ile sona ermiştir.

Vak'a 5-50 yaşında bir kadın : Kusma ve ishal ile gece uykudan uyanmış, 14 saatte altı kere dışarı çıkmak zorunda kalmıştır. Dışkıda kan ve balgam görülmemiş, 38°C a kadar ve bir kaç saat devam eden ateş yükselmesi olmuştur. Hiç bir ilaç almadan kendiliğinden şifa ile sona ermiştir.

Yukarıda muhtelif tiplerinden birer örnek verilen vak'alar bazan bir evde azami üç gün ara ile bir kaç kişiyi hastalanmasına sebep olmuştur. Ekseri vak'alarda ateş yükselmesi görülmemiş, genel durum bozulmamıştır. İyileşen hastalar halsizlikten şikâyet etmemiştir. Akyuvarların sayısı normal sınırlar arasında kalmıştır. Müşterek bir yiyecekten hastalığa yakalanmaya ait delillere rastlanmamıştır. Aynı mahiyette hastalık dokuz aylık çocukta ve yaşlı kimselerde de görülmesi sebebi ile yaş ile ilgisi tespit edilememiştir. Bu vasıfları itibarile hastalık dijkati cektığı gibi, bazı vakalardan yapılan dışkı kültürlerinde mutad patojen bakterilerden hiç birisi üretilmemiştir.

Kısa süren epidemik sürgün vak'alarına ait ilk yayınlar Danimarka, İngiliz ve sonradan Amerikan yazarları tarafından yapılmıştır. Danimarkalı Rischel (1), kısa süren ve kusma ve bir kaç kere dışarı çıkmadan ibaret salgın hastalık hakkında ilk yayını yapmıştır. 1935-1936 yılında İngiltere'de Miller aynı mahiyette salgınları dikkati çekmiştir (2). Son zamanlarda Amerika'da Reiman (3) 1944 ve bilahare Ingalls ve Britten (4) 1951 böyle salgınlar bildirmişlerdir. Ingalls ve Britten'in bir okula ait salgının dikkate şayan tarafı 197 öğrenciden 139'unun hastalanması ve bu salgının aynı okulda 1917 de çıkan grip salgınının gelişmesine tamamiyle uymasıdır. Ortalama kuluçka süresi 82 saat olarak tespit edilmiştir. Bu yazarların verdiği izahata göre vak'aların % 40'ında hem kusma ve hemde sürgün, % 31'inde yalnız bulantı ve kusma, % 22'sinde ise sadece sürgün görülmüş, % 7'sinde ise yalnız karın ağrısı ve kramplar tespit edilmiştir. Müsterek bir yiyecek ve dolayısı ile besin otalanması ihtimali tespit edilmiş ve hastalığın temas veya damlacak intanı ile bulanması ihtimali üzerinde durulmuştur. Bütün bu yazarlar belirli patojenlerin rolünün tespit edilmemiş, kültürlerin bakteriyolojik olarak olumsuz sonuç verdiklerini, etkenin belki de bir virus olabileceğini bildirmişlerdir.

Hastalık gerçi selim olarak seyre etmekte ise de yenidoğan çocuklardaki salgınların mahiyeti pek iyi bilinmemektedir. Oularda belki de ağır seyrederek ölüme sebep olmaktadır. Salgınların influenzada olduğu gibi hızla genişlemesi dikkate şayandır ve incelenmesi gereken bir hastalık olarak belirmektedir.

Halen bu gibi vak'alar üzerinde bakteriyolojik incelemeler yapmaktayız. Sonuçları belki ikinci bir yazımıza konu olacaktır.

Ö z e t i

Ankara'da Haziran sonu ve Temmuz ayı içerisinde oldukça geniş bir sürgün salgını olmuş, yaş farkı olmadan bir çok kimseler hastalanmıştır. Hastalık 14-24 saat kadar kusma ve sürgün ile sürmekte, dışkı kansız, balgamsız ve sulu olmakta idi. Ekseri vak'alar ilâsız iyileşmişlerdir. Kuluçka süresinin kısa olması, besin zehirlenmelerini ifham edecek müsterek yemeklerden hastalanmalar olmaması dikkati çekmiştir. Tetkik edilen dışkılarda patolojik bakteri bulunmaması Rischel'in hastalığı olması ihtimalini belirtmektedir.

EPIDEMIC DIARRHEA IN ANKARA

Dr. S. PAYZIN

An extensive epidemic of benign diarrhea have occurred in Ankara during the last days of June and July 1951. Children and adults were affected without any differences. Clinical pictures were same with the descriptions given by Ingalls and Britton (4) 1951. No deaths have occurred. Diarrhea were lasting 13 hours in average with severe vomitings. No fever was recorded in some cases, and severe vomitings was the only manifested symptom in some ones. In the other ones, the eminent symptom, with or without fever and diarrhea, was epigastric pain.

Cure were obtained in many cases without any medications. Incubation period, measured by the help of family outbreaks, was determined as two or three days. Bacteriological analysis of stool specimens were negative for common pathogens. A viral agent may be responsible.

Case reports were given.

L I T E R A T Ü R

- 1 — Riebel; *Univ. T. Ankara*, 1950, 27 : 2265 (Ankara Univ. Yıllığı).
- 2 — Miller; *British Med. J.*, 1950, 4 : 2042.
- 3 — Reiman; *Arch. Int. Med.*, 1944, 74 : 280 (Ankara Univ. Yıllığı).
- 4 — Ingalls et Britton; *J. Amer. Med. Assn.*, 1951, 146 : 275.

TÜBERKÜLOZDA ANTIMİKROBİK TEDAVİNİN BU GÜNkü DURUMU

Dr. Kemal BERKİN

Gölköy, Akmeri Yer Akademisi, Tüberküloz Servisi, İstanbul

1882'de Robert Koch tarafından Verem mikrobuunun keşfindenberi hastalığın tedavisi için ilim adamları tarafından spesifik bir ilaç arandı, bu maksatla pek çok ilaçlar denendi isede bir netice elde edilemedi.

Birleşik Amerika'da Wells 1932 yılına kadar Tüberküloz tedavisinde denenen ilaçlar hakkında kısa ve etraflı bilgi verdi; ve bu ilaçlardan hiç birinin insanlarda ve hayvanlarda hastalığın ilerlemesini durdurmadığını bildirdi.

Sülfamidlerin ıpta kullanılmağa başlandığı sıralarda Rich ve Folia bu ilaçları kobaylarda husule getirilen tescrübi Tüberküloz üzerine pek az da olsa müsbet tesir yaptığını gösterdiler. Böylece başka kemoterapötiklerin hastalık üzerine iyi gelebileceğı umilleri belirdi.

1940 ta Feldman, Hushaw ve Moses Promine adındaki ilacın kobaylarda husule getirilen tescrübi tüberküloz üzerine asikâr müsbet tesiri olduğunu gördüler. Bu düşünce Medfar ve diğer araştırmacılar tarafından desteklendi. İnsan Tüberkülozunda da bazı vak'alarda Promin ile iyi neticeler alınabilmektedir. Bu ilacın çok toksik olması geniş ölçüde kullanılmasına engel olmuştur. Promin ile tedavi esnasında hemoglobün miktarında deri derecede azalma, iştahsızlık, bulantı ve şiddetli halteri oldukça sık görülmüşür. bazı vak'alarda lokuşyon olmuştur. Böylece daha zararsız ve daha tesirli ilaçların aranmasına devam olunmuştur.

Diğer bir Sülfon murekkeli olan Diasone ile tescrübi hayvanlarında Promin'dekine benzer sonuçlar alınmıştır. Klinik deneylerle elde edilen sonuçlar tamim edici olmamış, bu ilacın da çok toksik olması, geniş ölçüde kullanılmasına engel olmuştur.

Yine Sülfon grubundan Promizol'un tescrübi Tüberkülozda çok müsbet tesiri görülmüştür. Mameşih khavkte erişkinlerin Akutiger Tüberkülozunda tesiri pek azdır. New York Üniversitesinden Lincoln çocuklarla Promizol ile tedavi edilen bazı tıfyalı tüberküloz vak'alarında duraklama olduğunu bildirmiştir. Bu gün de tüberküloz menenjit vak'alarında Sülfonlardan Promin, Promizol, Diasone gereken vak'alarda Streptomycin ve PAS ile münavebe suretile kullanılabilir.

Bazı böbrek ve mesane tüberkülozu vak'alarında Promizolun kullanılması ile Scintomatik iyilik görülmüştür.

Penicillin'in tescrübi ve klinik Tüberküloz tedavisinde hiç bir değeri yoktur. Yalnız hastalığın seyri esnasında görülebilen sekonder enfeksiyonların tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır.

Streptomisin bu gün için Tüberküloz tedavisinde kullanılan ilaçların en tesirlisidir. Actinomyces griseus adındaki toprak mantarından elde edilen bir Antibiyotiktir. Gram-negatif bakteriler üzerine tesir edebilecek bu maddenin bulunabilmesi için yapılan sistematik bir araştırma esnasında Waksman, Bugie, Schatz taraflarından elde edilmiş ve ilk defa yine bu bilgiler tarafından 1944 Ocak ayında tavsif edilmiştir. 1944 yılı Nisan ayında Feldman ve Hinshaw, Streptomisin'i koyalardaki tecrübi tüberküloz üzerinde ilk defa olarak kullandılar. İlaç koyalarda yalnız tecrübi tüberkülozun meydana gelmesini önlemekle kalmamış, mevcut tüberküloz'un ileri derecede gerilemesini de sağlamıştır.

Hayvanlar üzerinde bir çok deneyler yapıldıktan sonra Streptomisin İnsanlar üzerinde de denenmeğe başlanmış ve bu güne kadar dünyanın her tarafında binlerce veremli hasta bu ilâçla tedavi edilmiştir.

Tüberkülozun antibakteriyel tedavisinin genel prensipleri :

- 1 — Tüberküloz tedavisinde yalnız ilâç kâfi değildir.
- 2 — Tıbbi ve cerrahi tedavinin diğer prensipleri yanında antimikrobik tedavi degerli bir yardımcıdır.
- 3 — Hastalığın tedavisinde tıbbi, cerrahi ve antimikrobik tedavileri birleştiren bir tedavi şemasını tercihen bir sanatoryumda veya tüberküloz hastanesinde tatbik edilmesi idealdir.
- 4 — Mikropların ilâca mukavemet kazanmalarını geciktirmek için, mevcut antimikrobik ilâçlar bir arada ve nünavebe ile kullanılmalıdır.
- 5 — Bu gün için en ideal Kombinasyon, Streptomisin ve benzerleriyle PAS ve benzerlerinin birlikte kullanılmasıdır.

Antimikrobik ilâçların kullanılmasında hakiki endikasyon, optimal doz ve tedavi müddeti, bakterilerin ilâca karşı kazandıkları mukavemetin klinik manası ve delâleti henüz kesin olarak çözülememiş problemlerdir.

Verem mikropları bir çok ilâçlara karşı mukavemet kazanabilirlerse de Streptomisin'e karşı mukavemet kazanmaları pratik bakımdan en önemlisidir. Mikropların Streptomisin'e karşı dayanıklı hale gelmeleri bir kaç hafta içerisinde (çoğu altıncı hafta sonunda) vukua geliyor. Bu mukavemet devamlıdır. Dayanıklı suşlar, yerlerini nadiren hassas suşlara terkederler. Bir hastanın balgamında Streptomisin'e karşı dayanıklı bir suşun bulunması, mutlaka bütün mikropların mukavim olduklarını göstermez. Bu sebepten acil ve zaruri endikasyon olan vak'alarda, mukavemet tesekkül etmiş olsada ilâcı kullanmaktan çekinmemelidir.

Streptomycin ve Dihydrostreptomycin : — Tüberküloz tedavisinde halen en tesirli ilâçlardır. Bu iki ilâçtan birinin değerine bir üstünlüğü yoktur. Toksikeleri de birbirinden pek farklı değildir. Yalnız Dihydro-Streptomycin'in biraz daha az toksik olduğu söylenmektedir. İki ilâçtan birine mukavemet kazanan mikroplar, diğerine karşı da

dayanıktır. Şu halde bunların değiştirilerek ve münavebe ile kullanılmalarında bir fayda yoktur. Klinik araştırmalar göstermiştir ki : orta ağırlıkta bir erişkinde adaleye gün aşırı veya üç günde bir şırınga edilen bir gram streptomisin'in her gün zerk edilen bir gram kadar tesirli olduğu görülmüştür. Gün aşırı 1 gm. streptomisinin tesiri, üç günde bir verilen 1 gm. ını aynıdır.

Çocuklar erişkenlere nazaran nispeten daha yüksek Streptomisin dozlarına ihtiyaç gösterirler. Aşağıdaki cetvelde gösterilen tesirli miktarlar emniyetle verilebilir :

Ağırlık	Günlük miktarlar
4.5 kilodan az	0.30 Gm.
4.5-9 kilo arası	0.40 ..
9-18	0.50 ..
18-27	0.60 ..
27-41	0.75 ..
41 kilodan fazla	1 Gm.

Üç günde bir 1 gram verilmek suretile tatbik edilen İntermittent tedavi şeması çok daha uzundur. Daha az toksik reaksiyon'a sebep olur. Mikroplar arasında mukavemet kazananların sayısı daha azdır. Bu bakımlardan Amerikan Milli Veremle Savaş Derneği (National Tuberculosis Association) ın tıbbî araştırma ve tedavi komitesi milyar tüberküloz ve menenje tüberküloz dışında, her tüberküloz vakasında ve tüberkülozun her ekleinde intermıttent tedavi şemasının kullanılmasını tavsiye etmektedir. Streptomisin'in üç günde bir 1 Gm. olarak kullanılması bilhassa memleketimiz için çok ekonomik ve ideal bir tedavi şemasıdır.

Streptomisin'in Toksikitesi : —Streptomisin, Pencillin'den daha çok toksiktir. Uzun zaman kullanılabilmesi göz önünde bulundurulursa, Sülfamitlerden daha az tehlikeli bir ilaçtır. Tıp Literatüründe Streptomisin tedavisinden ileri gelme ölüm vak'ası yoktur. İlaçın her gün 2-3 Gm. olarak ve 120 gün süre ile kullanıldığı ilk zamanlarda toksik reaksiyonlar daha çok görülmekte idi.

Streptomisin böbrekleri taleni edebilir. İlaç reaksiyonuna bağlı ateş yükselmesi, dermatitis görülebilir. En önemli toksik belirtiler isitme ve muvazene organlarında yukuca gelen bozukluklardır. İlaça bağlı ateş yükselmesi ve dermatit allerjik reaksiyonlardır. Alenade streptomisin kullanıldığı zaman daha sık görülmektedirler. Streptomisin miktarını tedricen arttırmak ve hastayı desensitize etmek suretile veya Dihidrostroptomisin kullanmak suretile önenebilirler.

Streptomisin'e karşı husule gelen nörotoksik reaksiyonlar ya ilacın fazla verilmesinden veya böbreklerdeki bir bozukluk yüzünden geç irah edilmesinden ve böylece vücut mayileri içerisindeki konsantrasyonu'nun yükselmesinden ileri gelir.

Elleri streptomisin ile temasa gelen kimselerde bilhassa hemşire ve hastabakıcılarda allerjik tabiatlı temas dermatiti görülebilir.

Streptomisin'in böbrekler üzerine zararlı tesirinden ötürü tedaviye başlamadan önce böbrek fonksiyonlarının ölçülmesi ve böbreklerde bir bozukluk varsa dozun azaltılması

ması gerekir. Nörotoksik reaksiyonun vaktinden evvel meydana çıkarılması ve Streptomycin tedavisinin kesilmesi, kötü bozuklukları önler. Bu bakımdan tedaviye başlamadan evvel vestibüler ve Oditif fonksiyonlar ölçülmelidir. Tedavi esnasında da bu testler bir iki ay aralıkla tekrarlanmalıdır. Mikropların Streptomycin'e karşı mukavemet kazanmalarını önlemek veya geciktirmek maksadile birlikte başka bir antimikrobik verilmelidir. PAS bu hususta en elverişli ilaçtır.

Diğer Antibiyotikler

Neomycin : — Tesirli bir antitüberküloz ilaçtır. Bu antibiyotigin Klinikte kullanılması bir çok hastalarda ileri derecede sağırlık yapmıştır. Bu bakımdan tüberküloz tedavisinde kullanılması kontrendikedir.

Terramycin ve Viomycin : — Yayınlanan raporlar bu her iki antibiyotigin In vitro ve hayvanlardaki eksperimental tüberküloz üzerine tesirli olduğunu göstermiştir. Fakat bu ilaçların klinikte kullanılabilmesi için daha bir çok kontrollü deneylerin yapılması lazımdır.

Mycomycin : — Kuvvetli bir antitüberküloz ilaçtır. Fakat şimdiki hali Stabil değildir. Henüz laboratuvarlarda tecrübe safhasındadır.

Para-aminosalicylic acid (PAS) : — Yalnız başına verildiği zaman da tüberküloz'a karşı müessirdir. Tesiri Streptomycin'den daha azdır. Verem mikroplarının streptomycine karşı mukavemet kazanmalarını önleyebilmek veya mukavemet husulünü geciktirebilmek için ekseriya streptomycin ile birlikte verilir. Streptomycin gün aşırı veya üç günde bir de verilmiş olsa, PAS'ın her gün verilmesi doğru olur. Optimal doz kesin olarak bilinmemektedir. Fakat 3-4 doza ayrılmış olarak verilen 12 Gm. lık günlük doz en elverişlisidir. PAS'ın sodyum tuzu verilirse hastalarda daha az mide bağırsak şikâyeti oluyor. Bu gün piyasada sodyum PAS'ın toz, tablet, granül ve ampul halinde hazır şekilleri vardır. Sodyum PAS verilirse, günlük doz 12 Gm. PAS'a tekabül edecek şekilde artırılmalıdır. PAS'ın 12 Gm. dan çok günlük miktarları belki daha çok terapötik tesire maliktirler ; bu maksatla günde 24 Gm. gibi miktarlar verilmiş, fakat bu yüksek doza pek az hasta tahammül edebilmiştir. Filhakika günde 12 Gm. alan hastalarda dahi bazı gastro-intestinal bozukluklar olmaktadır. Bu yüzden ilaç miktarını azaltmak veya bir kaç gün tamamen kesmek icap etmektedir. Mide ve bağırsak bozukluğu yüzünden her gün PAS alamayan hastalarda ilaç haftada 2-3 defa ve Intermittent Streptomycin zerkları ile birlikte verilmelidir. Bu şekilde verilen PAS'ta mikropların streptomycin'e karşı mukavemet teşekülünü bir dereceye kadar geciktirir. Mama-fih hastalara PAS'ı her gün vermeğe çalışmalıdır.

Benemid (P-di-n-propylsulfamyl-benzoic acid) : — Yeni bir ilaç olup PAS'ın itrahını geciktirmektedir. Fakat deney safhasında bulunan bu ilacın kullanılması henüz taammüm etmemiştir.

