

T. C.

**Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı**

Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha

Müessesesi

# TÜRK İJİYEN ve TEGRÜBİ BİYOLOJİ DERGİSİ

(1949)

Cilt : 9 — Sayı : 2

Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology

Revue Turque d'Hygiène et de Biologie Experimentale

Türkische Zeitschrift für Hygiene und Experimentelle Biologie

Vol : 9 — No. : 2

. Güneş Matbaacılık ve Gırelecilik T.A.O. .

ANKARA — 1949

## İÇİNDEKİLER

1 —	Dünya Sağlık teşkilâtı günü münasebetiyle, .....	5
2 —	<i>Streptomycine</i> ile iyi olan had bir Ruam vakası Dr. Necati Selvi - Dr. Zafer Paykoç .....	9
	( <i>A case of acute farcy treated with streptomycin</i> ) .....	14
3 —	<i>Streptomycine</i> ile tedaviye alınan bir insan ruamı vakasında Laboratuvar araştırmaları. Sadık Gören Zeki İren Turgut Tulga .....	17
	( <i>Laboratory research work on a Mallicus case in man which has been treated with Streptomycin</i> ) .....	22
4 —	Türkiye'de Semple usulü il Kuduz asısı tatbikatı ve 16 senelik (1933 - 1948) neticeleri. Dr. Abdulkadir Çilesiz .....	24
	( <i>Résultats de 16 années du traitement antivahique par la méthode de Semple en Turquie</i> ) .....	54
5 —	Difteri toksini istihsalinde sentetik ve semi-sentetik vasatlarla yapılan çalışmalar. Dr. Celâl Cansun Dr. Sabahattin Payzın .....	57
	( <i>A Medium Which gives Diphtheria Toxin of High value</i> ) .....	76
6 —	Gıdaî zehirlenmelerden <i>Lathyrisme</i> .....	76
	(Memleketimizde Anamur civarında Fığ denilen burçak danelerinin zehirliliğine dair. Dr. Remziye Hisar .....	78
	( <i>Sur la toxicité d'une espèce de gesse produit en Anamur</i> ) .....	88
7 —	Ankara'daki İnfluenza salgınının ve bu salgın sırasında tecrit edilen virusun hususiyetleri. Dr. Sabahattin Payzın Dr. Sadık Okkan .....	88
	( <i>The 1949 Influenza Epidemic in Ankara, The Nature of The Epidemic And The Virus</i> ) .....	95
8 —	Türkiye'de Q Humması epidemiyolojisi Dr. Sabahattin Payzın .....	101
	( <i>Epidemiology Q Fever in Turkey</i> ) .....	111
9 —	Memleketimizin muhtelif mntıklarında yapılan ve satışa çıkarılan sıtkeler üzerinde bir tetkik. İsmail Gübroğlu .....	121
	( <i>Investigation on vinegars in Turkey</i> ) .....	126
10 —	<i>The preseervation of the B. C. G. train</i> Dr. F. Van Deijne .....	131
	<b>B. C. G. Suçunun muhafazası</b> .....	128

Dünya Sağlık Teşkilâtı  
günü münasebetiyle

D S T

## DÜNYA SAĞLIK TEŞKİLATI

### NEDİR? NASIL ÇALIŞIR, NE YAPAR?

*Dr. Sabahattin Payzın*

İhtiyar dünyamız zaman zaman salgın hastalıkların her tarafa geniş ölçüde yayıldığı ve insanlar arasında büyük ölçüde ölümlere sebep olduğunu görmüştür. Bunlardan çok zarar gören insanlık, salgın hastalıklarla mücadele için pek çok düşünmüş, birçok usuller araştırmış, bir birlerine yardım ihtiyacını çok yakından duymuştur.

Buna rağmen salgınlar hakkında yeter ölçüde bilgi olmaması mesele koleranın, vebanın, tifüsün vakit vakit dünyayı istilâsına mâni olmamıştır.

Bu husustaki gayretlerin ilk neticelerinden birisi milletler arasında anlaşmalar yaparak karantina usullerinin ortaya konulmasıdır. Zamanla bu gibi anlaşmalar hususî şartlarla muhtelif milletler arasında tatbik edilmiştir. Fakat insan sağlığı ile toplu olarak dünya çapında uğraşmak fikri oldukça yenidir.

Uluslar Kurumu teşekkül ettiği zaman bunun sağlık kolu da kurulmuştu. Buna o zaman, evvelce ulusların birbirleriyle yaptığı hususi anlaşmalar dışında, bazı hastalıklarla mücadele, epidemiyolojik bilgi toplanması, hastalık ihbarları ve istatistiklerini toplamak ve biyolojik bazı preparatların standardizasyonu işleri verilmişti.

Birleşmiş Milletler Kurulu teşekkül ettikten sonra İnsan Hakları Beyannamesi ilân edilmiştir. Bununla insanın sağlık içinde yaşaması da tabii haklarından birisi olarak kabul edilmiştir. Buna dayanarak ve Birleşmiş Milletler Anayasasının 57 inci maddesine göre 22 Temmuz 1946 da New York'da Dünya Sağlık Konferansı toplanmıştır. Buraya elliden fazla milletin delegesi iştirak etmiş ve D S T (Dünya Sağlık Teşkilâtı — World Health Organisation - W H O) meydana çıkmıştır.

İşte bu toplantıda İnsan Hakları Beyannamesindeki maddelerden birisi olan sağlık hakkını belirten Büyük Sağlık Beyannamesi kabul ve ilân edilmiştir.

Elliden fazla milletin iştirak ettiği bu teşkilâtın gayesi kongrede şöyle tesbit edilmiştir: *"İnsanlığı mümkün olabilen en yüksek sağlık seviyesine ulaştırmak."*

Büyük Sağlık Beyannamesi'ndeki fikirler büyük bir inkılabı ifade ederler. Bunlar madde madde aşağıya alınmıştır:

Sağlığın tanımı: Sadece hastalıksız ve illetsizlik değil, insanlığın fiziki, ruhi ve sosyal tam iyiliğidir.

*"İrk, din, dil, sosyal ve ekonomik seviyesi, politik birliği ne olursa olsun her insanın sağlık içinde olması temel haklarındanadır."*

*"Sağlık, barış ve emniyetin temelidir ve fertlerle devletler arasında tam bir işbirliğine dayanır."*

*"Herhangi bir devletin sağlık koruma tedbirleri olması ve sağlığı teşkil etmesi herseyden kıymetlidir."*

*"Muhtelif milletlerin sağlık işlerinde ve hastalıklar mücadelesinden gelişmelerindeki müsavatsızlık bilhassa bulaşıcı hastalıklar bakımından en büyük müşterek tehlikedir."*

*"Çocukların sağlık içinde yetişmesi esastır: Çeşitli muhitlerde ahenkli bir yaşayış temini bunun için şarttır."*

*"Tam sağlık elde edilmesinde tıp ve psikoloji ve ilgili bilgilerin faydalarından bütün halkın geniş ölçüde istifadesi esastır."*

*"Halk sağlığının gelişmesi için halkın bilgi ile teçhiz edilmesi ve halkla işbirliği çok ehemmiyetlidir."*

*"Hükümetler, milletlerinin sağlıklarından mesuldurlar ve bu mesuliyetleri sosyal ve sağlık işlerindeki tedarikâtı ile ölçülür ve halledilir."*

Bu prensipleri Birleşmiş Milletler Anayasasının 57 inci maddesine göre üye devletler kabul etmişlerdir.

1946 konferansında 18 milletin birer delegesi seçilerek geçici komisyon kurulmuştur. Buna gerekli rapor ve projeleri hazırlamak vazifesi verilmiştir. İki yıl bu teşekkül aşağıdaki işlerle meşgul olmuştur:

1) Ekspertler komitesi (Expert committee) halinde toplanarak epidemiyoloji, karantina işleri, biyolojik maddeler ve kodekslerin standardizasyonu, verem, sıtma, hayati istatistikler üzerinde projeler hazırlanması;

2) Avrupa, Asya ve Afrika'nın 14 memleketinde UNRA'nın yardımlarını düzenleyecek sabra teşkilâtı kurma;

3) Epidemiyolojik haberler servisi, bunda nevelki teşkilâta ait bu servislerin idamesi ve milletlerarası yayınların yapılmasını düzenlemek.

1948 de Cenevre'de yapılan sağlık toplantısı, geçici komisyonun hazırladığı raporları inceliyerek asıl kurumu tamamlamak kararına varmıştır. Bir yıllık bütçenin 15 milyon lira olmasına karar vermiştir ki

dünyadaki insanlara nisbet edilecek olursa takriben adam başına 30 para isabet eder. Tabii bu meblâğın büyük işlerin başarılmasına imkân vermeyeveği aşıkârdır. Bununla beraber geçici komisyon tarafından verilen projelere göre şu teşkilâtın kurulması, altı mühim meselenin ele derhal alınması kararlaştırılmıştır:

1) Devlet delegelerinden kurulan "*Dünya Sağlık Kurulu*" ki bu bütçeyi, milletlerarası kanunları, programları kararlaştırır.

2) İcra komitesi: Genel Sağlık Kurulunca seçilen 18 devlet delegesinden mürekkeptir. En az yılda iki kere toplanır.

3) Sekreterlik: Genel direktörle bölüm şefliklerini, mütchassıslarını ve günlük işler bürolarını ihtiva eder.

4) Bölge idareleri: Dünyanın sekiz bölgesinde (Doğu Akdeniz, Pasifik, Güney - Doğu Asya, Avrupa, Amerika'lar ve Afrika) kurulacak veya kurulmuştur. Bu suretle bölge ihtiyaçları oralarca temin edileceği gibi ileri merkeziyetçilik tehlikesi de önlenmiş olacaktır.

İşte bu teşkilât bugüne kadar şunları ele almıştır:

1) Altı program: Sıtma, verem, zührevî hastalıklar, ana ve çocuk sağlığı, beslenme, çevre hıfzıssıhhası.

Bu husustaki çalışmalara derhal başlanmış ve gerekli kurslar, tıbbî ve hıfzıssıhha elemanları mübadelesi imkânları temin edilmiştir. Mısır'da çıkan kolera salgını dolayısıyla bu kolon faaliyeti uluslar arasında sıkı bir işbirliği temin ederek hastalığı 3 hafta gibi şimdiye kadar görülmemiş derecede kısa bir zamanda tamamiyle bastırmağa muvaffak olmuştur. Bu suretle para sarfiyatı ve ekonomik yıkıntı önlenmiştir.

2) Virüsler hakkında tetkikler: Grip, kuduz, trahom, çocuk felci ile mücadele konuları ele alınmış ve ilk olarak Londra'da bir grip merkezi açılmış ve birçok yerlerde burayla işbirliği yapan bölge merkezleri vücuda getirilmiştir.

3) Uzun vadeli bir genel sağlık idaresi tesisi kararlaştırılmıştır. Hastaneler, klinikler, sinai hıfzıssıhha, mediko sosyal işler, hastabakıcılık v.s. bunun vazifeleri içinde olacaktır.

4) Parazitlerle mücadele: Şistozomlar ve filaryalar gibi şimdiye kadar üzeriade fazla durulmayan ve fakat Afrika ve Amerika'da çok harabiyet yapan hastalıklar gözönüne alınmıştır.

5) Keza akıl hıfzıssıhhası da çalışma konularından birisidir.

6) Biyolojik standardizasyon: Serumların, aşuların, penisilin v.s. gibi biyolojik maddelerin her memlekette aynı kıymette olmasını temin çareleri üzerinde çalışıldığı gibi farmakopelerin birleştirilmesi üzerinde de çalışılmaktadır. Aynı zamanda hayatî istatistiklerin tipleri de birleştirilecektir.

7) Milletlerarası karantina usulleri de gözden geçirilmekte ve yeni esaslar beynelmilel kanunlar arasına girmek üzere tesbit edilmektedir.

8) Salınlara ait istatistikler (epidemiyojik haberler) ve sıhhi istatistikler de toplanıp yayınlanmaktadır.

9) Bu çalışmaların ifadesi aşağıda adları yazılı altı dergide kendini göstermektedir.

Henüz emekleme çağında bir çocuk olan teşkilâtı ilerde gelişmiş olarak ve politik gayelere âlet olmadan insanlığın yükselmesinde yardımcı dokunur halde görmeyi her fert candan diler.

D S T'nin yayınladığı dergiler:

Bulletin of the World Health Organization ( Bulletin de l'Organisation Mondiale de la Santé)

Chronicle of the World Health Organization (Chronique de l'Organisation Mondiale de la Santé)

International Digest of Health Legislation (Recueil International de Legislation Sanitaire)

Official Records of the World Health Organization (Actes Officiels de l'Organisation Mondiale de la Santé)

Weekly Epidemiological Records (Réleve Epidémiologique Hebdomadaire)

Epidemiological and Vital Statistics Report (Rapport Epidémiologique et Démographique)

## STREPTOMYCİNE İLE İYİ HAD BİR RUAM VAKASI

Ankara Nümune Hastanesi  
İntaniye Servisi

Şef: Dr. Nevri Selvi

Dr. Zafer Paykoç

İnsan Ruamı, memleketimizde nadir görülen bir hastalıktır. Sağlık Bakanlığındaki istatistiklere göre memleketimizde son 10 sene içinde görülen vak'aların sayısı 18 dir. Bunlardan 5 vak'a Ankara Nümune Hastanesinde tesbit edilmiştir, İnsan ruamının Farein (Farcy), ruam (Glanders) diye iki klinik sekle ayrıldığı malumdur. Her ikisinin de had ve kronik seyreden nev'ileri mevcuttur. Literatürde kronik şekillerin aylarca ve hattâ senelerce sürdüğü ve büyük bir nisbette şifa temayüllü gösterdiği bildirilmekte ise de had ve müzminu vak'alardan ibaret olan yukarıdaki 18 vak'anın hepsi de kısa bir zamanda ölmüğüdür. Bu sebeple ruamda ölüm, bilhassa had vak'alarda, yüzde yüzdür ve hiç bir tedavi müessir değildir.

\* Burada takdim etmek istediğimiz hasta, Streptomycine'in bu hastalıktaki şafii tesirini göstermesi bakımından enteresandır. Belki de dünya literatüründe ilk yayımlanan vak'alardan biri olan bu müğabede, yalnız bu korkunç hastalığın tedavisinin mümkün olduğunu göstermekle kalmakta, aynı zamanda ruam üzerinde Rüşersş yapmak isteyen fakat, bilhassa Türk Veterinerlerinin bu gaye uğrunda verdikleri kurbanlardan dolayı, bu işi tehlikeli bulan araştırmacılar için rahat bir nefes alma imkânını da sağlamış olmaktadır.

**Vak'a:** Haymana'nın Çerkez Höyük Köyünden 37 yaşında Halil Ahmet Akgül, 11/5 1949 tarihinde 6006 protokol numarasıyla dahiliye servisine yatırılmıştır.

**Hikâyesi:** Tamamen sıhhatta iken 10 gün evvel birdenbire titreyerek ateşi çıkmış, başı ve vücudu ağrımış, bundan iki gün sonra da kol ve bacaklarında ufak ve ağrılı şişler husule gelmiş. Bunların rengi koyu kırmızı - morumtrak imiş, ateşin devamı üzerine hastaneye müracaatla yatırılmış. Bir reçber olan hastanın 15 gün önce bakımsızlıktan (?) bir atı ölmüş.

Oz ve soy geçmişinde kayde değer bir şey yoktur.

**Muayene:** Hastanın umumî hali çok düşük; sorularına ancak güçlüklerle cevap verebiliyor ve verdiği cevaplar da birbirini tutmuyor. Dil çok ıslak ve kuru. Sağ kolda ağrının dış yüzünde ceviz ve fındık büyüklüğünde iki ve ön kolda da yine ceviz büyüklüğünde yumuşak apseler mevcut. Ayrıca sağ ayakta ayakta ve Malleolus externus üzerinde yine aynı ezamette apseler var. Göğsün üst kısmında olmak üzere 20 kadar ufak ve göbekli püstüller görülüyor; bunlar çiçek püstüllerini andırıyor.

Hastada burun ıtrazi ve nezle hali yoktur.

Teneffüs cihazı: Dağınık kuru rafler teslat edildi.

Deverin cihazı: Kayde değer bir şey yok.

Lökosit: 20.300, Formül: Eo: O: St: 13, Sg: 71, Ly: 16, Mo: O

İdrar muayenesi: Tabii

Hastanın umumî hali bir sepsisi andırmakta ise de, ruam ihtimali üzerine İntaniye Servisi tarafından görülen hasta, İntaniye Servisine nakledildi. (12 5/1949) ön koldaki apselerden birisine yapılan ponksiyonda kanlı koyu bir cerahat alındı. Taze preparatta tek tük gram negatif küçük basiller görüldü. Bakteriyolog Dr. Ali Korur tarafından yapılan kültürde morfolojisi itibarıyla Pfeifferella Mallei'ye tamamen benzeyen gram negatif basiller üredi.

Bunun üzerine ruam teşhisi ile hastaya günde iki gram Streptomycine tathük edilmeğe başlandı. Aynı zamanda günde 600.000 ünite Penicillin ve ağızdan 6 gram sulfadiazine verildi.

16 5/1949 da hastanın yüzünde ve alında ufak papül ve nodüller husule geldi. Bunlardan bir tanesi tedricen büyüdü ve süpüre etti.

17 5 1949 da burundan yapılan frotide tipik ruam basilleri görüldü.

18 5/1949 dan itibaren kol ve bacaklardaki apseler küçülmeğe ve bazıları da açılıp akarak temizlenmeye ve şifa bulmağa başladı. Hastanın umumî hali birden bire düzelmeye yüz tuttu. Kuza o zamana kadar 39 in üstünde veyreden ateş de 38 in altına düştü.

22 5/1949 da ateş tamamen normal bir hal aldı. Apselerin çoğu da temizlenmişti. Yalnız sağ ayağda bir tek apse kalmıştı. Bu günden itibaren Sulfadiazine ve Penicillin kesildi ve Streptomycine de bir grama indirildi.