Tüberküloz Menenjit vak'alarında olduğu gibi eğer PAS'ın ağızdan kullanılması imkânsız olursa veya bir günde daha yüksek dozlarda verilmek istenirse o zaman ilaç

parenteral yoldan verilir. Bir İsviçre Preparatı olan PAS-Cilag % 20 mahlülü 2 ve 10 cc. lük ampuller halinde ve 5-25 ampülü havi kutular içerisinde ticarete bulunmaktadır. Damar, Plevra ve Peritvan içerisine zerk edilmeğe elverişli olan bu ampul-lerden bu gibi vak'alarda istifade edilebilir.

PAS' streptomycin'e karşı mukavemet kazanmış Verem mikroplarına karşı yalnız başına verilebilir. Diğer taraftan mikropların streptomycin'e karşı daima hassas bulun- durulmaları çok önemli olan hallerde ve meselâ akciğer rezeksiyonuna hazırlanan ve uzun müddet tedavisi icap eden vak'alarda streptomycin yerine PAS verilmeli ve strep- tomycin ancak gerektiği zaman kullanılmalıdır.

Şifa ümidi olmayan ve symptom tedavisinden başka bir şey yapılamayan Veremli- lerde de PAS yalnız başına uzun zaman kullanılabilir.

PAS'ın kullanılması esasında ates ve dermatit olabilir. Bazı vakalarda bu bağ- tançta az miktarda PAS vermek ve gitimata nispeten suretile ve hastanın desensitizaze- yonu yolu ile önlenbilir. Bazı vakalarda ise ilâci tamamen kesmek ve başka bir ilâç ve meselâ TB. I kullanmak icap eder.

Thiosemicarbazone'lar : — Bunlardan en çok tanınan Amithiozone (4-Acetylamino- benzaldelyd thiosemicarbazone) = TB. I veya Conteben dir. Nişabeten az tesirli bir antimikrobiktir ; teorik belkide PAS'tan daha azdır. PAS'a tahammül edemiyen hastalarda Streptomycin ile birlikte veya yalnız olarak streptomisine dayanaklı enfeksi- yonları tedavisinde kullanılır. Günlük tedavi dozu 100-150 mgm. dir. Günde 200 mgm. miktarı sık olarak bulantı, kusma ve ihal yapar. Bu dozun devamlı kullanil- mastı anemi, granulostopeni ve karaciğerde bozukluk yapabilir ; bilhassa evvelce ka- raciğer rahatsızlığı geçiren hastaların karaciğerleri üzerine zararlı tesiri daha çoktur. İlacın bu toksik tesirleri geçicidir ve tedavinin kesilmesi ile kaybolurlar. Hastalarda TB. I. ile tedaviye başlamadan evvel ve tedavi esnasında bir çok defalar kan tetkikleri yapılmalı ve karaciğer fonksiyonları incelenmelidir. TB. I. tedavisine 8-12 ay devam olunması tavsiye edilmektedir.

Tüberkülozda Antimikrobik Tedavi Endikasyonları

Akciğer tüberkülozu ve komplikasyonları : — Taze pnömonik ve eksüdatif lezi- yonlar, antimikrobik tedaviye, eski lezyonlara nazaran çok daha iyi cevap vermekte- dirler ; yakın zamanlarda husule gelmiş ince duvarlı kaviteler (Frühkavern) streptomi- cin tedavisile ekseriya kısa zamanda kapanır veya süratle küçülürler. Mameki uzun zamandanberi devam eden bazı yaygın, kronik ve serpilmiş lezyonların tedavisinden de iyi netice alınabilir. Yalnız çok eski kronik fibrokazeöz lezyonlar ve kalın duvarlı kavi- teler ilaca pek az cevap verirler. Bu gibi kaviteler umumiyetle kollaps tedavisini veya rezeksiyonu gerektirirler. Streptomisinin tüberküloz lezyonu üzerine tesiri tıpkı peni- silinin pnömoni üzerine tesirine benzet. Pnömoni ilk zamanlarında penisiline çok gü- zel cevap verir ; halbuki pnömoniden sonra husule gelen eski, kronik akciğer apsle- rine penisilinin tesiri pek azdır. Akciğer tüberkülozu tedavisinde kavitelerin kontro-

lünde kollaps tedavisi ve rezeksiyon antimikrobik tedavi ile birlikte tatbik edilmelidir. Endobronkiyal tüberküloz da antimikrobik tedavi için iyi bir endikasyondur ; fakat endobronşik lezyonun şifası esnasında husule gelebilen bronş darlıkları, akciğer rezeksiyonunu gerektirirler.

Akciğer tüberkülozunun mukozlardaki diğer komplikasyonları (larenkste, ağız boşluğunda, gastrointestinal kanalda bulunan ülsaretif lezyonlar) eksenya stoptomisin tedavisine lüzum gösterirler ve iyi cevap verirler. Eskiden mukoz lezyonları entramüsküler ve aerosol streptomisin ile tedavi olanağıdır ; bugün yalnız entramüsküler tedavinin daha tesirli ve yalnız başına kafi olduğu anlaşılmıştır.

Eskiden Minimal akciğer tüberkülozlu hastalar bu ilaçlarla tedavi edilemezdi. Epangmanlı akut tüberküloz plörezi vak'aları da, ilaca mukavemet teşekkülünü önlemek ve ilacı ilerisi için saklamak düşüncesile, antibiyotiklerle ve kemo-terapötiklerle tedavi edilmezdi. Bu gün de bu şekilde yine mevcut olmakla beraber streptomisin ile birlikte PAS'ın kullanılması sayesinde mukavemet teşekkülü çok geç ve az olarak vukua gelmektedir. Bu gün, tüberkülozun bu hafif şekillerinde ve bilhassa progressif tüberkülozun meydana gelmesi emiltemel olan vak'alarda antimikrobik tedavi yapılmaktadır.

Yaş, cins, ırk ve prognoza tesir eden diğer faktörler de antimikrobik tedavinin kullanılıp kullanılmamasında karar verilirken göz önünde bulundurulmalıdır. Primer tüberküloz veya çocukluk tüberkülozunda vasa duraklanış görülen ve arada sırada basıl çıkarılan akciğer veremi vak'alarında da aynı şekilde hareket edilmelidir.

Tüberküloz anpiyemisi : — Tamamen teessüs etmiş tüberküloz anpiyemisinde entramüsküler, entrapleural olarak verilen veya her iki yoldan aynı zamanda tatbik edilen stoptomisin tesirsizdir. Ancak anpiyemisi erken teşhisi ve enfekte plevra boşluğunu erken olarak kapatabilecek tedbirlerin antimikrobik tedavi ile birlikte kullanılması, cerrahi tedaviden sakınılması mümkün kılabilir. Hastalıklı plevra zarının rezeksiyonu (decortication) gerekiyorsa ameliyattan evvel ve sonra antimikrobik tedavi tavsiye olunur.

Tüberküloz lenfadeniti : — Adeni tüberküloz, yaygın bir tüberküloz intanının bir safhasını teşkil eder, ve tedavinin buna göre yöneltilmesi gerekir. Eğer lenfa bezleri deriye fistülize olmuşsa antimikrobik tedavinin lokal tesiri fevkalâdedir. Deri altında soğuk apseler teşekkül etmiş ise streptomisin ve PAS tedavisi altında absenin acılması ve drenajın temini seçilen bir tedavi mühtedir. Fistüllü veya fistülsüz tüberküloz-adeniti vakalarının bir çoğu streptomisin tedavisine iyi cevap verirler.

Ürogenital sistem tüberkülozu : — Tüberküloz tabiihi cystitis vakalarının bir çoğunda stoptomisin tedavisinden palyatif bir iyilik elde edilmekte. Bazı vakalarda hastalıkta muvakkatta olsa, bir duruklama görülmektedir.

Stoptomisin yalnız basma böbrek tüberkülozunu iyi edemez, tedavi neticesinde hatta kobay inokülasyonu ile idrarlarında basıl bulunamayan vakalarda, kısa bir müddet sonra nüksüs görülmekte ve idrarda B. K. bulunmaktadır. Bir taraflı böbrek tüberkülozunda, stoptomisin, cerrahi tedavisinin yerini alamamıştır ; iki taraflı böbrek

tüberkülozunda veya soliter bir böbreğin tüberkülozunda streptomisin + PAS kullanılması vakaların % 50 sinden çoğunda semptomatik bir iyileşme sağlamaktadır.

Nekrotik odakların cerrahi olarak çıkarılması ve hastanın uzunca bir müddet antimikrobik tedavi altında bulundurulması halen muvaffakiyetle tatbik edilmekte olan tedavi şeklidir. PAS ile birlikte tatbik edilmek suretile streptomisinin daha uzun müddet kullanılması kabil olmaktadır. Bu hastalardan bir çoğunda antimikrobik tedaviye bir sene devam olunması tavsiye edilmektedir.

İskelet sistemi tüberkülozu: — Hasta iskelet kısmının hareketsiz bir hale konması ve harabiyet ile müterafık kemik tüberkülozu kısmının cerrahi olarak çıkarılması gibi tedavinin ana kaideleri, antimikrobik tedavinin kullanılmasiyle değişmemiştir. Yalnız antimikrobik tedavi sayesinde, cerrahi tedavinin tatbik alanı daha genişlemiştir ve neticeler daha yüz güldürücü olmuştur. Tüberküloz sürecinin yalnız (synovia) larda bulunduğu vak'alarda istirahat + sintübertüloz ilaçlardan ibaret bir tedavi tatbik edilir.

Tüberkülozun diğer şekilleri: — Tüberküloz tabiatlı peritonit, perikardit ve orta kulak iltihabı, diğer genel tedavi prensipleriyle birlikte tatbik edilen antimikrobik tedaviye iyi cevap verirler.

Deri tüberkülozu ve tüberkülelerin ve göz tüberkülozuna antimikrobiklerle tedavi endikasyonları henüz kesin olarak aydınlanmamıştır. Yalnız lupus vulgaris bazı vak'alarda streptomisine iyi cevap verir.

Milyar tüberküloz: — Streptomisin ve PAS tedavisine rağmen mortalite hala yüksektir. Bu ilaçlar verilmele nekrozların ve menenjit hünerünümü azaltığı sanılmaktadır. Bir çok otoriteler öldürücü olan bu hastalık vak'alarıda, tedavi belirtilere (muavazene bozukluğu ve sağırılık) bakmadan yüksek dozda streptomisin (günde başına 20-60 mgm.) ve PAS (günde 15-30 Cm.) verilmesini tavsiye etmektedirler. Tedaviye aylarca ve bazı vak'alarda bir seneden uzun müddet devam olunması gerekmektedir. İlk 4-6 aydan sonra tedavinin şiddeti biraz daha azaltulabilir.

Tüberküloz menenjit: — Hastalığın erken teşhis etmek ve tedaviye derhal başlamak çok önemlidir. Tedavi ile erken bir iyileşme olan vak'alarda bile sonradan görülen öldürücü nökseler, bu hastalıkta antimikrobiklerin çok radikal olarak kullanılmasını gerektirmektedir. Streptomisin ve PAS miktarı milyar tüberkülozda kullanılanı aynı ve hatta daha yüksek olmalıdır. Sadece PAS için intratekal yoldan yüksek dozda kullanılması endikedir. İntratekal tedavi obyektiinde ileri sürülen bir çok itirazlara rağmen hala bu yolda tedaviyi tercih edenler çoğunluk teşkil etmektedir. Streptomisin intratekal olarak verildiği takdirde ilk hafta veya on gün içerisinde her gün, sonraları gün aşırı veya üç günde bir verilmek suretile tedaviye 2-3 ay devam olunur: günde 50 mgm. tutar dozdur: bazıları 100 mgm. çıkılmasını tavsiye ederler.

Bu miktarlarda Streptomisin 5 cc. fizyolojik serum içerisinde rapidyen kanal içerisine zerk olunur. Antimikrobik tedaviye bir sene müddetle veya klinik şifa tesisi ettikten sonra altı ay daha devam olunmalıdır.

Akciğer Tüberkülozunda cerrahi müdahale esnasında Antimikrobiklerin kullanılması : — Bu konuda teferrüt hususunda zat fikirlerin mevcudiyetine rağmen ana prensiplerde büyük otoriteler arasında fikir birliği mevcuttur.

1 — Verem mikroplarının Streptomisine karşı hassas olduğu vak'alarda ilaç tüberküloz komplikasyonlarının tedavisinde ve bunlardan korunmada çok değerlidir.

2 — Verem basillerinin streptomisine karşı mukavemet kazanmalarını geciktirmek için ilaç PAS'la birlikte verilmelidir.

3 — Mikropların mukavemet kazanmalarına sebebiyet verecek, miktarda streptomisinin ameliyattan evvel kullanılması, ancak çok lüzumlu vak'lara inhisar ettirilmelidir.

4 — Bu gibi mukavim soşların teşekkül ettiği vak'alarda tüberküloz komplikasyonları daha çok görülür, ve daha ciddi bir mahiyet arzederler. Bunların korunmasında ve tedavisinde Streptomisin artık tesirsizdir. Mamefih lâca dayanıklı basillerin mevcudiyetine rağmen cerrahi müdahale endike ise icra edilmelidir. Bu gibi vak'alarda PAS'da tesirlidir, ve rutin olarak verilmeli, icabında Parenteral yoldan kullanılmalıdır.

5 — Bu sebepler yüzünden endikasyon olan vak'alarda vakit geciktirmeden ameliyatlara, mikropları ilaca karşı hassas buldukları bir devrede yapılmalıdır.

6 — Ameliyattan evvel tedavi: — İlaç miktarı ve tedavi müddeti hastalığın tipine ve yerine ve yapılacak ameliyatın şekline göre değişir. Ameliyattan evvel tedavi şu maksatla tatbik edilmektedir:

a) Balgam miktarını azaltmak ve böylece ameliyat esnasında bronkojen yayımı önlemek.

b) Lezyonun rezorbe olabilecek kısımlarının rezorpsiyonunu temin etmek ve böylece hastalıklı fok's'u küçültmek.

c) Mevcutsa, karşı taraf akciğerindeki aktif hastalığı kontrol etmek.

d) Hastanın genel durumunu düzeltmek.

7 Ameliyattan sonra tedavi: Yapılan ameliyattan sonra husule gelebilecek komplikasyonları önlemeye yarar; ekseri kliniklerde kötü vak'alar müstesna, normal torakoplasti vak'alarında ameliyattan sonra antibakteriyel tedavi tatbik edilmez. Zira torakoplastiden sonra tüberküloz komplikasyonlarının görülmesi nadirdir ve husule geldiği zaman da antimikrobik tedaviye iyi cevap verir. Bundan başka torakoplasti neticesi elverişli olmadığı takdirde akciğer rezeksiyonu yapılması ihtimali düşünülerek, mikropların antibakteriyel ilaçlara karşı hassas kalmalarını sağlamak bakımından torakoplastiden sonra bu tedavinin tatbik edilmemesi faydalıdır.

Bizzat veremli dokuyu ilgilendiren rezeksiyon, dekortikasyon ve kavernostomi gibi müdahalelerle vücutta ölü boşluklar bırakan pnömonektomi ve ekstraplöral müdahaleler antimikrobik ilaçların kullanılması için kat'i endikasyonlardır. Antimikrobiklerin kul-

lanılmasından evvel bu müdahalelerde komplikasyonu pek sık görülürdü. Bu gün bu ilaçların bu gibi komplikasyonları önleme bakımından çok müessir oldukları görülmektedir. Mamafih verilecek ilaç miktarı ve tedavi müddeti standart değildir. Ameliyattan sonraki bir kaç gün zarfında ilaç her gün sonraları gün aşırı veya üç günde bir verilir, ve Vak'aya göre ilaç tutarı 15-30 Gm. i hulumcaya kadar tedaviye devam olunur. PAS'ta her gün verilebilir. Bu gibi cerrahi müdahalelerden sonra aktif tüberküloz fokalrı mevcut kalırsa, vakasına göre bir antimikrobik tedavi programı tatbik olunur.

Tedavi müddeti : — Hastalığın bir çok şekillerinde antimikrobiklerle tedavi müddetini 120 güne kadar çıkarmaya karşı bir meyil vardır. Birlikte yapılan streptomisin ve PAS tedavisi sayesinde ilaç mikroplar üzerine daha uzun müddet müessir olmakta ve böylece esasen kronik tabiatlı olan ve puselerle seyreden hastalığın uzun müddet tedavi altında bulundurulması kabil olmaktadır. Tüberkülozun başka şekillerinde, gerekiyorsa tedaviye bir sene devam olunabilir. Uzun süren tedavi şekli tatbik edildiği takdirde, ilaçlara mukavim basillerin teğekkülüne en az sebebiyet veren bir jema tatbik edilmelidir. Bu gün için kritik olmayan tüberküloz vak'alarının streptomisitle tedavisinde en güzel jema ilacı PAS ile birlikte üç günde bir 1. Gm. olarak verilmesidir.

B I B L I Y O C R A F I

- 1) American Review of Tuberculosis, 65: 617, May, 1951.
- 2) Conn, H. F. : Current Therapy, 1951.
- 3) Cook, E. S., Green, L. F., Hinshaw, H. C. : Streptomycin in the Treatment of Tuberculosis of the Urinary Tract, Proc. Staff Meet, Mayo Clin. 21: 277-280, July 24, 1946.
- 4) Dack, W., Snapper, I. : Advances in Internal Medicine, vol. 3, 1949.
- 5) Farrington, R. F., Hull Smith, Darrlett, Bonn, P. A., Mc Dermott, Walsh : Streptomycin Toxicity, J. A. M. A. 134: 679-682, June 21, 1947.
- 6) Davor R. P., Cloestl O. E., Hinshaw H. C. : Streptomycin in Resection Pulmonary Tuberculosis, Am. Rev. Tuberc. 55: 418-427, May, 1947.
- 7) Goldberg B. : Clinical Tuberculosis, 1947.
- 8) Hages, E. W. : The Fundamentals of Pulmonary Tuberculosis and its Complications, 1949.
- 9) Lincoln, E. M. : Promizole Treatment of Military Tuberculosis, Am. Rev. Tuberc. 57:144-159, Feb. 1947.
- 10) Myers, J. A., Mc Kintz, C. A. : The Chest and the Kidney, vol. 2, 1948.
- 11) New and Nonofficial Remedies, 1950.
- 12) O'Leary P. A. et al. : Treatment of Various Types of Cutaneous Tuberculosis with Promizole and Streptomycin, Arch. Dermat. Syph. 55: 225-230, Feb. 1947.
- 13) Pinzer Max : Pulmonary Tuberculosis in the Adult, 2 ed. 1947.
- 14) Pyle, Maurice : Relative Numbers of Resistant Tubercle Bacilli in Sputa of Patients before and during Treatment with Streptomycin, Proc. Staff Meet, Mayo Clin. 22 : 465-473, Oct. 15, 1947.
- 15) Rurby, N. L., Graf, Fredric : Bursal Abscess in Experimental Tuberculosis, 1948.
- 16) Tice, Principles of Medicine, vol. III.
- 17) The Merck Manual, 5 th. Ed. 1950.
- 18) Transactions of the 43 rd., 44 th., 45 th. Meetings American National Tub. Association, 1947, 1948, 1949.
- 19) Weber, Hermann : Die Lungentuberkulose beim Erwachsenen, 1948.
- 20) Wells, H. G. : The Chemotherapy of Tuberculosis, Yale J. Biol. Med. 4 : 611-625, Mar. 1932.
- 21) Yater, Wallace Mason : Fundamentals of Internal Medicine, 5 rd. Ed. 1949.