23/5/1949 da Veteriner Bakteriyolog Sadık Cören tarafından koldeki apsedeki cerahat ve rozolojik teamüller için de veriden kan alındı. Yapılan araştırmalarda: a) Aglutinasyon teamülü 1/100 hafif müspet, Deviation teamülü de - - müspet netice vermiştir. b) Cerahatin muayenesi: de taze de mikrop görülmemiş, fakat patates ve patatesi vasatlarda



karakteristik ruam kültürleri elde edilmiştir. c) Cerehattan erkek bir kobayın peritonuna 0,5 cc. zerkedilmiş, fakat bir netice alınmamıştır. d) Elde edilen kültürün erkek kobay peritonuna zerkinin üçüncü günü karakteristik bir orşit ve altıncı gününde de ajseleome husule gelmiş ve kobay öldürülerek sarkosel cerehatından alınmış ve özel vasatlarla ekilmiştir. Burada da tipik ruam kültürleri elde edilmiştir. (Straus teamülü)

e) Cerehattan hazırlanmış olan kültürden elde olunan antijenle, elde mevcut test serum muvacehesinde yapılan agültinasyon teamülü, menfi complement deviasyon teamülü de ( + - - ) pozitif netice vermiştir.

25/5/949 dan itibaren hastanın vücudunda hiç bir hastalık izi kalmadı. İstihası normale döndü. Kilo aldı ve hastaneden çıkmak için ısrar etmeye başladı. Hastanın ateş trasesi aşağıda taktimi edilmiştir (şekil D).

**Münakaşa:** Bu vakanın bahikî bir ruam vakası olduğu ve streptomycin ile klinik olarak şifa bulunduğu muhakkaktır. Umumiyetle had seyreden insan ruamının tedavisi hemen hemen imkânsız telekki ediliyordu. Son senelerde keşfedilmiş olan antibiyotiklerin bu hastalıktaki tesirleri hakkında literatürden bir bilgi edinemedik. Bunun sebebi olarak ta bu hastalığın nadir oluşu ve tedavisi için fırsat zuhur etmemiş olması düşünülebilir. Ruam basillerinin gram menfi oluşu, burada streptomycin'in ve sulfamidlerin tesiri olabileceğini akla getirir. Keza peniciline'in bu hastalıktaki tesiri hakkında da literatürde bilgi yoktur. İşte böyle bir düşünce ile hastamıza streptomycin tatbik ettik. Vakanın ağırlığı ve bilgi azlığı yüzünden aynı zamanda peniciline ve sulphadiazine de tesrik ettik. Hasta bu tedavi ile 10 gün gibi kısa bir zamanda şifa bulmuştur. 12. ci gün düşen ateş bir daha çıkmamıştır. Tedavi esnasında hastalığa ait hiç bir ihtilât çıkmamış ve ilâca ait toksik bir belirti de tesbit edilememiştir. Hastaya ceman 50 Gram streptomycin yapılmıştır.

Acaba bu hastayı hakikaten şifa bulmuş olarak telâkki edebilir miyiz? Bu suale cevap vermek güçtür. Zira bu hastalığın hayvanlarda çok müzmin olarak seyrettiği ma'lumdur. Mikroplar uzviyetteki derin lenfa uktelerinde yerleşmekte ve hayvanlar bu sebepten dolayı daimi olarak enfektan sayılmaktadırlar. Esasen Mallein testi müsbet çıkan bütün hayvanlar, hastalık tezahürü gösterebilir göstermezler, itlaf edilmektedirler. Hastamızdaki bariz zahiri şifaya rağmen insanlarda da aynı hal varir olamaz mı? Hastada tam bir sterilizasyon magna yapmağa muvaffak olabildik mi? Bu hususta kati bir şey söylemeyeğre brekân yoktur. Hastalığın tamamıyla şifa bulunduğunu tahmin etmekle beraber, böyle bir ihtimali de

No.	NAME	TASIS AGE	MASTARINE GIRIS DATE OF ADMISSION	TAPHIS DIAGNOSIS	MALLEUS: RUM																	
41c		37	11.V.1949																			
40c																						
39c																						
38c																						
37c																						
36c																						
35c																						
Gun Days	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22

(Sekil: 1)

göz önünde tutmak mecburiyetini hissettik. Bu sebepten hiç olmazsa altı ay müddetle hastayı sıkı bir kontrol altında tutmağa ve izole etmeğe karar verdik. Sağlık Bakanlığı da bu kadar uzun bir izolasyona tabi tutulacak olan hastanın ailesine maddi yardım yapmak lütfünde bulundu. Böylece hastayı daimi olarak göz önünde bulundurmamak ve bir nüküs ihtimalinde süratle tekrar tedaviye başlanmak mümkün olacaktır.

Streptomycin'in laboratuvar hayvanlarında husule getirilen tecrübi ruam intanındaki tesiri Veteriner Sadık Gören tarafından incelenmekte olup neticeler kendisi tarafından yayınlanacaktır.

**Hülâsa:** 11/5 1949 tarihinde Ankara Nümunce Hastanesine yatan had bir Farein vak'ası Streptomycine ile tedavi edilmiştir. Hastaya ateş düşüneeye kadar günde iki gram Streptomycine yapılmış ve ondan sonra 1 gram ile devam edilmiştir. Yapılan Streptomycine'in yekünü 50 gramdır. Hastanın ateşi 10 neu gününde normale dönmüş ve bir daha yükselmemiştir.

Yapılan bakteriyolojik, Serolojik ve hayvan tecrübeleriyle bu vak'anın hakiki bir ruam olduğu tesbit edilmiştir. Burada Streptomycine'in safi bir tesiri olduğuna inanıyoruz. Miltakça kısmında izah edilen sebeplerden dolayı teşekkür etmeyi bir borç biliriz. Keza vak'anın akibeti hakirilmmiştir.

**Teşekkür:** Bu vak'anın teşhis ve tedavisinde bize kıymetli direktifler veren ve yayınlanması için teşvik eden Hastabib Dr. Rüstü Çapcı'ya, Bakteriyolojik muayeneleri yapan Veteriner Bakteriyolog Sadık Gören'e ve Hastanemiz Bakteriyo'oğu Dr. Ali Kour'u gösterdikleri yakın işbirliğinden dolayı teşekkür etmeyi bir borç biliriz. Keza vak'anın akibeti hakkında büyük bir alaka gösteren ve 6 ay sürecek olan tecrid müddeti zarfında hastanın ailesine para yardım yapmayı karar altına alan Sağlık Bakanlığına da ayrıca teşekkür ederiz.

**İlavé:**

— Hasta hastaneden çıktıktan sonra 31.7.49, 8.8.49 ve 21.8.49 tarihlerinde üç defa köyüne gidilerek kontrol edildi. Kendisinde hiç bir nüküs arazi görülmemiştir. Böylece hastalığın şifası tarihi olan 25/5/949 dan üç ay sonrasına kadar klinik şifa devam etmekte idi.

## A CASE OF ACUTE HUMAN FARCY TREATED WITH STREPTOMICIN

Glanders is a rare disease in Turkey. 18 cases were notified during the last ten years and all of them died. 5 of these cases were seen in the Numune Hospital, Ankara. The incidence is about 1 in 50,000 inpatients. We have recently seen and successfully treated with streptomycin a new case of acute human farcy. The case history is as follows:

H.A.A., age 37, a farmer, was admitted into the Numune Hospital with severe prostration and multiple small abscesses in the upper and lower extremities. Bacilli of *Pfeifferella Mallei* were recovered by direct smear and cultural examination from the pus obtained from one of the abscesses. The agglutination test was weakly positive (1/100) and the complement deviation test ( - - ) positive. The mallein skin test gave a strong positive reaction. The patient was immediately given streptomycin 2 Gm. per day for 10 days until the temperature fell down to normal, and 1 Gm. daily thereafter. Patient received 50 Gm. streptomycin in the whole. The response was prompt, the abscesses either disappeared or drained themselves and cleared up in fortnight. He has been keeping very well since and so far no relapse did occur. As it is known that glanders is a chronic disease in animals and bacilli lay usually hidden in the deep lymph nodes for years and cause relapses from time to time, we have decided to keep the patient under strict medical supervision considering the same possibility in this case, for a period of six months. This is the first case of glanders successfully treated with streptomycin judged from the available literature. The result of treatment with streptomycin on the experimentally induced glanders in animals is being investigated and will be published separately.

### Cas de farcin humain aigu traité par la streptomycine

La morve humaine est une maladie rare en Turquie. 18 cas ont été relevés pendant les dix dernières années; tous furent mortels. 5 de ces cas ont été traités à l'hôpital Numune à Ankara. Le pourcentage est d'environ 1 pour 50.000 malades.

Nous avons eu récemment à connaître un nouveau cas de morve humaine traité avec succès par la streptomycine. Ce cas est le suivant :

H. A. A., âgé de 37 ans, fermier, entre à l'hôpital Numune, dans un état de prostration avancé et présentant de petits abcès aux extrémités supérieures et inférieures. On recueillit le Bacille de Pfeifferella Mallei par un prélèvement effectué dans le pus d'un abcès. L'épreuve d'agglutination était faiblement positive (1/100), et déviation du complément (± -) positive. La Malleination donna une forte réaction positive.

On donna immédiatement de la streptomycine au malade, à raison de 2 grammes par jour, pendant 10 jours, jusqu'à ce que la température devienne normale, et 1 gramme par jour après.

Le malade recut en tout 50 grammes de streptomycine. La réaction fut brève: les abcès disparurent ou se percèrent et se vidèrent en 15 jours. Le malade a bien été observé et aucune rechute ne s'est produite.

Comme il est connu que la morve est une maladie chronique chez l'animal et que le bacille se trouve caché dans les ganglions lymphatiques pendant des années et qu'il provoque des rechutes de temps à autre, nous avons décidé de garder le malade en observation pendant 6 mois.