TIFO VE PARATIFONUN CHLOROMYCETIN İLE TEDAVİSİ

Dr. Burhan SAY

Ankara Çocuk Hastanesi Çocuk Hast. Muhtesemi

Son senelerde hekimlik tedavi alanında, yeni ve çok kıymetli bir ilaç daha kazandı: CHLOROMYCETIN. Bu antibiyotik, şimdiye kadar karşısında acız kaldığımız bir çok hastalıklarda hekimliğe yeni imkânlar sağladı. İlacın bilhassa müessir olduğu hastalıklardan biri tifodur. Memleketimizde andemik olarak bulunan ve zaman zaman bilhassa yaz aylarında epidemiler yapan bu hastalıktaki tesirini tetkik için, ilacı, Ankara Çocuk Hastanesinde Dr. Sami ULUS'un zeffiği altında çalışan kliniğimize geçen yaz, Amerikadan getirmek imkânını bulduk.

Nisan - Kasım 1950 ayları arasında kliniğimizde 31 tifo ve 15 paratifo vakası müşahede ettik. Tifo vakalarından 23 ünü (ki bu miktara evvelce kliniğimizde chloromycetin sız tedavi edilip sonra nüksle geldiğinde ilacın tatbik edildiği bir hasta da dahildir) ve paratifo vakalarından da 9 unu chloromycetin ile tedavi ettik. Elimizdeki ilaç mevcudunun pek az olması yüzünden chloromycetin'i 1-2 istina ile hemen bütün vakalarda ya ateşin düştüğü gün veya ertesi günü kesmek mecburiyetinde kaldık. Hepsı çocuk olan hastalarımıza literatürde mevcut malumatın aksine, gene yukarıki mecburiyetler dolayısıyla ilacı kilo başına 100 mgr. dan değil 50-70 mgr. dan verdik ve neticenin değişmediğini müşahede ettik. Hastaları taburcu etmeden önce ateşin düştüğü günden itibaren 5-7 gün müşahede altında tuttuk.

Chloromycetin le tedaviye 23 hastadan 1 tanesinde 5 inci, 2 tanesinde 6 inci, 2 sind e 8 inci, 2 sind e 9 uncu, 3 ünde 10 uncu, 5 inde 12 inci, 1 inde 13 üncü, 1 inde 14 üncü, 1 inde 15 inci, 1 inde 16 inci, 1 inde 18 inci, 1 ünde 22 inci ve 1 inde de 23 üncü gün başladık. Geri kalan 1 vakada biraz evvel bahsettiğimiz nüks vakasıdır ve bunda nüksün 6 inci günü tedaviye başlandı.

Bunları klasik tifo devrelerine göre taksim edersek 3 ünde 1 inci haftada, 14 ünde ikinci haftada ve geri kalan 5 tanesinde de 3 üncü haftada ve daha sonra tedaviye başlayabildiğimiz meydana çıkar. 1 inci haftadakilerde ateş vasati olarak 6.3; 2 inci haftadakilerde 3.1 ve 3 üncü haftadakilerde 3.6 günde düştü. Umumi olarak 3.9 günde dısty. Burada tedaviye erken başlananlarda hastalığın neden daha çok mukavemet ettiği düşünülmeğe değer. Aynı zamanda bu halin paratifo vakalarındada cari olduğunu aşağıda göstereceğiz.

Literatürdeki vakalara bakacak olursak böyle bir netice ile karşılaşmıyoruz. Aca-ba ilacı yarı dozda vermemizmi sebep olmaktadır. Yoksa bu sırada basillerin mebzul miktarda kanda dolaşmaları ve henüz antikorların teşekkül etmemiş olmalarının tesirin-

denmidir. Yani henüz ilaç vücudun yardım olmaksızın tek başına düşmana karşı çarpışmaktadır. Yoksa bir tesadüften mi ibarettir.

Şöyle bir düşünce de ileri sürebilir. Ana baba hastalığın kaç gün evvel başladığı hususunda yanlış olabilirler. Eğer belirtilerin pek hafif olduğu ilk günleri hatırlamıyorlarsa tedaviye başladığımız gün hakikisinden 1-5 gün kadar daha fazla olacaktır. Mesela 14 üncü günü getirdiğini söyleyen bir anne aslında 17 inci veya 19 uncu günü getirmiştir. O zaman zaten tabii seyirinde dahi 3 üncü hafta sonunda şifaya yüz tutan hastalık bu kuvvetli ilaç tesiriyle çabucak iyi olacaktır. Fakat bu fikri cezbeden vakalarda yok değildir. Mesela 3 vakada tedaviye 10 uncu gün başlanmış ve ateş 3 günde düşmüştür. Mamafih erken tedaviye alınan vakalarda ateşin geç düşmesi bizim vakalarımızın ekserisini için bir hakikattir. Her halde bu hususta kati bir fikir edinmek için daha fazla vakaya ihtiyaç vardır.

Hastaların yarısının neticeye tesir etmediği kanaatine vardık.

İhtilatlara gelince : 25 vakanın 3 ünde ihtilat gördük. (1 otitis media 1 barsak kanaması ve 1 ansefalit) nisbet % 13.04 idi.

Vakalarımızda nüks olduğun sık rastladık. 3 nüks müşahade ettik ki % 13.6 eder. Bunun sebebi üzerinde biraz durmak lazımdır. Nüks eden vakalarımızın biri tedaviye 5 inci, diğeri 6 inci ve sonuncusuda 10 uncu günü alınmıştır. Görüldüğü gibi hepside tedaviye erken alınmalar arasındadır. İlaçta ateş düştükten sonra hemen kesmemizin yani ateş düşer düşmez tedaviyi kaldırmamızında bu netice üzerine müessir olduğunu sanıyoruz. Bu hususta ilacın kilo başına 100 mgr. dan verilmeyişinin pek tesir etmediği kanaatindeyiz. Aksi taktirde daha yüksek sayıda nüks beklenirdi. Ayrıca tedaviyi 100 mgr. üzerinden yapan müelliflerin nisbetleri de bizimki kadardır.

Widal reaksiyonunu bütün vakalarımızda müsbet bulduk. Chloromycetin'in bu reaksiyon üzerine tesiri olmadığı hususunda diğer müelliflerin kanaatlerine biz de iştirak ederiz. Mesela ilk vakamızda 3 hafta zarfında 6 defa Widal yapıldı ve ancak 20 inci günü müsbet netice alındı. Halbuki hastaya kliniğe dayanarak 14 üncü günden beri chloromycetin verilmekte idi. Hastanın ateşi tedavinin 4 üncü günü normale inmişti.

Şimdi lökosit sayısına bakalım. Bilhassa küçük çocuklarda lökopeniye pek az rastladık. 23 vakanın 5 tanesinde 5.000 den aşağı, 2 tanesinde 5.000-6.000, 3 tanesinde 6.000-7.000, 1 tanesinde 7.000-8.000 arasında idi. 4 vakada 8.000-10.000 arasında bulundu. Geri kalanların hepsinde 10.00-15.1000 arasında bulundu. (Cetvele bak.)

Diskordansa 5 vakada rastlayabildik. 1 i hariç hepsi 6 yaşından büyüktüler. Kanaatimizce küçüklerde diskordans son derece nadirdir. Küçük dediğimiz tek vaka da 3 yaşında bir kız çocuğu idi.

Vakaların yarısında (11 vaka) dalak muhtelif derecede büyümüştür. Şayan dikkat olan taraf splenomegali gösteren bütün vakalarda iki vaka hariç tutulmak şartıyla

lökosit sayısının 7.000 den aşağı olmaktadır. Bu 2 vakadada lökosit sayısı normaldi. Bir R. E. S. merkezi olan dalak basilleri fagosite etmiş olan lökositlerle doluyor ve hü-yüyor ve netice olarak splenomegalinin ilik üzerine inhibitör tesiriyle lökopeni husule geliyor. Bu hususta toksemimin rolünü de kaydetmek isteriz.

Taş rozeeye diğer müelliflerin aksine pek sık olarak. 23 vakadan 16'ında yani 2/3 den çoğunda rastladık.

Dildeki karakteristik pas bahsinde eski müelliflere hak vermek zorundayız. Haki-katen bütün vakalarımızda karakteristik tifo dili müşahede ettik.

Son olarak akıbetten bahsedelim : Otitis media komplikasyonu gösteren 6 aylık bir çocuk hariç bütün vakalarımız şifa buldular. Bu miktara kombinasyon gösteren 2 vakada dahildir, (birinde kızamuk birinde tüberküloz) Mortalite % 4.34 idi. Vefat eden tek vakaya gelince chloromycetin başlandıktan sonra 4 günde ateş normalleşti. Bir haftalık bir sükkundan sonra teşekkül eden otitis media komplikasyonu ile hastayı kaybettik.

Kontrol olarak ilaçsız tedavi edilen 8 vakadan birinde ateş hastalığın 13 üncü, diğerlerinde ise 17-18 inci günleri normalleşti. Yani amfibollerle birlikte normal seyir-lerini tamamladılar. Bunlardan 3 ünde nöks görüldü. Nisbet % 37.5 idi. Vaka ade-di az olmakla beraber, ilaçla tedavi edilenlere nazaran fark barizdir. 8 vakadan biri vefat etti (nisbet % 18) Biriside haliyle babasının ısrarı üzerine taburcu edildi ve maalesef akıbetinden haber alınamadı. Görüldüğü üzere mortalite nisbetide burada yüksektir. Bunlardan birinde diskordans müşahede edildi ikisinde splenomegalli mev-cuttu. 2 vaka hariç hepsinde taş roze görüldü. Bütün vakalarda karakteristik tifo dili mevcuttu.

Şimdi paratife vakalarına geçelim 9 vaka chloromycetin ile tedavi edildi. 6 vaka-da kontrol grubu olarak ayrıldı. Vakaların en büyüğü 8, en küçüğü 1.5 yaşında idiler. Hastaların 3 ünde tedaviye 1 inci, 4 ünde 2 inci ve 2 sinde de 3 üncü haftada baş-landı. Burada da vaziyet evvelce serdettiğimiz mütalaaları haklı çıkaracak mahiyette-dir. Ateş 1 inci haftadakilerde vasaati 7, ikinci ve üçüncü haftadakilerdede 3.5 günde düştü. Umumi olarak 4.7 günde düştüki tifodakinden 0.8 gün daha fazladır. İlaç ve-rilmeyenlerde hastalık 9-34 gün arasında mutad şekilde seyretti. Gerek ilaç alan ve gerekse almayanlarda hiç bir vefat kaydetmedik. Tesbit edebildiğimiz 2 nöks vakası ilaç alanlardandı. (% 22.1) Bu da göstermektedir ki chloromycetin nöks teşekkülünü ön-lemez.

İlaç alan 2.5 yaşında bir çocukta ihtilat olarak pnömoni müşahede ettik. Hasta penisilin tedavisi ile süratle şifa buldu.

Widal reaksiyonu en erken olarak 8 inci ve en geç olarak da bir vakada 17 inci gün müsbetleşti. Bu vakamızda da reaksiyon ilacın kullanılmasından sonra müsbet bu-landı.

Lökosit sayısı 8 yaşında bir vaka hariç hepsinde 10.000 den yüksek yani normal veya artmış bulundu. Bu tek vakada miktar 5.200 bulundu. Yani çocuklarda lökosit

sayısı bilhassa paratifo da normaldir veya lökositoz vardır. Bulabildiğimiz en yüksek miktar 2.5 yaşında bir çocukta idi ve 19.400 idi.

Bu bulgularımız kontrol grubu için de doğrudur. Lökosit sayısı hepsinde 9.000 in üstünde bulundu. En yüksek miktara 1.5 yaşında bir çocukta rastladık (25.100) Fakat bu çocukta aynı zamanda pulmoner tüberküloz vardı.

15 vakanın 4 ünde splenomegali mevcuttu. (% 26.6)

Taş rozeye oldukça sık rastlandı. 7 defa yani % 50 den fazla. Bu miktar tifoda-ki nisbete yakındır.

Karakteristik tifo dilini 1 vaka hariç bütün vakularımızda müahede ettik.

Diskordansa 5 vakada rastliyabildik. (% 33)

Şimdi son olarak aldığımız neticeleri kısaca tekrarlayalım.

1 — Chloromycetin tifo grubu hastalıkların halihazırda en müessir ilacıdır.

2 — Hastalığın başında yani 1 inci hafta içinde klinik olarak teşhis edilip tedaviye alınan vakalarda ateş vasatı olarak 5-6 günde düşmektedir.

3 — 2-3 üncü haftalarda tedaviye başlanılarda bu müddet daha kısadır. (vasatı 3 gün).

4 — İlacın teminini güçlüğü ve elimizde pek az bulunması dolayısıyla kilo başına ancak 50 mgr. verebildik. Hastalığın başında yani pek erken tedaviye alınanlarda bu miktarın 100 mgr. üzerinden verilmesinin de muvafık olacağı kanaatindeyiz. Diğer vakalar için 50 mgr. kâfidir.

5 — Nüks nisbetindeki yüksekliği önlemek için ilacı ateş düştükten sonra bir kaç gün daha verilmesini (takriben 5 gün) uygun olacağı kanaatindeyiz.

6 — Hastanın yaşının netice üzerine hiç bir tesiri yoktur.

7 — Widal menfi iken klinik teşhis dayanarak ilaç tatbikine başlanan vakalarda ateş düştükten sonra yapılan reaksiyonlarda reaksiyon müsbetleşti. Demekki ilacın bu reaksiyon üzerine tesiri yoktur.

8 — Tifo ve paratifo basillerinde ilaca karşı mukavemet husule geldiğine dair hiç bir belirti yoktur. Bilakis nüks vakalarında ilk kullandığı zaman olduğu gibi çok iyi tesir etmektedir.

9 — Hiç bir vakada ilaca atfedilebilecek toksik bir reaksiyon görmedik.

10 — Bir vakada hasta ilacı ağızdan almadığı için rektum yoluyla verdik. Netice gene inutad şekilde parlak oldu.

- Ulur S. — Sur çocuk hastalıkları
- Alınlar I. H. — Çocuk hastalıkları (İttifak)
- Tavut S. — Fizyopatoloji
- Mitchell-Nelson — Text book of pediatrics 1950.
- Colciç — Text book of medicine 1949.
- Top — Handbook of communicable diseases.
- Blee — Textbook of bacteriology 1949.
- Garrod - Hatten - Diseases of children 1949.
- Tiğr Sir H. — Synopsis of medicine.
- Zahor-ky — synopsis of pediatrics.
- Litchfohl - Dembo — Therapeutics of infants and children V. 1-2-3-4.
- Genderson — Methods of diagnosis 1949.
- Bérendi H. — Diagnostic tests for infants and children 1949.
- Nobécourt P. — Traité de médecine des enfants V. 2-3-4.
- Lannay C. — Précis de médecine infantile 1948.
- Cook A. Y. — Chloromycetin in the treatment of typhoid fever The Lancet 1949 2:12
- Murgaroyl F. — Typhoid treated with chloromycetin British med. J. 1949.
- Vakil R. J. — Chloromycetin in enteric fever The Indian physician 1949 8/7.
- Kyle J. A. — Acute peritonitis following rupture of mesenteric lymph nodes The Jour. of S. M. A. 1949.
- Schaß M. J. — Chloromycetin in typhoid fever The Indian physician.
- Stiller R. — Typhoid fever treated with chloromycetin The journal of pediatrics 1949 35:1
- Kozansky E. — Paratyphoid osteomyelitis Britan med. J. 1948-11b.
- The Lancet — 1949 V. I No: 8-21
 .. V. II No: 2-13-22
 1950 V. III No: 1-3-8-15-16-17-18.
- Excerpta Medica — 1947 V. I No: 1-3.
 1948 V. II No: 1-4-5.
 1949 V. III No: 5-6-7-8.
 1950 V. IV No: 1-2-3-7-8.

Sıra No:	Prot. No: v# adı soyadı	Yaşı	Hinatalığı	Tedaviye kaçma gün başlandı	Ateşin kaçma gün düştüğü	İhtilâk	Nüke	Akret	Vişerin müsbet- leştiği gün	Kökost. S.	Diskordans	Dalak	Taş Roze	Dil	Kombinasyon
1	1029 E. S.	3	Pero T.	19	3	-	-	4/10	17	13.200	-	-	-	-	-
2	1027 G. G.	2	..	12	2	-	-	..	11	14.000	-	-	-	-	-
3	1007 G. C.	8	..	9	5	-	-	..	8	3200	-	-	-	+	-
4	994 A. C.	6	..	6	3	-	+	..	6	16000	-	-	-	-	-
5	924 G. D.	6	..	18	4	-	+	..	15	10400	-	-	-	+	-
6	893 E. Ü.	3	..	7	7	-	-	..	9	13200	-	-	+	+	-
7	888 T. D.	5	..	11	1	-	-	..	11	18200	-	-	-	-	-
8	818 T. D.	2,5	..	14	4	Pröm.	-	..	14	19400	-	-	+	+	-
9	849 T. E.	6	..	6	11	-	-	..	11	10200	+	-	+	+	-
10	483 G. C.	2,5	..	-	17	-	-	..	10	14000	-	-	+	+	-
11	469 E. C.	4	..	-	16	-	-	..	10	9400	-	-	-	+	-
12	264 M. A.	2	..	-	20	-	-	..	8	9200	+	+	+	+	-
13	255 H. E.	1,5	..	-	9	-	-	..	7	12600	+	-	-	+	-
14	261 H. R.	1,5	..	-	34	-	-	..	12	25100	-	-	-	+	+
15	249 M. T.	4	..	-	21	-	-	..	8	14800	+	+	+	+	-

1 - 9 vakalar chlorimycetin alanlardır.

10 - 15 vakalar ilaçsız tedavi edilmiştir.

THE TREATMENT OF TYPHOID AND PARATYPHOID FEVER WITH CHLOROMYCETIN

Dr. Burhan SAY

31 typhoid and 15 paratyphoid fever cases were studied at Ankara Children's hospital during the summer of 1950. Among those, 23 typhoid and 9 paratyphoid cases were treated with chloromycetin.

As we did not have enough chloromycetin at that time, unfortunately we administered 50 mgr. per body weight a day instead of the normal 100 mgr. recommended in literature and we discontinued the chloromycetin treatment as soon as the fever was within the normal range.

The results obtained are shown below :

1 — At present, chloromycetin is the most effective drug available in the treatment of these diseases.

2 — Administered during the first week of the disease, fever usually will be normal within 5-6 days and if administered during the second or third week normal fever will be obtained much more quicker (approximately within 3 days).

3 — We believe that in the first week of the disease, 100 mgr. of the drug per kg. of the body weight is normally required.