C'est, selon les publications parues jusqu'à ce jour, le premier cas de morve humaine traité avec succès par la streptomycine.

Le résultat du traitement par la streptomycine appliqué expérimentalement sur la morve chez les animaux est actuellement recherché. Il fera l'objet d'une communication séparée.

#### Ein Fall von akutem menschlichem Rotz mit Streptomycin behandelt.

R o t z ist in der Türkei eine seltene Krankheit. Während der letzten zehn Jahre wurden 18 Fälle bekannt, die alle tödlich ausgingen. 5 dieser Fälle wurden im Numune Krankenhaus in Ankara beobachtet. Das Vorkommen beläuft sich auf etwa 1 auf 50.000 Patienten. Vor kurzem haben wir einen neuen Fall von akutem menschlichem R o t z beobachtet und erfolgreich mit Streptomycin behandelt. Die Krankengeschichte ist folgendes:

H. A. A., 37 Jahre alt, Bauer, wurde mit schwerer Prostration und multiplen kleinen Abscessen an den oberen und unteren Extremitäten ins Numune Krankenhaus eingeliefert. Bei der direkten Untersuchung des Abstriches und im Kulturversuch mit dem Eiter aus einem der Abscesse wurden Pfeifferella Mallei-Bacillen festgestellt. Der Agglutinationstest war schwachpositiv (1:100), die Komplementablenkungsre-

reaktion (+ +) positiv. Der Malleinhaustest ergab eine stark positive Reaktion. Der Patient erhielt sofort 10 Tage 2 g Streptomycin tæglich bis die Temperatur zur Norm abfiel und darauf 1 g tæglich; im ganzen wurden 50 g Streptomycin verabreicht. Der Erfolg trat prompt ein; die Abscesse verschwanden oder entleerten sich von selbst und reinigten sich innerhalb 14 Tagen. Der Patient befindet sich seitdem sehr wohl. Ein Ruckfall trat nicht ein. Da Rotz bei Tieren bekanntlich eine chronische Krankheit ist, die Bazillen gewöhnlich jahrelang in den tiefen Lymphknoten liegen bleiben und von Zeit zu Zeit Ruckfaelle verursachen, wird der Patient im Hinblick auf die gleiche Möglichkeit für 6 Monate unter strikter ærztlicher Kontrolle gehalten. Nach der uns zur Verfügung stehenden Literatur zu schliessen handelt es sich hier um den ersten Fall von Rotz, der erfolgreich mit Streptomycin behandelt wurde. Die Behandlung vom experimentell erzeugtem Rotz bei Tieren wird untersucht und das Ergebnis gesondert veröffentlicht werden.

## **STREPTOMYCİN'LE TEDAVİYE ALINAN BİR İNSAN RUAMI VAK'ASINDA LÂBORATUVAR ARAŞTIRMALARI**

Vet. Bakteriyolog  
Sadık Gören

Vet. Bakteriyolog  
Dr. Zeki İren

Vet. Bakteriyolog  
Turgut Tuğsa

İnsanlardaki ruam vak'alarının lâboratuvar araştırmalarına ait yayınlar azdır. Biz de bu düşünce ile Ankara Nümune Hastanesi İntaniye Servisinde yatan ruamlı bir hastadan gönderilen marazî maddelerde ruam bakımından yaptığımız araştırma ve incelemeleri yaymayı faydalı bulduk.

Marazî maddeler, Haymana'nın Çerkeshöyük Köyünden 328 doğumlu Halil Ahmet Akgül'e aittir. Hasta mayıs ayı başlarında titreme, ateş, baş ve mafsâl ağrıları ile hastalanmış ve bundan iki gün sonra da kol ve bacaklarında üstleri kırmızı renkli ufak şişler husule gelmiş.

11.5.1949 da Nümune Hastanesine yatırılmış ve bitkinlik, kol ve bacaklarında bazıları morumtrak nodüller ve apseler görülerek ruam teşhisi ile 13.5.1949 da İntaniye Servisine alınmıştır.

Hastanın anamnezindeki enteresan taraflardan birisi de rençber olması ve ifadesine göre beygirinin onbeş gün önce bakımsızlıktan ölmüş bulunmasıdır. Bu beygirin ruamlı olması çok muhtemeldir.

23.5.1949 ve 14.6.1949 tarihlerinde bu hastadan kan serumları ve 25.5.1949 da hastanın sağ humerusu dış yüzündeki kapalı apsedan ponksiyon suretiyle alınan cerahat tetkik için enstitümüze geldi. Üç yönden yaptığımız inceleme ve araştırma sonuçlarını aşağıya sunuyoruz:

- A - Bakteriyolojik araştırmalar.
- B - Serolojik araştırmalar,
- C - Inoculation.

### *A . Bakteriyolojik araştırmalar*

a) Cerahatten yapılan frotnin muayenesinde bol miktarda dejenere olmuş nötrofil polimükleer lökositler görüldü. Fakat bakteriyeye rastlanmadı.

b) Kültür temini için cerahatten üç patates ve üç gliserinli patatesli jeloz tüpüne bol miktarda ekimler yaptık. Bu tüplerden patates vasatı üzerinde kültür temini kabil olmadı. Fakat gliserinli patatesli jeloz tüplerinden biri üzerinde 4. günden itibaren küçük bir koloni meydana geldi.

6 günden itibaren bu koloni büyüyerek karakteristik bir manzara aldı. Bu koloniden hareket ederek gliserinli patatesli jeloz ve patates vasatlarına yaptığımız yeni ekmelerde tipik ruam kültürü elde ettik. Ve bunlardan yaptığımız boyalı preparatlarda da morfolojikman karakteristik ruam bakterisini gördük.

Bu kültür deneyi bize bazı noktaları aydınlatmıştır:

Kültür yolu ile yapılan diagnozlarda ancak pozitif sonuçların değeri vardır. Negatif neticelere önem vermek doğru olmaz. Nitekim S. Sabotnoy'nin insanda rastladığı iki ruam vak'asındaki görünüm ve araştırmaları da bu düşüncüyü kuvvetlendirmektedir. Yazar bu vak'alardan birinde kültürün negatif sonuç verdiğini müşahede etmiştir. Buna rağmen klinik tablo ve serolojik reaksiyonlar hastanın ruamlı olduğunu göstermiş ve hasta da ruamdan ölmüştür.

Bundan başka kültür temini için ruam bakterisinin sevdiği vasatlardan birisine değil, bir kaçına birden ekmek lazımdır. Hatta bu vasatların her birinden en az üç tüp almak icabeder. Nitekim biz patates ve gliserinli jeloz tüplerine ekmeler yaptığımız halde yalnız gliserinli patatesli jeloz üzerinde kültür sağlayabildik. Bu vasatta yapılan üç tüplük ekimlerden de yalnız biri üzerinde bir koloni üremiştir.

#### B — Serolojik araştırmalar

Aglütinasyon ve kompleman tesbiti usulünde yapılmıştır. Bu reaksiyonlar bir yönden hasta serumu ile laboratuvarında mevcut test antijenler karşısında, diğer yönden de hastadan elde edilen kültürün antijen olarak kullanılması ve laboratuvarında mevcut test serumla çalıştırılma suretiyle icra edilmiştir.

Aglütinasyon reaksiyonu - Bunu çeşitli yollardan inceledik:

a) 25.5.1949 yani hastalığın dördüncü haftasında hastadan alınan kan serumu laboratuvardaki test antijenle karşılaştırıldı. 1/50 den 1/2000 e kadar çıktı. Bu reaksiyona pozitif ve negatif serum kontrolleri de ilâve edildi. Hasta serumu ile ancak 1/50 - 1/100 arasında (-) bir zait pozitif reaksiyon elde edildi. Diğer tüpler negatif kaldı.

b) Patatesli gliserinli jeloz üzerinde hastadan elde edilen 48 saatlik kültürün süspansiyonu yapılarak antijen olarak kullanıldı. Bu antijen laboratuvarında bulunan agglütinan test serumla karşılaştırıldı. Ayrıca normal serum da kontrol olarak taamüle eklendi. Hasta antijeni test serumla hiçbir dilüsyonda müspet sonuç vermedi.

c) Hastalığın altıncı haftası sonunda yeniden alınan serumla hasta antijeni agglütinasyon deneyine tâbi tutuldu. Burada da gene gereken



kontrol kondu. Hastanın serumu kendi antijeni ile bütün dillüsyonlarda negatif sonuç verdi. Bu serum aynı zamanda laboratuvardaki test antijenle de reaksiyon vermedi. Bu incelemeler agglütinasyon reaksiyonunun ruam diağnozunda inançlı bir vasıta olmadığını bizlere göstermiştir. Nitekim Remlinger, Gabrielides, Brustein ve Carling gibi yazarlar da aynı tezi ileri sürmektedirler. Bunda enfeksiyon etkeni olan mikrobu aglütininin yaratma bakımından antijen yapısının rolü olduğu gibi, aglütinilerin kanda teşekkül zamanının da büyük önemi vardır. Bizim araştırmalarımızda hastadan elde ettiğimiz ruam bakterisinin agglütinan bir suş olmadığını gördük. Ruam aglütinilerinin teşekkül zamanının da büyük oynaklıklarına şahit olunmuştur. Genel olarak amboseptörlerden önce teşekkül eden aglütiniler bazı vak'alarda gecikmede, hattâ onlardan sonraya kalmaktadırlar. E. Luhrs benzer olayı hayvan ruamında bile görmüştür. Bundan başka insan enfeksiyonunda labil tabiatta olan ruam aglütinilerinin kandaki kesafet seviyelerinin de oynaklığını kabul etmek lâzımdır. Bu bakımdan pozitif reaksiyon için bir başlangıç sınırı tesbit etmek güçtür. S. Sabolutny iki ruam vak'asında serumların aglütinan kudretlerinin çok değişik olduğunu gördüğü gibi sağlam insanların bazılarında da 1/100 e kadar pozitif sonuç almıştır. Gerek bizim ve gerekse diğer araştırmacıların görüşlerine göre ruamda agglütinasyon taamülünün ancak pozitif sonuçları değerlidir. Negatif sonuçlara şüpheli gözle bakmak yerinde olur.

*Kompleman tesbiti reaksiyonu*— Bu reaksiyonun icrasında bir taraftan hasta serumundaki spesifik amboyu ararken diğer taraftan da laboratuvardaki test serumla hastadan sağlanan kültürü antijen olarak kullanmak suretiyle araştırmalar yaptık.

a) Hastalığın dördüncü haftasında gelen ilk serumu test mallein antijeni ile karşılaştırdık. Sonuçlar (— +) iki zait pozitif çıktı.

b) Hastadan elde edilen ruam bakterisinin patatesli gliserinli jeloz üzerinde 48 saatlik kültürünün distille suda koyu bir süspansiyonunu yaptık, 1/5 de bir saat tutuktan sonra bunun 1/5 dillüsyonunu antijen gibi kullandık. Bu antijenle test serum karşısında yapılan kompleman tesbit taamülü (— + — +) pozitif sonuç verdi. Aynı zamanda bu taamüle gereken kontrollar da eklenmişti.

c) Gene hastadan elde edilmiş bulunan ruam bakterisi gliserinli buyyona ekildi. 48 saatlik kültürü öldürüldü. Bu kültür bir taraftan olduğu gibi diğer taraftan 1/5 dillüsyon halinde kompleman tesbiti taamülünde antijen olarak kullanıldı. Test serum müvacehesinde bu iki antijenle de (— + + —) pozitif sonuç alındı.

d) 14.6.1949 da, yani hastalığın altıncı haftası sonunda ikinci defa alınan serumla test antijen karşısında yapılan deviasyon taamülü (+ + + + +) pozitif çıktı.

Görülüyor ki kompleman tespiti reaksiyonu aglütinasyon taamülüne nazaran daha inanç vericidir. Birçok araştırmaların da fikirleri bu merkezdedir.

### C - Inokülasyon

Bu husus için erkek ve olgun kobaylar kullandık. Bir taraftan hastadan alınan cerahatten, diğer taraftan da elde edilen kültürden bu hayvanlara periton içi zerkler yaptık.

a) Cerahatten inokülasyon, bunun için cerahatten 0.5 c.c periton içine bir kobaya zerkedildi. Üç hafta içinde bu hayvanın sağlık durumunda hiçbir değişiklik görülmedi ve kobay öldürülerek yok edildi.

b) Kültürden inokülasyon, patatesli gliserinli jelordan elde edilen kültür fizyolojik suda süspansiyon yapılarak bir kobaya 0.5 c.c miktarında periton içi zerkedildi. Zerkten üçüncü gününden itibaren hayvanda orşitis görüldü. Bu orşitis besinci günü daha karakteristik bir nanzara aldı ve kobay öldürülerek sarkosel mayından yapılan froti ve kültürler ruam bakımından pozitif sonuç verdiler. Aynı zamanda yapılan hemoculture de (gliserinli buyyona) müspet çıktı. Inokülasyonda su noktalar dikkatimize çarpmıştır. Marazî maddeden yapılan inokülasyonda Strauss alâmeti her zaman pozitif değildir. S. Sabolutny'nin iki ruam vak'ası üzerindeki araştırma ve görümleri de bizim bu vak'adaki müşahedemize uymaktadır. Inokülasyondan daha emin bir netice alabilmek için hiç olmazsa kültür sonucunu beklemek ve kültür sağlandığı takdirde bir defa da bundan inokülasyon yapmak lazımdır.

Bütün bunlardan sonra şunu da ilâve edelim ki hastalığın altıncı haftası sonunda bu hastaya kütircaksiyon mallein tatbik edilmiş ve pozitif sonuç alınmıştır. Bu suretle allerji reaksiyonu da labortuvar araştırmalarına uygun çıkmıştır.

Hayvanlardaki görümlerimizin tersine olarak bu insan ruamı vak'asında cerahatten yaptığımız kültür ve inokülasyonların yukarıda arzedilen sonuçlarla tezahür etmesi, yabancı yazarlar tarafından da müşahede edilmişse de, bizim bu vak'amızda hastanın on gündüzenberi Strep-tomycin, Penicillin ve Sülfadiazin'le tedavi altına alınmış bulunmasının bunda âmîl olabileceğini düşündürmektedir.

LITERATUR

- Prof. Dr. E. Lührs  
BdZ. Handbuch der pathogenen Mikroorganismen  
Band VI. 1-1933
- L. Nattan - Lattier  
Traité de microbiologie  
Tom I. 1931
- A. Meyn  
Über einen Fall von Mollusca bei Menschen  
Ztschr. Vet. N. B. 54 - 1942
- V. Foggar  
Maladies contagieuses des animaux domestiques  
Tom I - 1935
- S. S. Sabelotry  
Zur Frage nach der diagnostischen Bedeutung der Biologischen  
Reaktionen und Chemotherapie beim Menschenotz.  
Centralblatte für Bakteriologie originale 97-1926
- Topley - Wilson  
The Principles of Bacteriology and immunity - 1943
- Zeki Müammer Tunçman; İnsanlarda Ruam Vak'ası (Poliklinik  
mevzuatı, Temmuz 1942).

## LABORATORY RESEARCH WORK ON A MALLEUS CASE IN MAN WHICH HAS BEEN TREATED WITH STREPTOMYCIN

Vet. Bacteriologist  
Sadık Gören

Vet. Bacteriologist  
Dr. Zeki İren

Vet. Bacteriologist  
Turgut Tulga

Publications dealing with the laboratory work on Malleus cases in man are very few. Therefore it will be convenient to report this research work in summary which was made on serum and pus of an affected man who was under the treatment with streptomycin. The patient became ill at the beginning of May and complained of shivering, fever, headache and pains in joints and two days later there appeared small swellings with red surfaces on hands and legs.

The patient was hospitalized at 11. May, 1949 and two days later he was subjected to streptomycin, penicillin and sulfadiazin treatments, after the diagnose of Malleus had been established.

The patient is a farmer and fifteen days prior to admittance his horse was dead which probably died of malleus.

The investigations which were made on pathological materials, may be divided into three groups: Bacteriological, serological and inoculation methods.

### **Bacteriological investigations:**

a) In microscopic examinations of pus degenerated polynuclear neutrophil leukocytes were observed. No bacteria of any kind were observed.

b) For cultivation media potato and agar with potato and glycerin were used. In the latter a growth of a small colony was obtained after 4 days and acquired its characteristic appearance after six days. We obtained the typical cultures made on the same medium and observed the characteristic bacteria of malleus under the microscope.

### **Serological investigations:**

These investigations were made at the 4. and 6. weeks of the disease, in the course of the treatment.

a) In the agglutination test, the serum of patient gave a slight positive reaction "one plus" at the dilutions of 1:50 - 1:100.

b) The antigen prepared with the bacteria isolated from the patient did not give a positive result (no agglutination) with the test serum.

c) At the complement - fixation test which were made with patients serum and test deviation antigen, gave a ( + + ) positive result, at the 4 week, ( + + + ) at the 6 week.

d) Complement fixation test, which was made with our own test serum and complement Fixing antigen, produced from the bacteria isolated from the patient, also gave a ( + + + ) positive result.

#### **Inoculations:**

a) The experiments of injecting 0.5 cc. purulent material into peritoneum of male guinea pigs were without result after 3 weeks.

b) The injections made under the same conditions using the pus culture resulted orchitis three days after the injection. At the sixth day the microscopic examination of sarcocele fluid and cultural experiments made from the same fluid were positive. Also hemoculture tests on glycerbroth appeared positive. The patient was subjected to cutaneous mallein test at the sixth week of the disease. The reaction was positive.

#### **Summary:**

1 — Different media and at least three tubes containing same medium should be used in order to obtain growth from pus in human cases of malleus.

2 — Agglutination test for the diagnosis of malleus in human cases are not so reliable. Only the positive results may be reliable.

Negative results always should be considered as suspect.

3 — Complement fixation test works more better than the agglutination test and is more reliable.

4 — Experimental inoculations should be made both from pus and culture. The negative results obtained from pus inoculations may not be reliable. Inoculations should be repeated from culture, if there is any, because it is more reliable.

In this case although our observations on cultures and on inoculations are in conformity with the observations of other investigators, here the question comes in mind, whether the applications of streptomycin, penicillin and sulfadiazin to the patient are the factors which caused the results of our experiments.