4 — Administering the chloromycetin about five days more after the fever gets down will prevent in many cases the relapse.

5 — Experience showed that the results obtained do not depend on the age of the patients and the drug has not any particular effect on Gruber-Widal reaction.

6 — There is no evidence that some resistance to this drug occurs in the organisms following the treatment and it is effective in relapses as well.

7 — No side effects due to chloromycetin observed.

8 — Chloromycetin is also effective when it is administered rectally.

ALLERJİ HAKKINDA BİLİNELERE GENEL BİR BAKIŞ

Dr. Azmi Bozkurt ARI

İ. S. Merkez Hastanesi Erkek Hastanesi

Allerji tabiri ilk defa 1906'da VON PIRQUET tarafından tıp alemine sokulmuştur. PIRQUET bu tabirle, her hangi bir madde ile temastan sonra veya bir hastalık geçirdikten sonra, organizmanın reaksiyon şeklini değiştirmesini ifade etmek istemiştir.

Allerji, bundan sonra immünolojistler arasında geniş bir ilgi ile münakaşa mevzuu olmuştur. klinik değeri ancak yakın zamanlarda takdir edilmiştir.

1911 ve 1917 senelerinde, İngiltere'de NOON, Amerika'da COOKE, VANDER VEER, GOODAL ve WALKER birbirlerinden habersiz olarak bazı şahısların, bazı proteinik maddelere karşı aşıkör hassasiyet kazandıklarını, ve bu maddelerle tekrar karşılaşmada ani ve şiddetli atazların zuhur ettiğini keşfetmişlerdir. Böylece, Saman Nezlesi ve benzeri halleri izah etmek imkânları hasıl olmuştur.

Bu yeni telâkkiler tıbda, ehemmiyetli bir ilerleme adımı teşkil eder. Çünkü daha evveleri, Brouchiata Asthme, Saman Nezlesi, Eczema ve Urticaria'nın sebepleri, "Exudative Diathese, Predisposition" gibi bazı müphem tabirlerle ifade edilmeğe çalışılıyordu. Sonraları herbirinin sebepleri cilt reaksiyonları ile ortaya konulmağa çalışılmış ve belirtilerinde bunların tesiri altında zuhura geldikleri gösterilmiştir.

Bu yeni hastalığa ne isim verilecekti? İlk zamanlarda, İnsan Anafilaksisi denmiş, sonra Protein Sensitizasyonundan bahsedilmiş, daha sonra bu hadiselerin oluşunda protein olmayan maddelerinde methaldır oldukları görülerek bu sonucu teründende vaz geçilmiştir. Bir zamanlar Atopy (Tuhaf hastalık) tabiri kullanılmıştır, bugün Allerji terimi artık tamamen yerleşmiş bulunmaktadır.

Allerjik bir reaksiyon, Anafilaktik şoktakine müşabih bir mekanizma ile husule gelmektedir. Allerjik şahsın vücudunda tabiaten mevcut antikorla, dışardan her hangi yolla giren antijenin birleşmeleri neticesi allerjik reaksiyon tezahür eder. Ve Allerji, Anafilaksi hariç, bütün hipersensitivite hallerini ihata eder.

Başlangıçta tertiplenen VON PIRQUET'ın tarifi ile, bir taraftan hipersensitivite bir taraftanda koruyucu mahiyette bir değişme, yani Immünite ifade ediliyordu. Bugün pratikte artık bu iki farklı hadiseyi birbirinden tamamiyle ayırıyoruz.

Allerjen tabiri antijene müşabihdir, ve allerjik bir reaksiyon uyandıran bir maddeyi ifade eder, Fakat ilerde izah edileceği üzere bazı vasıfları ile antijenlerden tamamen ayrılırlar.

(*) Bu yazı Enstitüde yapılan seminer çalışmalarındandır.

Allerjenlerin kimyevi vasıfları, ancak son zamanlarda tetkik edilmeye başlanmıştır. Moleküler ağırlıkları tahminen 5000 civarında olup, daha ziyade küçük moleküllü unsurlardır; Bu ve buna benzer bilgilerimiz henüz daha bir çok araştırmalara muhtaçtır.

Allerjinin diğer vasıflarını tetkike başlamadan evvel, Anafilaksi ile aralarındaki farkları, kısaca aşağıdaki tabloda gözden geçirmek faydalı olur. (Tablo 1.)

ALLERJİ VE ANAFİLAKSİ ARASINDAKİ FARKLAR (Tablo 1.)

	Anafilakside	Allerjide
Husule geliş İrsî faktör	Sun'î olarak Mevcutiyeti gösterilmemiştir. (Plasentadan pasiv geçişler buraya giremez.)	Ekseriya tabiaten mevcut Ekseriya mevcuttur.
Hassasiyetin devamı	Nispeten kısa	Uzun
Antijenin tabiatı	Ünümüzde protein	Non proteinik maddeler tara- fından da husule getirilebilir.
Karakteristik antikor- ları	Presipitânter	Reajinler
Arsızlar	Düz adalelerin kontraksiyon- ları ile vasıfdar.	Sabneye ödem hakkindir, ba- zan düz adale kontraksiyon- ları da görülebilir.
Patolojik bulgular	Muhtelif nevilerde şok organ değişiktir; Fakat aynı bir ne- vide değişmez.	Şok organ aynı bir nevin muhtelif fertlerinde farklı olabileceği gibi, bir şahısta bir kaç tanede olabilir.
Desansitizasyon	Nispeten kolaydır.	Husule getirmesi oldukça güçtür.

Tablonun tetkikinden, allerjinin ekseriya tabiaten mevcut olduğu, ebeveinden intikal ettiği, uzun zaman sürdüğü, allerjen maddelerden bir çoğunun non proteinik vasıfta oldukları, allerjik tezahürlerin daha ziyade ödemle müterafik oldukları ve düz adale kontraksiyonlarının az nisbette methaldar bulundukları, ve şok organın muhtelif şahıslarda muhtelif bulunabileceği, Desansitizasyonun burada pek muvaffak olmadığı göze çarpar. Bunlara mukabil Anafilakside bu belirtilerin aksını görmekteyiz.

Allerjide İrsî Faktörün Rolü :

Asthm'a ve Saman Nezlesi gibi, bazı allerji şekillerinde irsiyetin rolü, çok eski zamanlardanberi dikkati çekmiştir. Buna mukabil bütün allerji şekillerinde irsiyetin mevcudiyeti ispat edilmiş değildir.

İrsî, konstitüsyonel faktör bir predispozisyon teşkil edip, allerjenle temas allerjik halin teessüsünde esaslı rolü oynar.

İnsan allerjisinde, verasetin rolünü göstermek ekseriya güçtür. Fakat aile toplulukları üzerinde yapılan geniş ve tafsilâhî çalışmalar, allerjiye karşı predispozisyonun genetik bakımından durumunu aydınlatmaktadır.

Bu mevzuda rol oynayan genlerden biri, H non allerjik, ikinci h allerjik hali temsil ettikleri tahayyül edilerek, genotipte bu iki genin birleşme imkânları tasavvur edilebilir. Bunlar ya HH, yani tam normal, ya hh, allerjik şahsı temsil eder. Bu son halde allerji ekseriya püberteden evvel tezahür eder. Bir üçüncü birleşme ihtimalinde Hh şeklindedir. Bu halde ise allerji, ekseriya püberteden sonra kendini gösterir. İnsanlarda yukardaki izahatımıza teyit eden müşahedelerden başka, tecrübe hayvanlarında fakt hassasiyete-predopozisyonunda irsiyetin rolünü gösterebilen denemeler yapılmıştır. COCA, insi predispozisyonunu aşikâr olarak görüldüğü allerjileri "Atopy" ismi altında mütalâa eder:

Allerjide Temasın Ehemmiyeti :

Allerjide irsiyetin rolü, daha ziyade şahsı hassaslaşmağa hazır (Predisposé) bir halde bulundurmaştır. Yalnız buçına predispozisyon, bir şahsı allerjik yapamaz. Allerjen, yani müessir uyarıcı madde ile temas mutlaka şarttır. GROVE Berlin'de ikamet eden 35 şahısta, o muntakada bulunmayan bir çeşit çayır otu (Kanarya otu) ile muayeneler yapmıştır. Bu şahıslardan hiç biri, daha evvelden bu otla temasa gelmemişlerdi. GROVE bu şahıslara, bu otun hülâasından bol miktarda vermiş, ve hiç birinin allerjik reaksiyon göstermediklerini müşahade etmiştir. Diğer taraftan, bu otun bol bulunduğu Amerika'da bir müddet kalmış ve bir kısmında Saman Nezlesi bulunan şahıslar ise, küçük dozlarla bile allerjik reaksiyon göstermişlerdir. Bu ve buna benzer bir çok müşahedeler, allerjik halin zihurunda, allerjenle temasın ehemmiyetli rolünü ortaya koymaktadır.

Allerjik Antikorlar (Reajinler) :

Bir çok allerjik hallerde, şahsın serumunda, hususi antikorlar gösterilebilmiştir.

Bu antikorların vasıfları, mutad (Presipitin) antikorlardan farklıdır. Bunlara reajin ismi verilmektedir. Normal Anafilaktik antikorlarla Reajinler arasındaki farklar, aşağıdaki tabloda aşikâr bir şekilde görülmektedir. (Tablo 2.)

ANAFILAKTİK ANTIKORLARLA REAJINLER ARASINDAKİ BAŞLICA FARKLAR

(Tablo 2.)

Reajinler	Anafilaktik Antikorlar
Çok küçük miktarları ile bile insan vücudunda hassasiyet yapar.	İnsan derisinde hassasiyet yapmaz.
Vücut hücrelerine çabucak ve devamlı bir surette birleşir.	Enjeksiyon yerinden bütün vücuda yayılır.
Kobayları hassaslaştırır.	Kobayları hassaslaştırır.
Presipitasyon yapan antikorlardan değildirler.	Presipitasyon yaparlar.
Antijeni tipik bir tarzda nötralize etmezler.	Antijeni nötralize ederler.
Hararete karşı alabildiler, 56° de yarım saat kalmakla çoğu harap olur.	Hararete daha mukavim dirlir.

Tablonun tetkikinden, Reajinlerin, çok küçük miktarlarla insan derisini pasif olarak hassaslaştırdıkları, nesîç hücreleri ile çabuk ve devamlı bir surette bağlandıkları, kobaylarda hassasiyet husule getirmedikleri ve antijeni nötralize edemedikleri gibi presipitasyonda yapamamaktadırlar. Hararete labildiler. Buna mukabil Anafilaktik antikorlar deri hassasiyeti uyarmaz, zerk edildiği yerden vücuda dağılır, kobayları hassas hale koyar, antijeni nötralize eder, hararete daha dayanıklı ve presipitasyon veren vasıftadırlar.

Reajin ihtiva eden bir serumun, 0.1 cc. miktarı normal bir şahsa deri içi zerkedildikten sonra o şahsı hassaslaştırır ; Ve arkasından allerjenin 0.02 cc. si aynı yere veya damara zerk edilirse, hassaslaşan mahalde kızartı, ödem, ve kaşıntı ile vasıftar bir allerji husule gelir. LOVELESS her hangi normal bir şahsa, reajin-antijen karışımını zerk etmiş ve şahsı derhal husule gelen bir allerji hali görmüştür. Buna müqabih olarak, hassas bir şahsın kanı zerk edilen normal kimsede hassasiyet uyandırmaktadır. Tabloda görüldüğü gibi reajinler kobay uterusunu hassaslaştırmamakta ve antijeni hakiki manâsı ile nötralize edememektedirler. Bu haller allerjenle reajin arasındaki münasebetlerin tam manâsı ile karşılıklı olmamasının bir neticesidir.

Yumurta akı ile yumurta akı reajini karışımı bir müddet bekletildikten sonra, yumurta akına karşı hassaslaştırmış bir deriye zerk edildiğinde, allerjik bir reaksiyon husule geliyor. Bu tecrübeden, karışımda, allerjenin uyarıcı, eksite edici kuvvetinin baki kaldığı kendiliğinden anlaşılır.

Buna mukabil böyle bir karışımdaki reajin, zerk edildiği yerde pasif bir hassasiyet tevfid edememektedir. Demekki karışımda reajinin bu hassası giderilmiştir.

LOVELESS hassas olmayan şahıslara, Kanarya otu ekstraktı zerk ettiğimizde, bunlarda reajin husule gelmediğine, hassas şahıslarda ise reajin seviyesinin yükseldiğine işaret etmiştir.

Reajinlerin hususi vasıflarına ait fiziki ve kimyevi farkların mahiyeti, hassas şahs serumunda mevcut reajin seviyesinin miktarı, reajinlerin niçin presipitasyon vermedikleri meseleleri, halen kat'iyetle bilinmemekte olup tetkike muhtaç bulunmaktadır. Ehemmiyetine binaen bu mevzuda KABAT ve LANDOW'un çalışmalarından biraz bahsedelim. Bu iki bilim adamı, pasif anafilaksi üzerindeki çalışmaları sırasında, 0.01 mikrogr. antikor nitrogeninin zerk edildiği yeri hassaslaştırmaya yettiğini görmüşlerdir. Presipitasyon ve aglutinasyon teamüllerinin bu dozun en az 20 misli ile husule gelebildikleri düşünülürse, bu sonucu teamüllerin pek hassas olmadıkları anlaşılacağı gibi, reajinlerinde niçin presipitasyon vermedikleri hakkında bir fikir edinilir.

Polen hülâsası şırınga edilmiş kobay ve tavşan serumlarında, insan cüdinde hassasiyet uyaran reajinler müşahade edilmiştir. Serumların bu fraksiyonları presipitinlerden mahrum bulunmuştur. Buradanda, reajinlerin presipitinlerden farklı oldukları anlaşılır.

Bütün allerjik şahıslarda spesifik reajinler tesbit edilememektedir. Bilhassa Urticaria, Angioneurotic odema, Tüberkülin ve ilaç allerjilerinde ve kontakt dermatitlerde reajinler bugüne kadar gösterilmemiştir.

Allerjenle müsbet cilt reaksiyonu veren şahıslar müstesna, diğer hallerde reaksiyonları tesbit etmek mümkün olamamaktadır. Hatta cilt reaksiyonu müsbet olanlarda bile tesbit edilemeyenler bulunmaktadır. Bütün bunlar, muhtemelen bugünkü bilgi ve imkânlarımızın yetersizliği neticesidir. Muhtelif organlardaki reaksiyon miktarı, allerjik reaksiyonun o organdaki şiddeti ile münasebetlidir.

Atopy :

Allerjide Atopy tabiri, irsi bir predispozisyonu olan hassas insanlardaki allerjinin klinik şekillerine COCA tarafından verilmiş bir isimdir. Bu tarifimizin dışında kalan allerji şekillerine de, Non-Atopik allerjiler denmektedir.

Atopik allerjiye meyilli olan şahıslar, allerjenle hafif derecede bir temas sonunda, hipersensibilize olurlar. Diğer taraftan normal şahıslar, bilhassa mesleki meşguliyetleri ile alakalı allerjenlerle ve uzun zaman devam eden temaslardan sonra, bir dereceye kadar olmak üzere hassaslaşma göstermektedirler. Meselâ, furuncuların % ancak 30-40'ı çavdar tohumuna, buğday ve diğer danelelere karşı, 2-yılların % 20 si at kılına karşı müsbet cilt reaksiyonu vermişlerdir. Ayrıca, böyle şahısların çok azında klinikman allerji araştırmaları tezahüt eder.

Devamlı veyahut sıkı temaslardan husule getireceği hassasiyet (Serum enjeksiyonlarında olduğu gibi) Atopik hipersensitiviteden oldukça farklıdır.

Bir fikir vermesi bakımından bu iki tip arasındaki başlıca farkları aşağıdaki tabloda toplamış bulunuyoruz. (Tablo 3.)

ATOPOK VE NON ATOPIÖ FAZLADUYARLIKLAR ARASINDAKİ FARKLAR

(Tablo 3.)

Karakterier	Atopik allerjide	Non-Atopik allerjide
--Hassasiyet derecesi:	Ekseriya çok yüksek	Bir çok hallerde nadir.
--Allerjenin zerkinden sonra araştırmaların şiddeti :	Ekseriya şiddetli, hatta bazan öldürücü.	Ekseriya hafif derecede.
--Desensitizasyon:	Kısmen olsun muvaffak olmak bile güçtür.	Allerjeni lüzumlu dozlarla vererek, çok defa muvaffakiyet elde edilir.
--Reajinler:	Kanda miktarı çoktur, ve devamlı bulunur.	Miktarı az olup, çok defa mevcudiyeti gösterilemez.
--Deri ve göz testi:	Ekseriya spesifik ve şiddetli reaksiyonları göstermektedir.	Ekseriya negatiftir, veya hafif derecede reaksiyon alınır.
--Diğer allerjik hallerle beraber bulunma nisbeti:	Oldukça azdır.	Nadirdir.
--İrsiyetin orunu:	Ağıktır.	Yoktur.

Tablonun tetkikinden, bu iki allerji tezahürlerinin birbirlerinden, çok farklı olmadıklarını ve aynı zamanda, mevcut farklarında keyfi olmaktan çok kemmi oldukları göze çarpar. Non-Atopik allerjilerin anamnezinde, hemen daima bir allerjen ile daimi kontak tesbit edilebilir. Sonra atopik allerjide hassasiyet yüksek derecedir. Desansitizasyon güçtür ve cüz'i derecede kalır. Bunlarda cilt reaksiyonu spesifik ve aşikâr olmasına mukabil, Non-Atopik olanlarda sliktir veya tesbit edilemiyebilir. Buna mukabil sonuncular desansitizasyonları oldukça istifade ederler.

Allerjik Tezahür Sebeplerinin Oluş Mekanizması :

Anafilaksinin, bir antijen antikor birleşmesi neticesi olduğunun bilinmesinden beri tabii veya Atopik bir allerjide, Reajin dediğimiz antikor ile allerjen arasındaki bir reaksiyondan husule gelmesi ihtimali okadar akla yakın gelmektedir. Vaziyetin daha iyi anlaşılabilmesi için burada, iki çok önemli unsuru anlatmak uygun olacaktır.

Bunlardan birincisi, Saman Nezlesi, Ashma ve Eczema gibi Atopik tipteki hassas şahısların kanlarında Reajinlerin tesbidir. Bu Reajinler kendi allerjenleri ile spesifik reaksiyon veriler, kandaki miktarları husule getirdikleri deri hassasiyet derecesi ile paralel gider. İkincisi, Kanın Reajin seviyesinin, Allerjenin şırıngasını müteakip 2-4 misli artmasıdır. Bu sonuncu hal bizde, Reajinlerin, allerjenin antijenik uyarmasına karşı husule geldiği kapasitimi uyandırmaktadır.