## TÜRKİYEDE SEMPLE USULÜ İLE KUDUZ AŞISI TATBİKATI VE 16 SENELİK (1933 - 1948) NETİCELERİ

Dr. Abdülkadir Çilesiz

Beşik Saydam Merkez Hıfzıssahha

Müessesesi Kuluç Şubesi Şefi

Fenollü kuduz aşuları hakkında biraz tarihi bilgi:

1908 de Fermi kullanılan antiseptiklerin kuduz virüsü üzerine yaptığı tesiri mütalâa ederken bu arada fenolün hususî bir tesir yaptığını ve kuduz virüsünün virülansını çabuk zayı ettirdiği halde hemen öldürmediğini görmüştür. Meselâ fenol ile muamele edilen virüs âsâp yolunu takip ederek hastalık vücuda getiremez ise de daha hassas olan hayvana dimağ yolu ile şiringa edince o hayvanda hastalık yaptığı görülür. Fenol, virüsü derhal öldürmüyor; evvelâ virülansını gideriyor ve sonra zamanla öldürüyor. Fenol ilâve edilmiş kuduz virüsü, virülen olan virüs ile ölmüş virüs arasında mütavassıt bir halde bulunuyor. Zamanla hassas hayvanda da hiçbir hastalık yaratmadığı için yarı antijenik kudretini uzun bir müddet muhafaza ediyor.

Fermi fenolün kuduz virüsüne karşı olan bu hususiyetinden istifade etmesini bilmiş ve ortaya çok pratik yeni bir aşılama usulü koymuştur.

Sardainge 'li bu âlim sabit virüsle (virüs fix) telkâh ettiği tavşanları agonize bir halde iken keserek öldürüyor, dimağlarını ısterli bir halde alarak darası alınmış bir saat camında tartıyor ve bu tartılan dimağı boncuklu şişelere koyduktan sonra iyice eziliyor.  $\frac{1}{2}$  fenollü tuzlu su ile  $\frac{1}{5}$  dimağ nesçini ihtivâ edecek surette emülsiyonunu hazırlıyor, ısteril gaz bezinden süzüyor. Bu suretle hazırlanan aşuyu 24 saat, 20 - 22 derecelik labortuvar hararetinde bıraktıktan sonra kullanıyor. Bu suretle hazırlanmış olan aşı buzlukta 4 - 6 dereceyi geçmemek şartıyla muhafaza edildiğinde 3 - 4 ay müddet için kullanıma elverişli olduğunu, eğer aşı labo-ratuvardan uzak bir yere sevkedilecek olursa o vakit hazırlanmış olan aşının kullanma müddetini 2 ay olarak kabul ediyor.

Fermi'nin açtığı bu çıkış, kuduz tedavi meselesinde büyük bir inkılâp sayılır. Zirâ bu keşiften sonra aşuyu ısırılanın ayağına kadar göndermek kolaylığı temin edilmiştir.

1886 da Pasteur, aşıyı virülen olmayan murdar ilikle hazırlamaya muvaffak olunduğu gün, kuduz aşısında büyük bir merhale yapılmış olduğunu söylemiş idi. Fermi fenolü aşı ile Pasteur'ün bu temennisini tahakkuk ettirmiştir. Fermi'nin kesfi, birçok bilginler bu tabii emülsiyonlara sevketsiz olduğundan, bu usulde birçok taviller yaratılmıştır.

#### Fenolü aşılardan başlıcaları:

Hindistanda, Kasauli Enstitüsünde Sir David Scoble tarafından 1911 de Fermi usulünde bir tadil yapılmıştır. Bu tadil 1 % fenolü tuzlu suda dimağ nesnelinden 2 % hesabıyla bir emülsiyon yapma ve bir maddi daha bunun yalnız tuzlu su ile sulandırıldıktan sonra dimağ nesneli nispetini 1 % yüzde bir ve Fenol nispetini de 0.50 % yüzde yarımına indirmiştir.

Semple hazırladığı kesif emülsiyonunu yani 2 % emülsiyonu 37 derecelik etilvede 24 saat tuttuğundan sonra bir misli daha sulandırıyor, böylece hazırlanan aşıyı bir ay kadar buzlukta bıraktıktan sonra kullanıyordu. Buzlukta muhafaza edilen aşının aşırı kullanma müddetini de 3 ay olarak kabul ediyor, Demek oluyor ki Semple, virüsü Fenolle temasa getirdikten sonra 37 derecede bir ısıtmaya da tâbi tutuyor.

Şimdi bu usul ile çabasan birçok müesseselerde ve Kasauli Enstitüsünde de aşılarda kesif usulü nispeti 3 %, yüzde beşe çıkarılmıştır.

1921 de Puntoni Roma'da, orijinal fermi usulünde aşıyı hazırladıktan sonra 20 - 22 derecede 24 saat bırakıyor ve hazırlanan aşı da fenolün tesir müddetine göre virülans aşırı yapıyor. Şöyle ki: hazırlanan aşıyı 20 - 22 derecede 24 saat bıraktıktan sonra hemen kullanıyor. Tedaviye gelenlere evvelâ bu suretle hazırlanmış olan ve 10 gün bekletilmiş olan aşılardan şiringa ediyor. Şu halde fenol ile temasa gelmiş ve bekletilerek avirülen bir hale gelmiş canlı virüsü havâ olan emülsiyondan alıyor demektir. Şiringaların sonlarına doğru ise bir gün bekletilmiş olan aşılardan tatbik ediyor.

1924 de Palavan ve Weinberg, Odessa'da fermi usulünün muaddeli olan fenolü ve fakat canlı aşı ile tedavi usulünü tatbika koymuşlardır. Şarkî ve orta Avrupada geniş tatbik sahası bulunmuştu. Bu usulde dimağ ve murdar ilik heraberece kullanılır, bonenkü şişelerde iyice ezilir, fenolü tuzlu suda 5 % emülsiyonu yapar, gaz bezinden süzülür, hararete maruz bırakmadan buzlukta veya serin bir yerde saklanır. Aşıya konan fenol nispeti sabit değildir, laboratuvarın bulunduğu iklim ile gönderilecek iklim mahallin iklim şartlarına göre değişmektedir. Vasatı olarak 0.75 % dir. Buzlukta saklanan aşılarda virüsün tahminen 2 - 3 ay kadar canlı kalacağını kabul ediyorlar.

Pereira'da Silva, Portekiz'de Semple usulünde tadil yapmıştır. Bu

usulde, nesciasabi 5 % olup 1 % fenolü ihtivâ eder. Hazırlanan emülsiyon 37 derecede 24 saat bırakıldıktan sonra kullanılır. Bu usul birçok müesseseler tarafından kabul edilmiştir. (Tanger) Tanca'da ise bu usul hayvan aşılama da kullanılmaktadır.

Amerika Birleşik Devletlerinde kuduz aşısı hususi müesseseler tarafından hazırlanmaktadır. Bunların kullandıkları usuller mühtelifdir. Aşı Devlet kontrolüne tâbi tutulmuştur. Bunlar arasında en tanınmış olan Mulford usulüdür. Bu usulde dımağ nesei 1/5 nispetinde 1 % fenollü tuzlu su ile emülsiyonu yapılır, 37 derecede 24 saat bırakılır. Hazırlanan emülsiyon buzlukta 30 gün muhafaza edildikten sonra kullanılır. Bu ana emülsiyondan 5 cc. alınarak içindeki kuru nesciasabi miktarı tayıp edilir. Kullanılan aşının 100 cc. de 1/2 gram kadar madde bulunması lazımdır. Bu aşıda fenol nispeti de 0.50 % yüzde yarımaya indirilir.

#### Fenollü aşı ile aşılamada desantralizasyon (Décentralisation):

Fenollü aşı ilk tatbika konulduğu zaman her tarafta büyük bir mukavemet görmüş idi, fakat sonraları tatbik sahasındaki muvaffakiyeti ve kolaylığı yüzünden çok geniş ölçüde pek çok memleketlerde kullanılmaya başlanmıştır. Fenollü aşının yegâne mahzuru, uzvüye fazla miktarda ecnebi maddenin ihtalâdır. Buna mukabil paralizik absidaların az oluşu bu kusurunu affettiriyor. Lokal reaksiyonlar ve çok nadiren zühura gelen umumî reaksiyonlar mühim değildir. Fenollü aşı ile aşılamada desantralizasyonu kabul etmiş memleketler pek çoktur. Bizim bildiğimiz memleketlerin mevcudu 35 kadardır. Demek oluyor ki dünyada en az 35 memlekette desantralizasyon usulü tatbika konmuş ve muvaffakiyetle kullanılmaktadır.

1926 dauberi, ısırlmış olanlara, umumî hekimler tarafından hastanelerde, dispenselerde ve eşhasın ikametgâhında yapılagelmektedir. İtalya, Rusya, Filistin, Portekiz, Amerika Birleşik Devletleri, Yugoslavya, Türkiye, Kamerun, Fransız Hind Kolonisi, Siyam'da ve daha birçok yerlerde tatbik mevkiine konmuştur. Münakalât işi zor olan yerlerde mesafenin uzaklığı yüzünden ısırlıların aşı yapıldığı yere kadar gelmesine lüzum kalmadık aşı hastanın ayağına kadar gitmektedir. ısırlıların 2 - 3 hafta kadar bir zaman işinden uzak tutulması gibi sıkıcı hileri ortadan kaldırmıştır, httâ mesafenin kısa olduğu mahallerde bile tercihe şayan tarafları vardır. Bu usul, aşı servislerinde birçok kalabalığa sebebiyet veren ve yalan yere ısırlmış olduğunu iddâ eden mütemürizleri de bertaraf etmektedir.