Anafilaksi ile müşaheretine istinaden, allerjik reaksiyonunda, nesiclerdeki Reajinle allerjenin birleşmesi sonucu olduğu ve arazlarını sebeplerinin, histamin veya histamine benzer maddelerin acığa çıkması ile meydana geldiğine inanılmaktadır. Burada, bağı veya diğer bir tabirler sabit antikorlar muhtemelen ehemmiyethidirdir. Bu sebepten, normal bir deriye pasif olarak nakledilen bir hassasiyet, yayılacağı yerde lokalize kalmaktadır.

Aynı bir hayvan nevinde, muhtelif allerjik reaksiyon arazlarının farklı olmaları, hadisenin bir veya bir kaç (Şok organları) geniş olarak lokalize olması ile alakalıdır. Bu çeşit allerjileri husule geldikleri organa göre tasnif etmek mümkündür. Başlıca allerjik organlar şunlardır: Konjoktivalar, Burun mukozası, Bronşlar, Hazımyolu mukozası, Deri ve sinir sistemi.

CLARCKE, DONNALLI, ve COCA hassasiyetini lokalize olduğu hallerden bir kısmını iuri dispozisyonla alikasına izah etmektedirler.

Allerjenin tabii giriş yolu ve diğer bir çok faktörlerin bu hususta tesitleri hakkında muhtaç bulunmaktadır.

Allerji Şekilleri :

Allerjik hal ve lallerji şekillerini, birbirleriyle alakalı iki faktör yardımı ile tayin etmek mümkündür. Bunlardan birincisi, antijenin giriş yolu ve yeri, yani asıl müteessir nesicdir. Bu izaha göre antijen ya teneffüs edilir, ya hazım yolu ile girer, ya şırınga edi-

lır, yahutta sadece deri teması ile alınır. İkincisi ise Allerjik reaksiyonların tezahür etik-leri nesîştir. Meselâ bir allerjen hazım yolu ile girer, fakat deride allerjik tezahürat yapar,

Bu bakımdan allerjik belirtileri, klinikman iyice tavsif edilen aşağıdaki şekillerde mütalea edebiliriz.

OT NEZLESİ : Bu, ağac, ot, yaban otu polenlerinin tenefüsü ile husule gelen bir mevsim allerjisidir. Polenin cinsine göre muhtelif mevsimlerde husule gelir. Birleşik Amerika'da, RAG-WEED (Kanarya otu) polenine karşı allerjiye çok raslanmaktadır. Bunların haricinde mevsimlerle alakalı olmayan birde, Süsen otu köküne, hayvani kıl tozlarına ve ev tozlarına karşı ot nezleleri vardır. Ot nezlelerinde müteessir organ yukarı tenefüs yollarıdır.

ASTHMA : Ot nezlesinde olduğu gibi, büyük bir ekseriyetle buradada tenefüs yollarından giren antijenlerle, allerjik tezahürler husule gelir. Bunların arasında yukarıda saydıklarımızdan başka, mücellithane ve buna benzer diğer yerlerdeki tozlar sebep olarak rol oynarlar. Diğer taraftan yukarı tenefüs yolları normal florasına karşı bir hassasiyette teşşüs edebilir. Bu hallerde, endojen bir asthm'dan bahsedilir.

Bronşiyal asthm'da müteessir organ, yukarı tenefüs yolları adele ve mükozasıdır. Bir çok hallerde, ufak bronşlarda spazmı neticesi bronş tıkanabilir ve tenefüs güçleşir. Yukarıda işaret edildiği gibi, allerjik asthm bazı gıdalara karşıda olabilir. Bunlar arasında yumurta, süt, buğday ve muhtelif ilaçların bulunduğunu hatırlamak faydalı olacaktır. Ayrıca Asthm, etiyojisi sadece allerji olan bir hastalıkta değildir.

ALLERJİK DERMATİTİSLER : Allerjik memeli dermatitislere, antijenik bazı maddelerin inhalasyonu yemmesi ve bilhassa kontakt suretiyle alınmaları neticesidir. Bunlar ekseriya meslekî dermatitislere olup, bilhassa Nitro-sellüloz, Resine ve tutkal işçilerinde mükerrer temaslara neticesi husule gelirler. İler çok defalar hazım yolu ile giren bazı antijenleri çok organları deridir. Çocukların enfeksiöz olmayan dermatitislere, sonra yetişkinlerin Nöro-dermatitislere, bu çeşit antijenlerle husule gelmektedir.

URTICARIA VE ANGIO-NEUROTİK ÖDEMİLER : Derimin ökel olarak çok organ olduğu hallerde cilt, bir dâhâbi reaksiyon, muhtelif derecede ödemle beraber haddesinin vuku bulunduğu yer olur. Urtiker, nabucak hücrete gelip kaybolan, derinin yer yer gayri muntazam veya yuvarlak kabarmı kırmazması ile mütevafık bir tezahürdür. Anjio-nörotik ödemde ödem anılarak geniş, seluk kabarmı ahsahalar halinde olup ekseriya göz çevresi, dudaklar, veya genital organları kaplar. Bu geniş ödemlerle beraber, kurdeşende bulunur. Sebep, ekseriya yenen veya sırtına suretiyle alınan gıda veya ilaçlardır.

Yukarıda anlatılan klinik tipler, husule gelmiş bir simptom kompleksi ile karakterizedirler. Bunun yanında allerjenin giriş kapısı ve sebebe istinat eden tasniflerde yapılabilir.

İLAÇ IDIOSINKRAZİSİ : Bir allerjen yukarıda bahsedildiği gibi, basit kimyevi bir maddeden ibaret olabildiği gibi, her hangi bir ilâçta olabilir. Bu son hallerde

ilâç allerjisinden veya ilâç idiosinkrazisinden bahsedilir. Bir ilâca karşı allerjik hassasiyet, ilâca karşı tahammülsüzlükten ayrılmalıdır. Birinci halde, reaksiyon allerjik mahiyette olmasına mukabli, ikincide ilâcın farmakolojik tesiri tezahür eder. Barbutürkiler, Salisilik asit müştakası, Fenilftalayn, opium müştakası, bilhassa sülfamit ve antibiyotikler ve nihayet arsenikli ilâçlar allerjik reaksiyonlar husule getirebilmektedirler. En sık husule gelen reaksiyonlar, ürtikler ve dermatitiserdir. Çok nadiren asthma görülebilir.

GIDA ALLERJİLERİ : İlâç allerjisinde olduğu gibi, hazm yolu ile alınan gıdalardan bilhassa çilek, süt, yumurta allerjen gibi rol oynamaktadırlar; Gıda allerjisinde de çok organ ekseriya deridir. Ürtiker ve dermatitiser olur. Burada, ayrıca hazm yolu mükozasının da müteessir olduğu husule gelen arazlardan anlaşılar.

POLEN VE DİĞER TOZ ALLERJİLERİ : Bu allerjenler teneffüs edilerek alınırlar ve arazlar hemen hemen ekseriya üst teneffüs yollarında tezahür ederler.

KONTAKT ALLERJİLER : Bunlar hemen tamamen kontakt dermatitis yaparlar; Yalnız meslek hastalıkları şeklinde değil, cildi veya saçları güzellestiren kozmatiklerde de husule gelmektedirler. Saç ve tırnak boya ve cilâları ve süten-otu kökü ihtiva eden tozlar bu meyanda sayılabilir.

Atopik Allerjide Tedavi :

Yukarıdaki hallerde ve bilhassa Atopik allerjilerde, tedavi bakımından elimizde şu imkânlar vardır.

- a) Hastayı tehyic eden maddelerden korumak veya uzaklaştırmak.
- b) Desansitizasyonla hassasiyet derecesini azaltmak veya kaldırmak.
- c) Akut hallerde veya allerjenin bulunamadığı vak'alarda arazi tedavi.

Yukarıdaki hususları biraz tafsil etmek faydalı olacaktır. Birinci usul şüphesiz en iyi netice verir. Yalnız hasta bir kaç allerjene karşı hassasasa veya mealeki megguliyeti yerinden ayrılmasına mani oluyorsa, bunlar muvaffakiyetsizlikte ehemmiyetli faktörler teşkil ederler.

Desansitizasyon ise o kadar muvaffakiyetli bir usul değildir. Burada hiposansitizasyondan bahsetmek daha yerinde olur. Hiposansitizasyon esnasında kanın, antikor muhtevası azalmaz. Pratikte hiposansitizasyon, spesifik veya non-spesifik maddelerle yapılabilir. Kullanılan non-spesifik maddeler arasında bakteriel aşılarda, pepton, süt ve tüberkülin zikredilebilir. Bunların hangi mekanizma ile tesir ettikleri henüz izah edilememiştir.

Spesifik hiposansitizasyonda müessir allerjen, çok küçük dozlarda ve kısa aralarla, klinik hassasiyet azalmaya kadar verilmeğe devam edilir. İlk doz, şahsın asgari cilt dozu nazarı itibara alınarak kabaca tayin edilir ve doz müteakip zerklerde tedricen artırılır. Spesifik hiposansitizasyon en ziyade, inhalasyonla giren allerjenlerde tatbik edilir ve nisbeten iyi neticeler alınır.

LOVELESS muayyen bir polene hassas şahsa, bu polen hülâsasının deri altı sırtından sonra başlıca üç nevi değişiklik husule geldiğini müşahede etmiştir. Bunlar sıra ile 1) Şahsın serumunda bir nevi, Reajinden farklı, termostabl bir antikor teşekkülü. 2) Ahnan allerjene karşı nisbî bir immünite husulü, 3) Kimik bir iyileşme. LOVELESS bu üç neticenin aynı bir mekanizma neticesi husule geldiğini ve teşekkül eden antikorun allerjeni bağladığını tahmin etmektedir.

SHERMAN Aynı bloke edici antikorlara işaret ederek, bunların ehemmiyetli bir faktör olduklarını kabul etmektedir. Bu antikor hararete mukavim (60 dereceye yarım saat dayanır) olup, allerjenle allerjik bir reaksiyon husule getirmeden birleşmek kabiliyetindedir.

LOWELL : İnsuline rezistan bir şahsın serumunda iki ayrı antikor bulunduğunu yazmıştır. Bunlardan birisi, hararete labil ve normal bir şahsın derisinde hassasiyet husule getiren allerjik bir antikor; Diğeri, hararete mukavim, nötralizan bir antikor olup, insulinin normal fizyolojik faaliyetini yapmasını temin eder.

Yukarda ki nazariyeler, bütün alimler tarafından kabul edilmiş değildir.

Allerjilerde ilaç tedavisi ehemmiyetli bir yer işgal eder. Kullanılan başlıca ilaçlar: Adrenalin, atropin, morfin, analeptikler ve son zamanlarda geniş bir tatbikat sahası kazanan sentetik antihistaminiklerdir. Bunlardan Adrenalin, derhal tesir etmesi ile her zaman ve bilhassa acil yardım icap eden hallerde, büyük bir yardımcıdır. Efedrin ve benzerleri aynı tesiri daha yavaş, fakat daha devamlı bir surette temin ederler.

Atropin, Asthmada faydalıdır; Teneffüs yolunu kututmak ve genişletmek sureti ile hastayı rahatlandırır. Antihistaminikler, daha ziyade sebebe karşı yani Kozül bir tedavi vasfını taşırlar.

Muhtelif Allerjik Fenomenler :

Bakteryel Hipersensitivite : Bir çok bakterilerin vücut maddeleri hipersensitizasyon yapma kabiliyetindedirler. Buna mukabil bu vücut maddelerine karşı, anafilaksi husulü hemen hemen görülmemiştir. Tabii geçirilmiş veya tecrübi enfeksiyonlardan sonra bu çeşit hassasiyetler bir çok defalar müşahede edilmektedir. Yalnız her mikroba karşı hassasiyet husulü, tabiatıyla mevzuubahis değildir.

Bakteriel hipersensitizasyon en aşikâr tüberküloz basiline karşı husule gelmekte olduğundan, bu mevzuda çalışmaların çoğu tüberküloz üzerinde yapılmıştır. Bilindiği gibi, tüberküloz basiline mayi kültür vasatlarından elde edilen tüberkülin antijeni ile tüberküloz enfeksiyonu geçirmiş olanların cildinde, ancak bir ilâ dört günde tezahür eden müsbet bir cilt reaksiyonu elde edilir. Tüberküloz intan geçiren şahıslarda husule gelen hassasiyet, pasif olarak nakledilemediği gibi, husule gelen reaksiyonlar allerjenle temastan itibaren bir tefrih devrinden itibaren inkişaf ederler.

Tüberkülozlu bir kobaya, öldürecek dozda tüberkülini sırtına edildiğinde, ölüm, en az bir kaç saattan sonra vaki olur. Otopside, bir taraftan sırtına yerinde ve bezele-

rinde, diğer taraftan tüberküloz mührakında fokal reaksiyon artması tesbit edilir. Yukarıda belirttiğimiz gibi bu bulgular, anafilaktik şok neticelerinden farklıdır.

RAFFEL Tüberkülin allerjisini husule getiren maddenin, basilin bal-mumu fraksiyonu ile iştirak eden bir proteinden ibaret olduğunu göstermiştir. Tüberkülozda ve diğer hipersensitizasyon husule gelmiş hastalıklarda, basillerin münhal antijenleri ile, müsbet cilt reaksiyonlarından, teşhiste bir yardımcı olarak istifade edilmektedir. Meselâ Brüsellada, Brüsellargen ile, Ruamda Mallein, Johan hastalığında (Paratüberküloz basili ile husule gelen bir hastalıktır.) Johnin ile, yumuşak şankırda Dukrey basillerinin cilt işi şırıngası, Leprada Lepralı nesic hülasalarını cilt içi şırıngaları ile husule gelen cilt reaksiyonları büyük bir kıymetle teşhisi aydınlatmaktadırlar.

Maatarlardan bir kısmı, hayvanı parazitler ve virus hastalıklarından keza bir kısmında, spesifik müsbet cilt reaksiyonları husule gelmektedir.

ARTHUS FENOMENİ : Normal tavşanlar için zararsız olan at serumu, geniş aralarla tekrarlanarak tavşana şırınga edilirse, 3-4 üncü şırıngalardan sonra, şırınga yerinde ödem, enfiltrasyon, steril abse ve bazan gangrenle müterafik reaksiyon husule geldiğini ARTHUS ve BRETON müşahede etmişlerdir. Bu hadise Kobay ve diğer bazı hayvanlarda güçlkle husule gelmesine rağmen insanlarda muntazaman görülmektedir.

ARTHUS fenomeni enfeksiyonlardaki allerjiye müşabih vasıfta olup spesifik karakterdedir. CONNON ve MARSHALL, ARTHUS fenomeninin, husule gelmiş ve devamında mevcut hususi presipitin ile spesifik antijenin, nesic içersinde birleşmelerine atfetmektedirler.

DIENES FENOMENİ : Yukarıda da belirtildiği gibi, allerjik reaksiyonlar, derhal husule gelen veya geç husule gelen (Tüberkülin tipi) teamüller olarak iki tipe ayrılabilir. Dienes fenomeni geç husule gelen tipin oluşunu izah bakımından çok önemlidir. DIENES tüberkülozlu bir kobaya müteaddit defalar, münhal bir protein, meselâ, yumurta albumini zerk etmiş ve bu maddeye karşı, kobayı hassas hale getirmiştir. Sonra, yumurta albumini ile yaptığı cilt reaksiyonunun, PIRQUET tabiatında yani, geciken ve yavaş inkişaf eden bir tabiatta olduğunu müşahede etmiştir. 1927

Burada, muhtelif maddelerin antijeniteleri üzerine ölü tüberküloz basillerinin (muhtemelen basillerdeki bal-mumu maddesinin) tesiri ile, husule gelecek reaksiyon tipi ve derecesinin bir raddeye kadar değişerek, tüberkülin tipini kazandığı akla yakın gelmektedir. Bunda zerk edilen antijenin her hangi bir rolü yoktur.

SHWARTZMAN FENOMENİ : Bir tavşana, her hangi bir mikrop kültürünün filtratından çok az miktarı cilt içi zerk edildikten 24 saat sonra, bu filtrattan bir miktar damar içi zerk edilirse, bir kaç saat sonra, ilk şırınga yerinde hemorrajik bir lezyon husule gelir. Bu hadise tam manası ile spesifik değildir. Benzerlik gösteren antijenlerle yine aynı reaksiyon alınabilir.

Bütün bakteriler böyle hassasiyet uyarıcı değildir. SHWARTZMAN'ın tarif ve tavzif ettiği bu hadise, hassasiyetin Non-spesifik artmasına bir misal teşkil etmektedir.

Hipersansitivite ve Immünite arasındaki münasebetler ;

Bir enfeksiyonda müessir bir immünite ile beraber hususi bir hipersansitivitenin bulunması, tüberkülozda hususi bir olay olarak dikkatimizi çeker.

Tüberkülozda, ilk defa KOCH tarafından müşahade edilen tüberküline karşı inkişaf eden hassasiyet hali, o zamanlar immünitenin bir işareti gibi telakki edilmişti.

Tüberküloz basılı, bir normal ve birde tüberküline hassaslaştırılmış iki kobaya cilt altı zerk edilirse, husule gelecek hastalık bu iki kobayda aşikâr olarak farklı seyredecektir. Normal hayvanda, mutad sert nodülden sonra matçı ve nekrotik bir ülsör, daha sonra komşu lenf bezelerinde yayılış ve arkasından jeneralize tüberkülozla hayvan ölür. Hipersansitiv hayvanda ise, zerk yerinde iltihabî bir reaksiyonu husule getmekle beraber, nodül teşekkül etmez, bir iki gün içerisinde o saha nekroze olur ve nihayet yara çok yayılmadan kabuklanıp düşer, geriye kalan sahti yara çabucak iyileşir.

Diğer taraftan, tüberkülinin oldukça çok miktarı, enfeksiyon mihrakında sellüler bir reaksiyona, mihrakın çabucak genişleyip yayılmasına sebebiyet verebilir. Bundan dolayı, muayyen derecedeki bir hipersansitivite, müessir bir muafiyette esas rolü oynamaktadır. Fakat aynı zamanda şahıs için tehlikeli durumlarda bulunduğu yukarıdaki izahımızdan anlaşılmaktadır. Bir allerji ile beraber husule gelecek immünite dolayısıyla, allerjinin temin ettiği fayda nisbeti, her zaman için zararlarından fazla olacaktır.

Evvelcede işaret ettiğimiz gibi, hipersansitivitenin tezahür şekilleri muhtelif klinik belirtilerle olabilir, ve bu hal bir çok defalar, hadisenin mahiyetini sanki esasta farklı imiş gibi zannettirir. Daha yakından tetkik edildiği zaman, farkların teferruata ait oldukları anlaşılır. Farkları doğuran başlıca sebepler arasında antijenin giriş kapısı, uyarma gücü ve şok organın nev'i zikredilebilir.

Hipersansitivitenin esasta immünolojik bir hadise olduğunu bir defa daha hatırlamak yerinde olur. Burada hadise, antikor teşkilini uyarma ile antikor-antijen birleşmesini içine alan, daha geniş bir mana taşır.

Enfeksiyonlarda bu hadiseleri daha iyi ve müşahhas bir şekilde ifade etmesi bakımından Bronfenbrenner'in teşbihini buraya aynen alarak yazımıza son veriyoruz :

Bronfenbrenner enfeksiyonlardaki hipersansiviteyi yangına teşbih eder, "Hararet, alev, ışık gibi hoş belirtilerin yanında ev yamp kül olabilmektedir ; bu iki çeşit ve birbirinden çok farklı neticelerin mekanizması aynıdır."

L I T E R A T O R

- (1) Alexander — Synopsis of allergy, 2nd edition.
- (2) Boyd — Fundamentals of immunology, 2nd edition.
- (3) Jordan Bourrow — Textbook of bacteriology, 1949.
- (4) Hugo Braun — Mikrobiyoloji ve saldımlar bileseli, 1942.
- (5) Toplev and Wilson - Principles of Bacteriology and Immunits.

KAZEİN, KAZEİN HİDROLİZATI VE TRİPSİNLE HAZMEDİLMİŞ KAZEİNİN HAZIRLANMASI

Dr. Nusret H. FİŞEK

R. S. Merkez Hıfzıhaya Enstitüsü Kontrol Servisi Şefi

Vasatlara konan peptonun en mühim rolü serbest azot ve gayri uzvi azot mükreplerini azot menbaı olarak kullanamayan bakterilerin protoplazmalarını sentez etmeleri için azot menbaı olmasıdır. Kazein terkininde bulunan amino asitlerin çeşitliliği ve triptofan, prolin gibi bir çok bakteriler için çok lüzumlu olan amino asitlere yüksek nisbette malik olması sebebiile, kazeinden hazırlanan preparatlar bakterilerin üretilmesi için en iyi bir azot menbaı teşkil eder.

Bakteriyolojik vasatlarda kazein doğrudan doğruya nadir olarak kullanılır. Ekseriya asitle hidrolize edildikten veya tripsinle hazmedildikten sonra vasatlara konur. Memleketimizde piyasadan yerli kazein temin edilebilir (*). Bu kazein bir çok maksatlar için elverişlidir. Yağlardan ve diğer maddelerden tamamen temizlenmediği için bazı hususî hallerde iyi netice vermeyebilir. Bu sebeple saf kazeinin hazırlanması aşağıda bildirilmiştir.

Saf kazein hazırlanması(1) :

Saf kazein, yağı alınmış sütü izo elektrik noktada tersip ve rusubu mukattar su, alkol ve eterle yıkamak sureti ile elde edilir.

12 litrelik bir kaba 1,4 litre yağı alınmış süt konur. Mukattar su ile on litreye iblağ edilir. Üzerine yavaş yavaş pH 4,8 oluncaya kadar 0,5 N H Cl (takriben keaif asit kloridik'n % 4 mahlulu) konur ve mütemadiyen karıştırılır. Bu husus için takriben 150 cc. asit kloridik yarım saatte kullanılır. pH'nın 4,8 olduğu kazeinin büyük parçalar halinde çökmesi ile anlaşılır. Mahlul on dakika daha karıştırıldıktan sonra bir saat çökmeğe terk edilir. Bu esnada kazein tamamen dibe çöker. Üst mayı sifone edilir. Rusup mukattar su ile ve her defasında iyice çalkalanmak sureti ile 3-4 defa yıkanır. Son defa üstteki su atıldıktan sonra rusubun içindeki suyu alabilmek için rusup Buchner hususinden emme sureti ile süzülür. Akan suda klor iyonu varsa (Ag NO₃ ile bulanıklık veriyorsa) su ile yıkama tekrarlanır. Rusup 300 cc. % 95 alkolde 5 dakika çalkalanır. Bucher hunisinden süzülür. Aynı şekilde iki defa yıkanır. Sonuncu seferde mutlak alkol kullanmak şayanı tavsiyedir. Rusup üç defada her seferin-

(*) Etlik Veteriner Bakterioloji Enstitüsü Direktörü Dr. Zeki Muslu bana kazeinin Bursa İsmi tozu fabrikasından satın alınabileceğini ve bu fabrikanın saf kazeini Mürşelerinde kullandığını söylemiştir.

de 300 cc. eterle yıkanır. Oda derecesinde kurumağa terk edilir. Bu suretle elde edilen kazein kuru toz halindedir. ve kolaylıkla erir. Hazırlama esnasında kazeinin son eter yıkamasına kadar kurumasına mani olunmalıdır. Aksi halde kazein sert parçalar haline gelir ve suda kolaylıkla erimez. 1,4 litre süten ortalama 28 gram kazein elde edilir.

Kazein asit hidrolizatının hazırlanması :

Bakteriler kazeini kullanmadan evvel ekseriya amino asitlere kadar parçalanmaları lazımdır. Bu sebeple amino asitlerin bir mahlutu olan proteinlerin asit hidrolizatları bakteriler için daha kolaylıkla kullanılan bir maddedir. Bu bilhassa ekstrasellüler anzimleri ile peptonu parçalayamayarı bakteriler için varittir. Bu sebeple modern bakteriojide kazeinin asit hidrolizati bir çok vasatlarda pepton yerine geçmektedir. Bu hususta göz önünde tutulması lâzımgelen bir nokta asitle hidroliz esnasında triptofan, serin gibi bazı amino asitlerin harp olmasıdır.

Asit hidrolizat hazırlanması için 8 N H_2SO_4 veya 6 N H Cl kullanılır. Büyük ölçüde çalışıldığı zaman H Cl ile hidroliz daha ucuz olur.

H Cl ile asit hidrolizat hazırlama tekniği : 1 — Bir litrelik bir balonda 100 gram kazeini 200 gram mukattar suda süspansiyon yapınız.

2 — 400 cc. kesif HCl (takriben hacmen % 35 HCl havı) ilave ediniz ve karıştırınız.

3 — Ben maride kaynar suda kazeinin çoğu mahlule geçinceye kadar (1-2 saat) ısıtınız.

4 — Muntazaman kaynamayı temin için balona bir iki küçük antrasit parçası atınız.

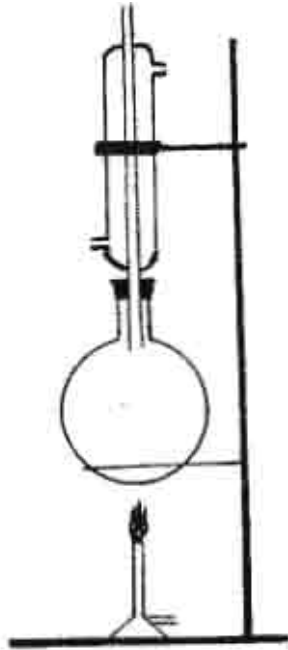
5 — 18 saat geri soğutucu altında (Şekil 1) ve mikroburner üzerinde kaynatınız. (Bir seferde yapmak şart değildir. 2 veya 3 güne taksim edilerek ceman 18 saat kaynatılabilir.

6 — 2-3 cm. civa tazyikindeki halada koyu macun kıvamında bir bakiye kalmıca kadar tebhir ediniz (Şekil 2).

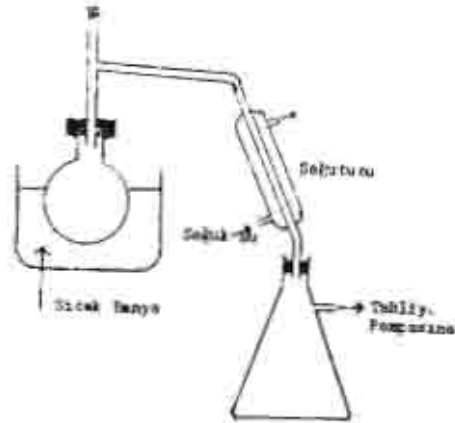
7 — Bakiyeyi 1200 cc. kaynar suda eritiniz ve bir tersip kabına alınız.

8 — Mahlulde kalan klor iyonunu tersip için 450 gram ticarî üstübeci (Bazik kurşun karbonat ve hidroksit) su ile koyu bir sübye yaparak asit hidrolizat mahlulüne yavaş yavaş ilave ediniz. Ve mahlulu bir bagetle mütemadiyen karıştırınız. (Çok köpük yaparsa köpüğü kesmek için bir iki damla kapril alkol veya oktil alkol koyunuz.) Eğer altıncı maddedeki HCl taktiri kâfi derecede yapılmamış ise bu miktar üstübec kâfi gelmez münhal kurşun iyonu tesbit edilinceye kadar üstübec ilave ediniz.

9 — Bucher hunisinde süzünüz. Rusubu atınız. Süzülen kısmı H_2S ile muamele ederek vasattaki kurşunu tersip ediniz.



Geri soğutucu



Malzeme taktir cihazı

10 — 1-2 cm. civa tazyikindeki halada 800 cc. ye kadar teksif ediniz.

11 — Amino asit miktarını tayin için azot miktarı tayin ediniz. Amino asit miktarı azot miktarının 6,25 mislidir.

Not : Bitmiş preparatta kursun bulunmamalıdır.

Taktir edilmiş HCl alıt normal yapılmak için bir miktar kesir HCl ilave edildikten sonra tekrar kullanılabilir.

H₂SO₄ usulü : 1 — Bir litrelik bir balona 100 gram kazein ve 375 cc. mukattar su koyunuz. Üzerine 300 cc. kesir asit sülfürik koyunuz ve karıştırınız. Kazeinin mühim kısmı münhal hal'e genceye kadar ben maride ısıtınız.

2 — 18 saat geri soğutucu altında kaynatınız.

3 — Soğuyunca üzerine takriben 410 gram Barium hidroksit ilave ediniz. Mahlulde eser miktarda sulfat iyonu olmak baryum iyonu bulunmamalıdır.

4 — Süzünüz ve filtratta azot miktarı tayin ediniz.

Tripsinle hazmedilmiş kazein :

Tripsin ile hazmedilmiş kazeinin bakterilerin üremesinde en iyi bir azot menbaı olduğu uzun zamandan beri bilinmektedir. Wooley (3) ün çalışmaları mutas vasatlarında

güç üreyen bazı streptokokların üremesini kolaylaştıran bir maddenin karaciğerde bulunduğunu ortaya koydu. Buna Streptococcus adını verdi. Sprince ve Wooley (4) nin müteakip çalışmaları tripsin ile hazmedilmiş kazeyi hidrolizatında bu maddenin karaciğerden beş defa fazla bulunduğunu ortaya koyması ve diğer bir çok proteynlerde mevcut olmaması kazeyi preparatının bakteriyolojideki değerini artırır. Streptococcus'un bir peptid olduğu zannedilmektedir.

Kazeyi hazım için piyasadan satın alınabilecek tripsin, pankreası gibi müstahzarlar kullanılabileceği gibi domuz veya sığır pankreası ekstraları da kullanılabilir.

Pankreas ekstresi hazırlanması : 4 kilo yeni kesilmiş sığır veya domuz pankreasının yağları ayıklanır ve makine ile kıyma yapılır. 12 kilo mukattar suda emülsiyon yapılır. 4 kilo % 95 alkol ilave edildikten sonra bir kaç gün otelize bırakılır. Bu buz dolabında 5-10 cc. Kloroform konarak uzun zaman saklanabilir.

Kazeyin tripsinle hazımı : 1 — 100 gram kazeyi 950 cc. suda suspansiyon yapılır.

2 — % 10 sodyum karbонат mahlulu ile pH 7,6-7,8 yapınız. Mutat olarak bu iş için 10 cc. mahlul kâfidir.

3 — 50 cc. kıyılmış pankreas suspansiyonu veya 2 gr. pankreatin veya 1 gram tripsin ilave ediniz. (Anzim aktivitesi düşük veya yüksek preparatlarda kâfi miktar ütrasyonla bulunabilir.)

4 — Enkübasyon esnasında bakterilerin üremesine mani olmak için 1-2 cc. kloroform koyunuz ve şifeyi çalkalayınız.

5 — İki hafta 37 derecede bırakınız. Sık sık çalkalayınız ilk günlerde pH kontrol edilmeli asitleşirse % 10 karbонат mahlulu ile pH 7,6-7,8 yapılmalıdır.

6 — Enkübasyondan sonra iki gün buz dolabında bırakılmalı ve bunu müteakip süzülmelidir.

7 — HCl in % 7 mahlulünden 100 cc. koyup bir saat yüz derecede Koch kazanında bırakınız ve müteakiben süzünüz.

8 — pH yı kalevi ile 7,4 yapınız. 1-2 cc. kloroform koyup çalkaladıktan sonra mahlul buz dolabında ilanihaye saklanabilir.

Diğer proteinlerin de — mesela sığır eti veya kalbi, kan (5) — aynı usulle hazmedilmiş şekilleri bakteriyolojide çok kullanılmaktadır. Amerikada rutin işler için 100 gram kıymaya 500 gram su konduktan sonra tripsinle hazım yapılmakta ve buna % 0,5 tuz koyarak hazırlanan vasat buyyon yerine kullanılmaktadır. Bu suretle et suyu masrafı ile buyyon yapılmakta ve pepton gibi pahalı bir madde için para sarf edilmemektedir. Kıymet itibarile bu vasat mutat peptonlu buyyonun üstündedir.

M E H E Z L E R

- (1) Carter H. K. — Biochemical Preparations Vol 1, 22, (1945).
- (2) Mueller J. H. and Miller P. A. — J. Immunology 57, 103, (1939).
- (3) Wooley D. W. — J. Exp. Med. 73, 487 (1941).
- (4) Sprince H. and Wooley, D. W. — J. A. C. S. 67, 1754, (1945).
- (5) Ozek, Ö. ve Sahin, V. — Mikrobioloji Dergisi III, 215, (1950).

KAHN TEAMÜLLERİ

Dr. Tahsin BERRİN

Eskişehir Toksikoloji Sıhhiye Binası

Kahn teamülü frengü teşhisinde mühim bir yer işgal eder. Bir çok memleketlerde bu teamül diğer teamüllerin yerini tutmuştur. Yapılmasındaki kolaylık ve alınan iyi ve tatmin edici neticeler dolayısıyla bizde de çok kullanılan bir teamüldür. Yalnız bazı ihmaller ve teknik kusurlardan dolayı türlü aksaklıklar görülmekte ve bir çok laboratuvarlar teknik sebeplerden ileri gelen bu aksaklıklarda kulanıcıları antijeni kabahatli bulmaktadırlar.

İşte her yerde ve her vakit rastlanan bu vaziyetleri düşünerek kahn teamülünü ve inceliklerini ve aynı zamanda katıitatif kahn teamülü ile cardiolipinli kahn teamülünü burada tekrar etmeyi faydalı gördük.

Kahn teamülünde lüzumlu malzeme :

A — Genel malzeme :

- 1) Kahn tüpleri için supporlar
- 2) Çalkalama makinesi (dakikada 275-285 defa sallar. Bu alet olmayan yerlerde el ile çalkalanır)
- 3) Lup veya mikroskop aynası
- 4) Lamba (gece çalışıldığı takdirde)

B — Cam malzeme :

- 1) Kahn tüpleri (boy 7.5 santim en 1 santim)
- 2) 0.025 ve 0.0125 cc. olarak dereceli hususi kahn pipetleri.
- 3) Diziyem taksimatlı 1 cc. lik pipetler
- 4) Dibi düz, kısa geniş tüp veya üseler (kahn antijeni süspanzasyonu yapmak için)

C — Diğer maddeler :

- 1) Kahn standard antijeni

a) Antijen karanlık bir yerde ve oda derecesi hararetinde saklanacaktır. Buz dolabında saklanırsa bozulur.

b) Alkolda eriyen maddeleri ihtiva etmesi dolayısıyla antijen kauçuk veya mantar tapalarla kapatılmıyacaktır. Bu işlemlerde, dolayı kapaklar ince kalay veya Vinylite ile sarılmadır.

c) Menfi teamüllerin fevkalâde berrak veya çok bulanık görülmesiyle eskimiş olduğu anlaşılan antijenlere bağlı değişiklikler görüldüğü takdirde antijen yeniden titre edilmelidir.

2) Tuzlu su :

a) 9 gram kuru bilmimya saf klor sodyum tartılarak bir litre suda eritilir.

b) Tuz, taze mayı mukattarda tamamıyla eriyinceye kadar çalkalanarak eridikten sonra süzgeç kâğıdından geçirilerek kapalı şişelerde muhafaza edilir.

Serumların hazırlanması :

1 — Kan santrifüje edilerek serum ayrılır. Bir tüpet üç veya dörtadarak bir tüpe alınır.

2 — Serumlar Bain Marie de 56° de 30 dakika ısıtılır (inaktive). Kullanmadan önce de 10 dakika oda hararetinde bırakılır. Eğer aynı serumun tekrar muayenesi icap ettiği ve ilk muayeneden 24 saat geçtiği takdirde 10 dakika ve daha uzun bir zaman geçmiş ise 15 dakika yeniden ısıtılır.

3 — İstima esnasında serumda gözle görülebilen parçalar teşekkül ettiği takdirde yeniden santrifüje etmek lazımdır.

Serumla standard kahn teamülü (kalitatif)

1 — Kahn teamülü aslında üç tüple yapılır. Ancak uzun tecrübelerimize dayanarak birinci (0,05 tüpü) tüp kaldırılmı ve teamül iki tüple yani ikinci (0,025) ve üçüncü (0,0125) tüple yapılmaktadır. İki tara delikli kahn süpürörlerine her bir serum için arka arkaya gelmek üzere ikişer tüp girilir. Müsbet, menfi ve serum fizyolojik sahit tüpleri de teamülün sonuna ilâve edilir.

2 — Standard kahn antijeni süspansiyonu hazırlanması :

a) Antijen ütresine göre süspansiyon yapılacak tüplerden birine tuzlu su konur.

Not :

Antijen şişesi üzerinde yazılı tüpe bir santimetre nokta antijen ilâve edilerek tuzlu su miktarını göstermektedir. Umumiyetle 1 cc. antijen üç tüple çalışıldığı takdirde 20 ve birde olduğu gibi 2 tüple çalıştırı 90 teamül kafi görülmektedir. Bir defa da 1 cc. den az ve 2 cc. den fazla antijen sulandırılmamalıdır.

b) Diğer bir kahn antijeni sulandırma tüpüne de lüzumlu miktar antijen konur.

c) Tuzlu su antijene dökülür. Böylece durmadan 12 defa bir bane aktarma edilerek antijen süspansiyonu hazırlanır.

d) Antijen süspansiyonu 10 dakika beklettikten sonra kullanılır. 30 dakikadan sonra kullanılmaz.

3 — Kullanılmadan evvel içindeki muallak parçaların iyice karışması için tüpün ağzı baş parmakla kapatılarak hafifçe çalklanır.

4 — Birinci sıra tüplerin dibine 0,025 taksimatlı pipetle birer çizgi ve ikinci sıra tüplerin dibine de 0,0125 taksimatlı pipetle birer çizgi antijen konur.

5 — Üzerine serumlardan 0,15 cc. ilâve edilir.

Not :

Bir süpporadaki serumların teminâtünü ikmal etmeden ikinci bir süppora antijen ve serum koyarak teminât yapılmamalıdır.

6 — Her süpporun taksimi bittikten sonra 10 saniye el ile çalkalanır ve 3-7 dakika oda hararetinde bekletilir.