Köpek ve tavşanlar üzerinde yapılan mukayeseli tecrübelerde 5 % nesciasabi ve 1 % fenollü ihtivâ eden aşının diğer aşılarla nazaran desan-



tralizasyonunun üstünlüğü cihetinden de şâyam mütalâadır, kültür vasıtasıyla istiril olduğu ve hayvana telkih suretiyle de zararsızlık kontrolü yapıldıktan sonra şişelere tevzi edilir. Gündü bir şiringa olmak üzere aşı müddeti vasatı 14 - 24 gündür. Karanlıkta, serin bir yerde saklandığı takdirde asgari 3 ay müessiriyetini muhafaza eder. Fransa'da 20 bin nüfusun üstünde kullanan şehirlerde, ijiyen bürolarının bu aşığı kullanmasına kanun müsaade etmektedir, keza birçok hastanelerde ve bilhassa asker hastanelerinde, dispenserlerde, birçok hususî ve resmî laboratuvarlarda kullanılmasına müsaade vardır.

Canlı virüsle hazırlanmış olan aşığı nazaran daha az müessir olduğu (ki şimdiye kadar ispat edilememiştir) kabul etssek bile pratik aksidantları daha az olması yüzünden bu sistem aşı, canlıdan aşağı değildir.

1886'da Pasteur, virülan olmayan murdar iük ile aşılamanın büyük bir terakkî olacağını söylemiş olduğunu burada tekrar hatırlatmak bile zâıttır, gerek ekonomik gerek pratik ve gerekse ilim cihetinden nazarı itibara alınmış, Pasteur'ün o görüşünün şu anda bile doğruluğunu ispat eder. Bu itibarla ölü aşı desantralizasyon usulünü ileri sürenlere fenâ bir pas-töriyen gibi tavsif edilmeleri ne kadar büyük bir haksızlıktır.

#### **Fenollü aşı ile canlı aşı arasında mukayese:**

Halen memleketimizde Pasteur'ün klâsik usulü kullanılmamakta ise de Högyes - Philipps usulü, her kuduz tedavi müessesesinde kullanılmakta ve bu arada Semple usulü fenollü aşıda geniş ölçüde kullanılmaktadır:

#### **Fenollü aşı ile diğer usulün mukayesesi:**

##### **Fenollü aşı**

- 1) Fenollü aşı hususî herhangi bir tesise, cihaza ve hususî diğer kimyevî maddelere lüzum göstermez. Kullanılan fenol ise her tarafta bulunur ve ucuzdur.
- 2) Fenollü aşıda tavşandan maada koyun, köpek ve saire gibi büyük hayvanların dimağı ve murdar illikleri kullanılır. Bu hayvanlardan elde edilen neççasabî miktarı çoktur, bu itibarla ucuza mal olur. Bir de tavşan elevajında tesadüf edilen müs-külât gözönüne alınmağa değer.

##### **Canlı aşı**

- 1) Högyes usulünde hususî bir tesise ihtiyaç vardır. Aşığı hergün hazırlamak mecburiyeti olduğundan hergün virüsün tavsancı idamesi lüzumlüdür.
- 2) Her ne kadar günde, kullanılan tavşan dimağı büyük bir yekün tutmaz ise de daimî surette taze virüs elde etmek için hergün asgari iki tavşanın pas-sajı icap etmektedir, bu da müessesede sağlam bir tavşan elevajına lüzum gösterir.

- 3) Fenolli aşı evsafını aylarca muhafaza ettiğinden ihzarı lüzum görülecek ihtiyaca tâbi olup ayda 100 milyon gününce hazırlanır.
- 4) Fenolli aşıda, servise konulmadan evvel yapılan isterlite kontrolü en basit işlerdendir.
- 5) Servisin çabuşması ısırlık şüphesinin fazlalığından müteessir olmaz çünkü her zaman elde büyük bir stok bulunabilir. Aşının azlığından müteessir olunmayacağı gibi israfa da yol açmaz.
- 6) Aşı ihzarından bir kaç ay sonra bile kullanılabilir. En uzak yerlere, en muhtelif-sevki vasıfıyla gönderilebilir. (Desantrafizasyonu kolay).
- 7) Zerkedilen miktar aşağı yukarı aynı olduğundan herhangi bir hekime emniyetle teslim edilebilir.
- 8) Eldeki sabit virüsün takibi kolaydır. Çünkü her aşı ihzarında ve taşıyıcıda bir pasaj yapmak kâfidir.
- 9) Öldürülmüş oşalar, en az paratitik aksidan yapılırlardır.
- 3) Bazı müesseseler, canlı virüs ile hazırlanmış olan ana emülsiyonu buzlukta saklayarak ihtiyaca göre hergün sulandırılmaktadır, böyle bir usul en azami bir hafta kadar kullanılır, ancak böyle bir çabuşmada canlı virüsü korumak ve iğtibare başka mikroplar üsürmemek için azami dikkat lüzumdur.
- 4) Canlı aşıda sterilite kontrolü çok ehemmiyet kesbeder, bunu birkaç defa tekrarlamak mecburiyeti vardır.
- 5) Aşı günlük hazırlanacağından elde büyük bir stok bulunmayacağı gibi kullanılmıyacak aşılarda atılacağından israfa sebep olur.
- 6) Canlı aşı uzak yerlere gönderilemez. Larıların aşı merkezine gelmesi şarttır.
- 7) Zerkedilen aşı dozları değiştiğinden bu aşı muhakkak bir mütehassıs tarafından yapılması icabeder.
- 8) Canlı virüsü elde tutmaktır icabettiğinden daimi surette taşıyıcıda idamesi icabeder, bu da virüsün takibini güçleştirir.
- 9) Emniyetle canlı aşular, daha fazla aksidan paratitik yapmaktaadır. Bu usulde aksidan paratitik öldürülmüş oşaya nazaran hisli daha fazladır.

10) Nesciasabinin mekanik vasıtalarla ezilmesi gayet yeknasak bir emülsiyon elde edilmesini temin eder ki, şiringa iğnelerinin tıkanmasını bertaraf eder.

10) Nesciasabinin ezilmesi el ile yapılabilemeyen yeknasak bir emülsiyon yapılamaz. Bundan dolayı şiringa iğneleri tıkanabilir. Bu da ısırilana ikinci bir iğnenin batırılması gibi nâhoş bir ameliyeye sebep olur.

#### **Fenollü aşının Türkiyede tatbiki ve zamanla uğradığı tadilat:**

1932 senesi haziran ayı başında (1.6.1932) Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Müessesesinde bir kuduz laboratuvarı kurulmuş ve fenollü aşının tecrübelerine başlanmıştır. Yapılan tecrübeler muvafık netice verdikten sonra 1932 temmuz ayının 18 inde (18.7.1932) faaliyete geçmiştir. 1932 senesi beş buçuk ayı içinde Müessesede 79 kişiye bu usulde aşı tatbik edilmiştir. Ölen ve aksidan paralitık yoktur. 1933 senesinde (8.3.1933) açılan 26 kuduz tedavi istasyonuna aşı sevkiine başlanmıştır.

İlk zamanlarda aşı müessesede şu suretle hazırlanıyor ve iki formül üzere tatbik ediliyordu:

Sabit virüsten dimağ dahilinde şiringa edilmiş olan tavşanlar agonize bir hakte iken kesilerek öldürülür. Dumağı ve maddar ilği isteril olarak alınır, evvelce darası alınmış boncuklu şşelere konur, bundan sonra tekrar tartılır. Alınan nesciasabi miktarı şişenin üzerindeki etikete de ayrıca kaydedilir, üzerine 1 % fenollü tuzlu su koyarak yıkanır, su dekante edildikten sonra buzlukta bir müddet bekletilir. (buzluktan alınan şişelerdeki nesic domuz olduğundan daha çabuk ezilir) bundan sonra şişeler sallanarak nesic iyice ezilir. 4 % nesciasabiyi ihtiva etmek üzere 1 % fenollü tuzlu su ile emülsiyon hazırlanır ve gaz bezinden süzülür. Elde edilen emülsiyon 37 derecelik etüve konur .24 saat bekletilir. Etüvden çıkardıktan sonra ana emülsiyon yarı yarıya fenolsüz tuzlu su ile sulandırılır. Bu suretle nesciasabi miktarı 2 % ve fenol nispeti de 0.50 % indirilmiş olur. Bu suretle hazırlanan aşidan isterlite kontrolü yapılır, tavşan veya kobaylara dimağa 0.1 miktarı şiringa edilir, hayvanlar 14 gün takip edilir. Aşı buzlukta, bir ay bekletilir. Bundan sonra şişelere tevzi edilir, sevkiine başlanır. Kullanma müddeti tavşan ve koyunlardan dimağ alındığı günden itibaren 6 aydır, yaz aylarında 4 aydır.

1932 - 1933 - 1934 de 2 % nesciasabiyi havi aşı hazırlanmıştır. Günde bir şiringa ve tedavi müddeti 14 - 20 gün olarak kabul edilmiştir.

1935 de ise 3 % nesciasabiyi havi aşı hazırlanmıştır. Günde bir şiringa ve tedavi müddeti 14 - 20 gündür.

1937 de yine 3 % nesciasabiyi havi asi hazırlanmıştır. Yalnız tedavi müddeti uzatılmıştır. Günde bir şiringa olmak üzere 14 - 20 - 24 gündür.