7 — Sallama aletinde 3 dakika çalkalanır.

8 — Çalkalamayı müteakip bütün tüplere yarımşar cc. tuzlu su ilâve edilir.

Not :

Bir süppora iudir su ilâve edildikten sonra neticeler okunur. Onları sonra diğer süpporalara sıra ile tuzlu su konularak bu şekilde «ümümüze» devanı edilir.

9 — El ile bir iki defa sallanarak neticeler okunur ve kayıt edilir. 15 dakika sonra ikinci bir defa okumak uygundur.

Standard Kahn teminâtünün cetvel halinde gösterilişi

	Tüp I	Tüp II
Serum : Antijen süspaniyonu nisbeti	$\frac{6}{1}$	$\frac{12}{1}$
Antijen süspaniyon, cc.	0,025	0,0125
Serum, cc.	0,15	0,15
El ile 10 saniye çalkalama		
3-7 dakika bekletme		
Alette 3 dakika çalkalama		
Tuzlu su	0,5	0,5
El ile çalkalayarak okuma		

Neticelerin okunması :

Gündüz pencereden gelen ziya ile okuma usulü :

1 — Okuyucu ışığı doğrudan doğruya ve bir pencereden alacaktır.

2 — Pencerenin üst ve alt kısımlarını örtetek ışık yalnız ortadan ve dar bir kısımdan alınacaktır.

3 — Odada mevcut diğer ışık menbaları mümkün mertebe azaltılacaktır.

4 — Tüpler eğri bir vaziyette tutularak okunacaktır.

5 — Laboratuvarlarımızda teamüller gözle ve lupla okunmakta ve neticeler kayıt edilmektedir.

Mikroskop aynasıyla okuma usulü (tavsiye edilen metod)

1 — Mikroskop aynası konkav tarafı yukarı gelmek üzere masaya yerleştirilir.

2 — Gölgesi aynanın içine gelmemek üzere aynanın üst tarafına bir lamba yerleştirilir (gündüz ampulü veya fluoressan tüp)

3 — Tüpler aynanın 3-4 santimetre üzerinde eğri bir vaziyette tutularak okunur ve neticeler kayıt edilir.

Neticelerin tefsiri

4 + : Berrak bir vasatta büyük muallak flokonlar.

3 + : Berrak veya hafif bulanık bir mayi içinde orta büyüklükte flokonlar.

2 + : Az çok bulanık bir mayide kolaylıkla görülebilen ince flokonlar.

1 + : Bulanık mayide görülebilen ince flokonlar.

— : Bulanık mayide zorlukla tefrik edilebilen çok ince flokonlar.

— : Bulanık mayide hiç flokon görülmez.

Neticelerin raporlanması

1 — Neticeler müsbet, şüpheli ve menfi olmak üzere aşağıdaki tabloda gösterildiği şekilde raporlanır.

2 — Son tüpte en kuvvetli flokulasyon olan 5'lerde aşağıdaki sema kullanılır.

İki defa okunmada

4 tüpteki (+) yekûnu

14 — 16

10 — 13

6 — 9

3 — 5

2 —

1 veya —

Rapor neticesi

4 + müsbet

3 + "

2 + "

1 + şüpheli

— "

Menfi

NOT : +; menfi addedilir.

Standard kahn teamülünde kontrol sistemi.

1 — Her antiijen süspansiyonu ile müsbet, menfi serumlarla ve tuzlu su kontrolleri yapılır.

2 — Eğer bu kontroller ile elde edilen neticeler uygun değil ise yani müsbet serum müsbet, menfi serum ile serum fizyolojik menfi teamül vermedikleri takdirde hasta serumlarından alınan neticelerin bildirilmesi doğru değildir. Menfi serum ve tuzlu su ile menfi ve müsbet serumla müsbet netice alınmaması sebepleri şunlar olabilir :

1) Tuzlu suyun uygun bir şekilde hazırlanmaması. 2) antijenin iyi olmaması, 3) iyi ve titresine göre hazırlanmamış antijen süspansiyonu 4) 30 dakika geçmiş antijen süspansiyonunun kullanılması. Her teamülde kontrol tüpleri kullanılacaktır.

Serum ile kantitatif Kahn teamülü

1 — Aşağıdaki şekilde 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64 veya daha yüksek nisbetlerde serum dilüsyonları hazırlanır :

- a) 6 veya daha fazla tüpün her birine tuzlu sudan 0,5 cc. konur.
- b) Birinci tübe ısınmış serumdan 0,5 cc. ilave edilerek karıştırılır.
- c) Birinci tüpten 0,5 cc. alınarak ikinci tüpe aktarılır ve karıştırılarak sıra ile bu şekilde dilüsyonlar hazırlanır. Pipet son tüpte bırakılır.

NOT : Serum dilüsyonları hazırlanır hazırlanmaz teamül yapılır. Bekletilmez.

2 — Usulü gibi Kahn antijeni süspansiyonu hazırlanır.

3 — Süspansiyon 10 dakika laboratuvar hararetinde bekletildikten sonra, (30 dakikadan fazla bekleyenler kullanılmaz) tüpün ağzı baş parmak ucu ile kapatılarak bir kaç defa çalkalanarak homojen bir süspansiyon hazırlanır.

4 — Numaralanmış 6 veya daha ziyade Kahn tüpünün dibine pipetle 0,01 cc. antijen süspansiyonu konur.

5 — 6 No : lu tüpe 1/64 nisbetinde sulandırılmış serumdan 0,15 cc. konur.

6 — 5 No : lu tüpe 1/32 serum dilüsyondan 0,15 cc. konur.

7 — Böylece dilution nisbetleri azaltmak üzere 4-3-2-1 No : lu tüplere 0,15 cc. takabül ettiği dilutionlardan konur.

8 — 10 saniye süppor el ile sallanarak 3-7 dakika bırakılır.

9 — 3 dakika çalkalama aletinde sallandıktan sonra bütün tüplere 0,5 cc. tuzlu su ilâve edilir.

NOT : Bir selipadaki teamüllerin okunması bitmeden önce selipodoma tuzlu su konulmamalıdır.

10 — Bir kaç saniye sallayarak hemen okunur.

11 — Titration, en yüksek miktarı işaret edilmek üzere (+ + + + + + + + + +) not edilir.

12 — Kantitatif titresi $S=4 D$ formülünü kullanarak tamamlanır. (S, Kahn ünitelerine göre serumun kudretini D ise teamülde en yüksek dilution'u göstermektedir.

Misaller :

a) Teamülde en yüksek dilution nisbeti 1/64 ise $S = 4 \times 64$ dilution veya 256 Kahn ünitesidir.

b) Eğer en yüksek dilution nisbeti 1/16 gösteriyorsa $S = 4 \times 16 = 64$ Kahn ünitesidir.

13 — Doğrudan doğruya serum muayenesinde 3 +, 2 +, 1 + müsbet netice verdiği halde kantitatif olarak menfi netice verenlerde kantitatif neticeler 3 ünite, 2 ünite, 1 ünite olarak bildirilir.

14 — Dr. Kahn, kalitatif olarak 4 + ve 3 + netice veren kanlarda kantitatif testin yapılmasını tavsiye etmektedir.

Mayi dimağı şevki ile Standard (Kalitatif) Kahn teamülü

Meşbu amonyum sulfat mahlulünün hazırlanması :

1 — 3-5 litrelik temiz bir Pyrex şişesine 500 gram (miyarlarda kullanılan evsaf-
ta) amonyum sulfat ve üzerine 500 cc. iki defa distille edilmiş su konur.

2 — Solusiyon berrak oluncaya kadar kaynatılır

3 — Solusiyon oda hararetine terk edilerek soğutulur. Flitre kağıdından süzülerek cam kapaklı şişelerde oda hararetinde saklanır.

Her mayi dimağı şevkide, konsantrè globulin solusyonu hazırlanması :

1 — Hücre kırıntılarından ve parçacıklardan tecrit edilmek için bütün mayi dimağı şevkiler santrifüje edilerek tüplere dekante edilir.

2 — Bir Kahn tüpüne 1,5 cc. mayi dimağı şevki konur. Üzerine 1,5 cc. meşbu amonyum sulfat mahlulü ilâve edilir.

3 — Lastik ekliven giyilerek baş parmakla tüpün ağzını kapuyarak muhtevasının iyice karışmasını temin için tüp şiddetle çalkalanır.

4 — Sonra globülinin çökmesine mani olmak gayesiyle ben Mari de 56° de 15 dakika tutulur.

5 — Ben Mariden çıkarılarak dakikada 2000 tur yapmak üzere 15 dakika santrifüje edilir. (Globulin çöküntüsü tüpün dibinde kütle halinde toplanmıştır.)

6 — Üstteki su dekante edilir. Sonra tüp ters çevrilerek ağzı bir süzgeç kağıdı üzerinde 10 dakika bırakılarak drene edilir. Aynı zamanda bir filtre kağıdı parçasıyla tüp içinde kalan su damlaları çekilir.

7 — Santrifüje edilmiş globulin presipitesine, tüpün ağzına yapışmış amonyum sulfat'ı aşağı sürüklemesine mani olmak üzere pipeti tüpün dibine değdirerek 0,5 cc. tuzlu su ilâve edilir.

8 — Tüpün dip kısmına hafif parmak darbeleeri vurarak globulin yeniden eritilir.

NOT : 0,15 tuzlu su ile globulin tamamıyla erimese bile daha 0,05 tuzlu su ilâve ederek bafifce çökdürülür. Şayet yine erimez yâni 0,05 daha tuzlu su konur. Bununla beraber bazı nadir vak'alarda globulin erimese. Bu vaziyette berrak globulin solusyonu erimeyen kısımdan santrifüje ile ayrılır. Santrifüj neticesinde de tamamıyla berrak bir mayi elde edilemediği taktirde bu maddöta pek az miktarda (traces) talk veya Kaolin katarak yeniden santrifüje edilir. Üzerindeki berrak mayi (globulin solusyonu) ayrılarak antijen süspansiyonu ile teamül için mühteyya bir hale gelir.

Globulin Konsantre M. D. Ş. ile kalitatif Kahn teamülü :

1 — Bir süppora her konsantre mayı için bir kahn tüpü ve aynı zamanda müsbet, menfi ve tuzlu su kontrol tüpleri dizilerek tüpler numaralanır.

2 — Yukarıda bildirildiği şekilde kahn antijeni süspansiyonu hazırlanır.

3 — Baş parmakla tüpün ağzı kapatılarak homojen bir süspansiyon elde etmek üzere hafifce çalkalanır.

4 — Her tüpün dibine hazırlanmış kahn antijeninden 0,01 cc. konur.

5 — Her tüpe tekabül ettiği globulin konsantre edilmiş M. D. Ş. den 0,15 ilave edilir.

NOT : Bir sehpadaki taamüller ikmal edilmeden öteki sehpaye geçilmemelidir.

6 — Bütün tüpleri mayı dimağı konsantreleri ve antijen ilave edildikten sonra karışmayı temin için on saniye el ile çalkalanır.

7 — Süpporlar çalkalanma aletince dört dakika sızıtılır.

8 — Sonra her tüpe 0,5 cc. tuzlu su ilave edilir.

NOT : Bir sehpadaki taamüllerin okunması bittikten sonra ikinci sehpanın sulandırılır.

9 — Suları katılaşmadan sonra sehpa el ile bir kaç defa çalkalanarak her tüp bir mikroskop aynağı üzerine tekdüze okunur.

10 — Neticeler aşağıdaki tabloya göre bildirilir :

<u>O K U M A</u>	<u>NETICE (Rapor)</u>
4 +	Müsbet (4 +)
3 +	.. (3 +)
2 +	.. (2 +)
1 +	Şüpheli (1 +)
=	Menfi
—	Menfi

Teamülün hülâsası :

1 — Antijen süspansiyonu cc.	0,01
2 — Glob. Kons. M. D. Ş. cc.	0,15
3 — 10 saniye el ile sallama	
4 — 4 dakika çalkalama aletinde	
5 — Tuzlu su	0,5
6 — Hemen okuma	

Mayı dımağı şevki ile kantitatif kahn teamülü :

Bu teamül standard teamülde müsbet çıkan mayilerde yapılır.

1 — Aşağıdaki tabloda gösterildiği şekilde M. D. Ş. dilution'ları hazırlanır.

Tüp	M. D.Ş. miktarı	Tuzlu su miktarı	Dilution miktarı
cc	cc		
1.....	Kantitatif derece.		1 : 10 (*)
2.....	0,2	0,1	1 : 15
3.....	0,2	0,2	1 : 20
4.....	0,1	0,2	1 : 30
5.....	0,1	0,3	1 : 40
6.....	0,1	0,4	1 : 50

(*) Standard teamül 1 : 10 olarak kabul edilir.

2 — Standard kahn antijeni hazırlanır ve tüpün ağız bası parmakla kapatılarak hafifce sallanır.

3 — Tüplerin dibine 0,01 antijen süspansiyonundan konur. Her dilution için bir tüp hesap edilir.

4 — Üzerlerine en yüksek dilution'dan başlanarak üzere muhtelif nisbetlerde indirilmiş M. D. Ş. den 0,15 cc. ilâve edilir.

5 — El ile on saniye çalkaladıktan sonra 4 dakika aletle çalkalanır.

6 — Sonra tüplerin her birine 0,5 cc. tuzlu su ilâve edilerek derhal okunur.

7 — 4 +, 3 +, 2 = netice veren en yüksek dilution nisbeti not edilir.

8 — Bu nisbeti 4 ile çarparak kahn ünitesi tayin edilir. Meselâ 1 : 10 dilusiyonda müsbet netice veren M.D.Ş. nin kahn ünitesi $4 \times 10 = 40$, 1 : 40 nisbetinde müsbet netice veren ise $4 \times 40 = 160$ kahn ünitesidir.

9 — Dilutionlarda menfi netice veren M. D. Ş. ile zeyiden su şekilde bir teamül yapılmalıdır :

a) M. D. Ş. nin globulin konsantrasi yukarıdaki tarif üzere hazırlanır.

b) Globulin solution'u ile 1 : 5 nisbetinde bir mahfûl hazırlanır.

c) Bir tüp içinde evvelce bildirildiği şekilde teamül yapılır.

d) Eğer 1 : 5 nisbetindeki teamül müsbet netice verirse kantitatif ünitesi 20 kahn ünitesidir. Şayet menfi netice verirse standard reaksiyonda elde edilen titre kabul edilir.

Serum ve M. D. şevkide standard ve kantitatif kahn teamülü hakkındaki bilgilerden sonra cardiolipin antijeni ile standard ve mikroflokulasyon kahn teamüllerini de yazmayı uygun bulduk.

Cardiolipin antijeni :

1 — Kahn teamülü için kullanılan cardiolipin antijeni, % 0,1 cardiolipin, % 1 purifiye lecithin ve % 0,025 alkol absolude eritilmiş kolestrinden ibarettir.

Cardiolipin antijeni ile serumlarda standard kahn teamülü :

NOT : Bu teamül standard kahn antijeni ile muvazi yapılmalıdır.

1 — Her serum için 3 tüp dizilir ve serumların sırasına göre numara verilir.

2 — Cardiolipin antijeni, standard antijeni gibi hazırlanır. 10 dakika beklettikten sonra kullanılır. Yarı saat sonra kullanılmaz.

3 — Hususî kahn pipetleriyle birinci sıra tüplerin dibine 0,05, ikinci sıra tüplere 0,025 ve üçüncü sıra tüplere de 0,0125 cc. antijen konur.

4 — Her serumdan tekabül ettiği ve numara ile gösterilen üç tüpün her birine 0,15 serum ilâve edilir.

5 — Serum ve antijenin karışması için 10 saniye el ile çalkalandıktan sonra 3-7 dakika laboratuvar hararetinde bekletilerek 3 dakika çalkalama aletinde sallanır.

6 — % 1,2 tuzlu sudan birinci tüplere 0,3 cc., ikinci ve üçüncü tüplere 0,1 cc. ilâve edilir. (Standard kahn teamülünden bu bakımdan fark göstermektedir).

7 — Tuzlu su ilâve edilir edilmez süppor el ile hafifçe çalkalanarak hemen okunur.

NOT : Okuma standard usuldekinin aynidir. Yalnız bu usulde her tüp ancak bir defa okunur.

8 — Neticeler aşağıdaki cetvelde gösterildiği şekilde hesap edilerek vasatısı alınır.

Cardiolipin antijeni ile kahn teamülü okunması :

Çc tüpün (+) yekünü	Netice (Rapor)
11 — 12	4 + müsbet
8 — 10	3 + "
5 — 7	2 + "
3 — 4	1 + Şüpheli
2 — 0	+ Menfi
1 — 0	— Menfi

Cardiolipin antijeni ile microflocculation kahn teamülü

1 — Standard cardiolipinli kahn teamülünde olduğu gibi antijen hazırlanır.

2 — Bir cam üzerindeki parafin halkalarından birine 0,05 cc. 56 derecede 30 dakika ısıtılmış serumlardan bir damla konur.

3 — Serum üzerine cam şırıngaya çekilmiş antijenden 15 u0: lu bir iğne ile (cc. 60 damla) bir damla ilâve edilir.

4 — Camlar içindeki mayı dönercek şekilde dakikada 100-150 devir yapmak üzere 4 dakika çalkalanır.

5 — Neticeler 50 defa büyüten bir mikroskopla veya kuvvetli bir lupla aşağıdaki şekilde okunur.

Menî : Homojen olarak dağılmış gayet ufak parçacıklar.

= Şüp : Kalabalık küçük kümeler

+ .. Daha az kalabalık ve biraz daha büyük parçacıklar.

++ Müsbet : Berrak bir sahada daha büyük parçacıklar.

+++ .. : Berrak bir sahaya dağılmış oldukça büyük flokonlar

++++ .. : Tamamiyle berrak bir sahada büyük flokonlar.

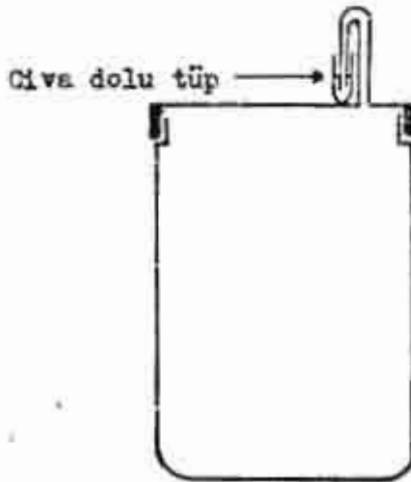
ANAEROPLARIN ÜRETİLMESİ İÇİN KROM-KARBONAT KAVANOZU USULU [*]

Dr. Nusret H. FİŞEK
Enstitü Kontrol Servisi Şefi

Anaeroplarn üretilmesi için bir çok usuller tavsiye edilmiştir. Bunların bir kısmı pahalı ve bulunması güç aletlere ihtiyaç hissettirmektedir. Bir kısmı ise iyi netice vermemektedir. İyi netice alınmamasının sebebi bir çok hallerde kapta CO₂ kesafetinin kâfi seviyede olmamasıdır. Meselâ pirogallik asit metodu beher litre kap hacmi için 10 gr. pirogallik asit ve 100 cc. % 10 sut kostik mahlulü- çok tavsiye edilmiş bir usul olmakla beraber. Sut kostiğin vasattaki CO₂ yi de mas etmesi sebebi ile iyi netice vermez. Valley ve Rettger (1) bir çok bakterilerin üremeye başlaması için muhitte cüzide olsa CO₂ ye muhtaç olduklarını göstermiştir.

Bu yazıda bahsedeceğimiz usul Mueller ve Miller'in (2) tadil ettiği Rosenthal'in metodudur. Bu usul hem yapılması kolay ve hemde muntazam olarak iyi netice vermesi bakımından anaerop çalışmaları için diğer usullere müreccabtır.

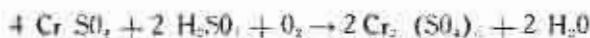
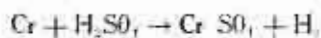
Alet : Basit bir şekerci kavanozudur. Kapağa açılan deliğe bir boru takılmış ve borunun ucu içinde civa olan bir tüpe batırılmıştır. En mühim nokta kapağın gaz kaçırmamasıdır. Şayet ufak bir sızıntı olsa sulp vasatlarında saht kültürlerinin üremesi güçleşir.



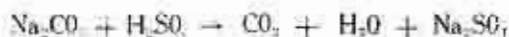
**Anaeroplarn için Krom - Karbonat
Kavanozu**

(*) This paper is a presentation of Mueller and Miller's work (2)

Aletin kullanılması : Aletin içine kabın beher litresi için 1,5 gr. toz halinde madeni krom ve 0,5 gr. sodyum karbonat konur. Tüpler ve petri kovaları kondüksiyon sonra kavanoza kabın beher litresi için hacmen % 15 sülfirik asit mahlulünden 15 cc. ilâve edilir ve derhal kapak kapanır. Krom ve Asit sülfirik aşağıdaki muadeleler gereğince H çıkarır ve Oksijeni masseder.



Asit muvacehesinde de karbonat üreme için lüzumlu CO_2 yi verir.



NOT : Ufak sızmalar sebebi ile üremede aksaklık olursa krom ve sülfirik asit miktarı artırılmalıdır.

Mehezler

- (1) Valley G. and Rettger, L. F. — J. Bacı 14, 101, (1927)
- (2) Mueller, H. J. and Mueller, P. A. — J. Bacı. 41, 301, (1941)

YENİ BİR EZME ALETİ

Dr. Nusret H. FİŞEK

H. Z. Merkez Defterhane Kurumları Kontrol Servisi Şefi

Bakterilerin parçalanması, ucucuların ince emülsiyon haline getirilmesi laboratuvar çalışmalarında mühim bir teknik mesele teşkil eder. Bu bilhassa çiçek ve kuduz aşısı gibi ezilerek ince emülsiyon haline getirilmesi icap eden aşılarda —büyük miktarda çalışıldığı için— daha büyük bir önem kazanır. Refik Saydam Enstitüsünün çiçek aşı servisi dünyanın en çok iyi istihsal eden laboratuvarlarından biridir. İstihsal hakkında bir fikir vermek üzere ikinci dünya harbi esnasında Türkiye'de çıkan çiçek salgını esnasında istihsal edilen aşı miktarı aşağıda gösterilmiştir.

1940	32,7 gr.	4.325.675 kişilik
1941	24,7 "	4.220.475 "
1942	14,4 "	12.607.230 "
1943	101,2 "	21.787.875 "
1944	37,3 "	15.834.080 "
1945	40,4 "	16.314.419 "

1943 yılına kadar çiçek aşı servisinde tıvâletli ucucu fırınları tarafından yapılmış ezme aletleri kullanılmaktaydı. Bu aletlerle ham lenün öcete biri ezilemeyerek atılıyordu ve ezilen kısım içinde de büyük parçalar kalıyordu. Bunun sebeplerinden biri Türkiye'de dana deri hasırının sert olmasıdır. Aşırı dahi iyi ezerek maddemizi arttırmak maksadı ile yeni bir ezme aleti yapmak için hasırın çalışmaları sonunda 1944 yılında şekilde örülen alet yapıldı.

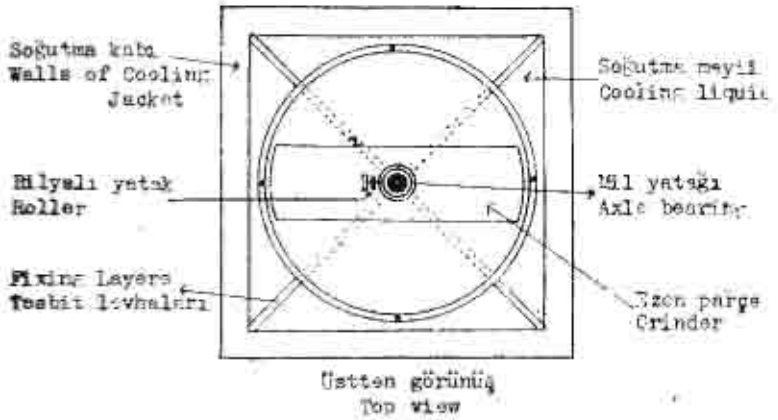
Alet başlıca altı kısımdan teşekkül eder.

Soğutma kabı : Ezme aletinin içine oturdığı bir kabın sızdırmaları hararet intişarına mani olmak için tecrit edilmiştir. İçine soğutucu mayı (maddet olarak su-buz) koymakta ve bu suretle ezme esnasında hararetin düşük kalmasını temin edilmektedir. Dondurulmuş parçaların ezilmesi istenirse kabın diğer soğutucu mayiler kullanılabilir.

Ezme kabı : Bir çanak ve bir kapaktan mütecekkeldir. Kapak çanağa vida ile tesbit edilmektedir ve kapağın ortasında ezme kitlemin önünün geçmesi için bir yatak mevcuttur. Kabın dibinde cam levha varidiki bu suretle madenin aşınması ve ezilen madde içine maden tozlarının karışmasını manî olmaktadır. Kap-kapağın üzerindeki delikler vasıtası ile alet çalışırken içine kaba ezilmeden bir huni ile konabileceği gibi ezildikten sonra da bir jupelle alınabilir. Bu suretle aseptik çalışmaya gayet kolaylaşmaktadır.

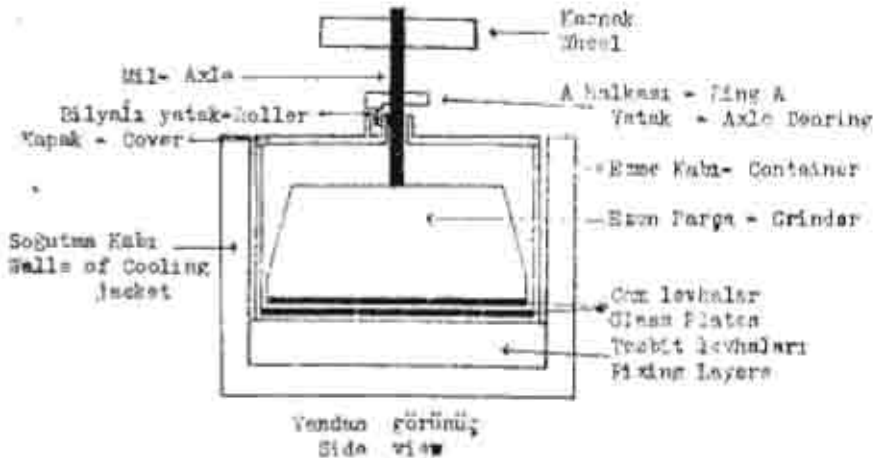
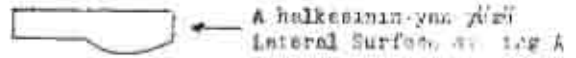
Ezen parça : Piring bir kiledir. Ve bizim aletimizde 8 kilogramdır. Alt yüzünde cam levha vardır. Bu suretle ezilerek madde iki cam safiha arasında ezilmektedir.

A halkası (şekle bakınız) : Metin işlenişinde ve roundmanında en mühim olan kısım A halkasıdır. Halka ezme parçası miline tesbit edilmiştir. Bu halkanın alt yüzünün bir kısmı yüksek ve bir kısmı alçaktır. Ve ezme kabı kapağındaki mil yatağına tesbit edilen bir bilyalı yatak üzerine temas etmektedir. Bu sayede mil dönerken ezme kitle-muntazam fasılalarla yükselmekte ve iki cam levha arasına ezilmemiş parçaları girmesini kolaylaştırmaktadır.



Kasnak : Ezme parçası miline tesbit edilmiştir.

Motor : Motor bir kayış vasıtası ile irtibatla bulunduğu kasnağı ve onun vasıtası ile ezme kitleyi döndürür. Ezme kitle dakikada ortalama 30 devir yapmaktadır.



Aletin sterilize edilmesi : Ezen parça kap içine konur ve kapak kapatılır. Alet bu şekilde sterilize edilir.

Netice : Bu alet altı senedenberi çiçek aşılmasında kullanılmaktadır. Aşımın % 95 ini gayet ince parça halinde ezmektedir. Altı yıllık istihsal 183 kilogramdır. Bu aletle eski aletlere nazaran 52 kilogram ham mayanın aşırı alınması mümkün kılınmıştır ki bir hayvandan vasatı 200 gram maya alındığına ve bir dananın vasatı fiyatı 100 lira olduğuna göre altı senede 26,000 lira tasarrufuna sebep olmuştur.

Teşekkür : Bu alet Merkez Hifzısıha Enstitüsü atelyesinde yapılmıştır. Atelye şefi Bay Herbert Kutere bu aletin yapılması için yaptığı yardımdan dolayı teşekkür ederim.

A NEW TYPE GRINDING APPARATUS

Small-pox Vaccine Laboratory of Central Institute of Hygiene is one of the world's greatest production centers. Its output in six years period (1940-1943) is 75,000,000 doses.

The amount of crude lymph introduced in finished vaccine has been two thirds of the lymph which is ground in usual grinding machines; therefore, it has been started to work to build a better machine in our laboratory. At the end of different attempts, a new apparatus has been designed (see figure in Turkish text) and we started to use it in production in 1944.

Apparatus has six different parts.

Cooling jacket: Its walls are insulated and it contains cooling liquid (usually ice and water). So, temperature is kept low during process.

Container and its cover: They are metal. Cover of container is screwed on container. There is axle bearing in the middle of cover. There are two holes on the cover which permit to put material in and withdraw ground stuff out.

Grinder: It is a chromium plated brass mass. Its weight, in our apparatus, is 8 kilograms. Lower surface of it has a glass plate; so, material is ground between two glass plates.

Ring "A": This is the most important part of apparatus. It is fixed on the axle. Half of the lower surface of this is higher than the other half (see figure). This ring run over a roller, whose axle is fixed on the outside of axle bearing, while axle is turning. So, grinder goes up and down and big pieces enter between two glass plates easily.

Wheel: It is fixed on the axle.

Motor: An electrical motor is connected to wheel with a belt. Wheel turns 30 times in a minute.

Sterilization of apparatus: Containers, grinder, axle, and cover are sterilized together.

Result:

This apparatus has been using in our laboratory for six years. 95 per cent of crude lymph has been introduced to the finished vaccine. Since the output of our laboratory in the last six years is 183 kilograms. It means that 32 kilograms of lymph has been saved during this time. Average yield per half is 200 grams in our laboratory; so, 26,000 T.L. has been saved in six years using this apparatus.

Acknowledgment:

This apparatus was made in the workshop of Central Institute of Hygiene. I thank Mr. Herbert Kuter, head of workshop, for his help.

GONOKOK VE MENENGOKOKLARIN NIŞASTALI AGAR VASATI İLE TECRİT VE TEŞHİSİ

Dr. Nusret H. VIŞEK
Enstitü Kontrol Servisi Şefi

Hastalardan alınan marazi nümunelerin ve taze tecrit edilen gonokok ve menengokokların üretilmesi için kompleks vasatlar lüzumu uzun zamanlardan beri kabul ve tatbik edilen bir husustur. Mueller ve Hinton (1) hastalardan alınan nümunelerde gonokok ve menengokokların aşağıda hazırlanması yazılmış olan nişastalı agar vasatında kolaylıkla ürediğini göstermişlerdir. Ley ve Mueller (2) in müteakip çalışmaları adı sulp vasatlarda gonokok ve menengokokların ürememesine agarda bulunan ve muhtemelen bir yağ asidi olan bir maddenin mevcudiyetinin sebep teşkil ettiğini ve nişastanın bu maddenin tesirini bertaraf ettiğini göstermiştir.

Nişastalı agar vasatının hususiyeti bu vasatta menengokok ve gonokokların sadece kolay üremeleri ve büyük koloni yapımları değil aynı zamanda hazırlanmasını kolay olmasıdır.

Nişastalı agar vasatının hazırlanması (1) :

1. 1,7 gram agarı 30 cc. mukattar suda eritiniz.

2. Agar eridikten sonra içine aşağıdaki maddeleri koyunuz :

30 cc. çift et suyu (*) : 1 kilo kıymayı 1 litre su konarak hazırlanmış

10 cc. Nişasta mahlülü : 1,5 gram nişasta 10 cc. soğuk suda emülsiyon yapıp 90 cc. kaynar suya karıştırılarak hazırlanır.

1,75 gram. Kazeinin asit hidrolizatı(**)

3. Vasatın pH sı 7,6 yapınız.

4. Vasat derhal kullanılacaksa sterilizasyona lüzum yoktur. Doğrudan petri kütularına dökülmelidir. Saklamak için vasat yapılacaksa hazırlanan vasat tüplede taktim edilir ve 115 derecede 10 dakika sterilize edilir. Sterilizasyon zamanı uzar, derece 115 i geçmez veya otoklavın 115 dereceye çıkması uzun sürecek vasat bozulur.

Plakların ekilmesi ve ekübasyonu :

Akıntı yapan insanlarda marazi maddeler eküvyonla alınmalı ve eküvyon kurumadan plaklara ekilmelidir. Eküvyonun kurumaması için taze hazırlanmış (en fazla bir haftalık), steril % 2 Proteose peptone No. 3 ve % 0,5 tuz mahlülünden 1-0,5 cc. eküvyon lüpünü dibine koyması yeterli olacaktır. Diğer insanlarda numune imatat usullere göre alınır. Ekmede tek koloni düşürecek şekilde hareket edilmelidir.

(*) Bir çok yalınca memleketlerde et suyu -eğer kalitesiyle hazırlanmaktadır. Diğer kelli olur etini marazın bakteriolojik inmesi için daha ayrıntılı ve leim de daha sonlanır.

(**) B. S. Merkez Halk Sağlığı Müdürlüğüne Dr. İhsan Oktay tarafından yapılan çalışmalarıyla memleketimizde piyasadan temin olan kazein hidrolizatı yerine pepton da kullanılabilirliği gösterilmiştir (4). Kazeinin asit hidrolizatı emülsiyon firmalar tarafından değişik isimler altında imal edilmektedir. Mucosa Enzyming acid Diğeri bulunabilir hazırlanması results da kullanılabilir.

Gonokok ve menengokokların üretmesi için —hıllıssa tecrii yapıldığı zaman— CO₂ miktarının önemi çok büyüktür. Bu husus için havası tahliye edilmiş kaplara % 10 CO₂ vermek için hususî aletler yapılmıştır. Bir çok laboratuvarlarda tesisi güç olan bu tesiat yerine basit bir kap kullanılabilir.

Mumlu CO₂ kabı : Petri kutularını alacak büyüklükte bir teneke kutuya petri kutuları konur. Üzerlerine bir mum konur ve yakılır. Kutunun kapağı kapatılır. İçerideki oksijen sızdı oluncaya kadar mum yanar ve sonunda kondifiginden söner. Bu suretle atmosferde istenen CO₂ kesafetide temin edilmiş olur. Gonokok ve menengokokların üretilmesi için kullanılan bu mumlu CO₂ kabı pnömokok ve Bang basilli gibi tecriileri sırasında yüksek CO₂ kesafeti isteyen bakteriler için de muvaffakiyetle kullanılabilir.

Gonokok ve Menengokok kolonilerinin tefriki :

24-48 saat 35-36 derecede üretildikten sonra koloniler tetkik edilir. Menengokok için 24 saat inkübasyon kâfidir. Bu vasatta gonokok ve menengokok kolonileri mutâk olarak 2-3 mm. katrunda ve normal evsafıdır.

Mevcut koloniler arasından gonokok ve menengokok kolonilerini ayırmak için oksidaz teamülü kullanmak tecrii için fevkalade kolaylaştırır. Filhakika Neiseria'ların kültürlerinde oksidaz teşekkül eder. Ve bu azim Para Aminodimethylamine monohydrochloride'i okside ederek (penbeden kahve rengine kadar değişen bir renk hasil olur.

Oksidaz testinin icrası : Paraaminodimethylamine'in mukattar suda % 1 mah-lulu hazırlanır. Bu mah-lul her gün taze hazırlanmalıdır. Cilde dokunmamasına dikkat etmelidir, çünkü cilde hassasiyet tesbit eder (5). Petri kutusu masa üstüne mail olarak konur. Jeloz sırtına petri kutusunun yüksek tarafından bir iki damla miyar damlatılır. Damlalar aşağı kenara doğru akarlar. Muayene edilecek kolonilerin üstüne mah-lul koyması ve kolonilerin mah-lul içinde kalması doğru değildir. Oksidaz müsbet koloniler bir iki dakikada penbe bir renk alırlar ve renk gittikçe koyulaşır ve karve rengi olur. Oksidaz teamülü gram boyasına müessir olduğundan ve koloniler henüz penbe renkte iken Neiseria'ları öldürmediğinden oksidaz teamülü veren kolonilerden gram boyası ve müteakip muayeneler için subkültür yapılabilir (6). Bununla beraber bazı müellifler subkültür için oksidaz teamülü yapılmamış kolonilerin tercihini tavsiye etmektedirler.

Gonokok ve menengokok benzeri Neiseria'lar da müsbet oksidaz teamülü verdiğiinden bu vasatta tesbit edilen her oksidaz müsbet koloninin gonokok veya menengokok olması icap etmez. Kati teşhis için koloni evsafı, morfolojik vasıflar ve oksidaz teamülü kâfi değildir. Şekerlere tesir ve 22 derecede üreme deneyi yapılmadan teşhis kati olarak kalul edilemez.

M E N E Z L E R

(1) Mueller, J. H. ve Burton, E. — Proc. Soc. Exp. Biol. — Vol. 48, 750, (1944).

(2) Gay, H. L. and Mueller, J. H. — Jour. of Bact., 53, 467, (1946).

(3) Pinc, S. H. — Türk Hıfves ve Teşhis Bınsel Mecmuesi,

(4) Hefley, L. — Bact. Proceedings, 1946.

(5) Shepard, M. F. — Procedures for Isolation and Identification of the Gramococci.

(6) Methods for Laboratory Techniques. — War Department of U.S.A.