1944 5 % nesciasabiyi havi aşlar hazırlanmaya başlanmıştır. Günde bir tek şiringa olmak üzere tedavi müddeti 14 - 20 - 24 gündür.

**Ankara Refik Saydam Merkez Hıfızsalıha Müessesesine bağlı Kuduz Tedavi İstasyonları:**

Aşağıda (1) numaralı cedvelde görüldüğü üzere 1933 de ise 26 istasyonla bağlanmış ve tedricen bu istasyon miktarı çoğaltılmıştır. 1948 nihayetinde Müessesemiz istasyonun haric S2 istasyon var idi. Bir numaralı cedvelden istasyonların kuruldukları tarihi görmek mümkündür.

Cedvel No. 1

Tableau No. 1

Bu istasyonların kuruluş tarihleri aşağıda gösterilmiştir:

Sene Année	Kuduz tedavi istasyonu Station de traitement antirabique	Adet Nombre
1933	"	26
1934	"	28
1935	"	30
1936	"	34
1937	"	37
1938	"	52
1939	"	52
1940	"	57
1941	"	66
1942	"	66
1943	"	67
1944	"	72
1945	"	74
1946	"	77
1947	"	79
1948	"	82

**1933 - 1935 senelerinde yapılan tedavi:**

1933 ve 1934 de ısırıklara, yüzde iki (2 %) nesciasabiyi havi olan asi tatbik edilmiş, tedavi iki formül üzerinden (14 - 20 gün) yapılmış ve tedavi görenler 560 - 1600 miligram nesciasabi almış idi.

1935 de ise nesciasabi miktarı yüzde üç (3 %) çıkarıldığından tedaviye gelenler (14 - 20 günlük) tedavi müddeti içinde 840 - 2400 miligram nesciasabi almışlardır.

Bu devirde yani 1933 - 1934 - 1935 de tedavi gören 2989 kişinin tedavisini hülâsa eden (2) numaralı cedvel aşağıda arz edilmiştir:

1933 - 1934 - 1935 senelerinde bu aşı ile aşılanmış olanlar  
Les sujet vaccinés pendant les années 1933 - 1934 - 1935

Cedvel No. 2      Tableau No. 2

Enstitü Institut	Sıra Numarası	Aşı Vaccin	Tedavi mübâdeli jours de traitement	Tedavi görünler Sujets traités	Ölüm Décès	Ölüm % mortalité	Aksedim paralitik Accidents paralytiques
Ankara	1933	500 - 1600 mg. Semple	11 - 20 gün	179	0	—	0
Dépendances	1932	500 - 1600 mg. Semple	11 - 20 gün	255	2	—	0
Ankara	1931	500 - 1600 mg. Semple	11 - 20 gün	111	0	—	0
Dépendances	1931	500 - 1600 mg. Semple	11 - 20 gün	966	7	—	0
Ankara	1935	810 - 2400 mg. Semple	11 - 20 gün	172	0	—	0
Dépendances	1935	810 - 2400 mg. Semple	11 - 20 gün	1316	7	—	0
				2989	10	0.33	0

Cedvele göz gezdirildiği zaman, 2989 kişiden yalnız 10 kişinin tedavi-den istifade edemediği görülüyor. Burada ölüm nispeti 0.33 % dir.

Bizim kullandığımız nesciâsabi miktarına yakın miktarda aşı ile tedavi yapmış olan Changhai da ölüm nispeti 0.50 % dir ki bize nazaran daha yüksektir.

Bizim aldığımız neticeleri dünyanın diğer memleketlerinde yapılmış olan tedavi usulleri ile mukayese eder isek bu memleketlerden bazıları bizden daha düşük nesciâsabi miktarları ile tedavi yaptıkları görülür. Bu farkları yakından takip etmek gayesiyle 1935 senesinde nesredilmiş olan Bulletin trimestriel de l'organisation d'hygiène mecmuasının Volume 4 ve 777 inci sayfasından aynen alınmıştır.

Enstitü Institut	Sıra Numarası	Aşı Vaccin	Tedavi mübâdeli jours de traitement	Tedavi görünler Sujets traités	Ölüm Décès	Ölüm % mortalité	Aksedim paralitik Accidents paralytiques
1) Bağdat (Européenne)	1933	700 - 3500 mg. Semple	7-11	13	0	—	0
2) (non Euro- péenne)	1933	700 - 3500 mg. Semple	7-11	266	0	—	0
3) Bangkok traités à l'Institut	1933	okentipol	11	109	5	0.53	0

Estatul Institut	Supra Anilor	Abi Vârste	Vederea impulsivă Jones de tratament	Totali gândind Subjeți trăiți	Olim Deces	% olim % mortalitate	Alteca paralizic Accidents paralytiques
4) Bangkok trăiți în dehors	1933	"	11	617	5	0.81	0
5) Bombay (Européene)	1933	500 + 5000 mg. Scarpie	7-14	557	0	—	0
6) Bombay (non Euro- péene)	1933	500 + 5000 mg. Scarpie	7-14	7674	33	0.43	0
7) Le Caire Européene	1933	1450 + 2000 mg. Scarpie	11-20	90	0	—	0
8) Le Caire (non Euro- péene)	1933	1500 + 2000 mg. Scarpie	11-20	2870	24	0.28	0
9) Calcutta	1933	550 + 700 mg. Scarpie	7-14	7332	38	0.50	0
10) Cornoll (Romane)	1933	600 + 300 mg. Scarpie	12-18	763	3	0.39	0
11) Columbia	1933	"	11	990	7	0.71	1 gues
12) Casovar (Européene)	1933	500 + 700 mg. Scarpie	7-14	281	0	—	0
13) Casovar (non Euro- péene)	1933	700 + 5000 mg. Scarpie	7-14	9102	33	0.36	0
14) Cracovia (Européene)	1933	"	20	111	1	0.90	0
15) Hong-kong (China)	1933	1000 mg. Scarpie	11	208	0	—	0
16) Jerusalem	1933	750 + 5000 mg. Scarpie	11-20	760	1	0.13	0
17) Kazan clasa II trăiți în L'Institut	1933	1000 mg. Scarpie	11	154	0	—	0
18) Kazan clasa II trăiți în dehors	1933	1000 mg. Scarpie	11	4229	11	0.26	0
19) Kazan clasa III trăiți în L'Institut	1933	2000 mg. Scarpie	11	1662	3	0.03	0

Enstitü Institut	Sene Année	Aşı Vaccin	Çabavi müddeti Jours de traitement	görenler Tedavi Sujets traités	Ölüm Décès	% ölüm % mortalité	Aksidan paralitik Accidents paralytiques
20) Kasauli déhors traités au classe III	1933	3500 mg. Semp	14	5000	15	0.30	1
21) Kasauli classe IV traités à L'Institut	1933	7000 mg. Sempie		992	20	2.02	0
22) Kasauli classe IV traités au déhors	1933	7000 mg. Sempie		1722	37	2.15	2 guéris
23) Kuala Lumpur ( états Ma- lais fédé- rés)	1933	1400 - 2500 mg. Sempie	14-21	16	0		0
24) Lisbonne	1933	1500 - 7500 mg. Sempie	10-10	265	0		0
25) Lwow tra- ités ( au déhors)	1933	Mulford	20	221	0		0
26) Lwow pra- déhors) itès (au	1933	Sempie	20	637	3	0.17	0
27) Milan	1933	2500 - 7500 mg. Sempie	15-25		0		0
28) Mexico	1933	2240 - 4960 mg. Sempie	14-16	3469	0		0
29) Mexico	1933	2240 - 4960 mg. Sempie	14-16	3241	0		0
30) Newyork	1933	Sempie	14-21	1211	0		0
31) Rangon (Européene)	1933	700 - 7000 bg. Sempie	7-14	170	0		0
32) Rangon nou Euro- péene	1933	700 - 7000 bg. Sempie	7-14	1366	7	0.51	0
33) Santa Cla- ra Cuba	1933	1920 - 3260 mg. Sempie	15-21	451	0		0
34) Santiago Chili	1933		14-20	184	0		0
35) Chang-Hai (Européene)	1933	675 - 1800 mg. Sempie	15-24	438	0		0

Enstitü İstitüt	Yılı Sene	Age Yaş	Tedavi modu Jante de traitement	Tedavi görevleri Sipariş traités	Ölüm Décès	% ölüm % mortalité	Aksidan paralitik Accidents	
26) Chang-Hai (non-Eure péne)	1935	670 - 1570 mg.	Simple	16-21	250	2	0,75	0
27) Toronto	1933		Simple	11-21	15	0	—	0
28) Toronto	1933		Simple	11-21	62		1,01	
29) Varsovi (traités à L'Institut)	1933	800	mg. Simple	20	116	0		0
30) Varsovie (Traités au débors)	1933	800	mg. Simple	20	1903 59804	12 279	0,61 0,43	0

Bu cedvel tetkik edilince, 59804 ısırlan şahıstan 259 kişinin tedavi-  
den faydalanmadığı görülür. Burada ölüm nispeti 0,43 dır. Bu şahıslar  
arasında 6 kişi paralitik aksidalar göstermiş ve birisi ölüm ile nihayet-  
lenmiştir.

Bizde 1933 - 1935 senelerinde yukarıda arzedilen (2) numaralı ced-  
velde görüldüğü üzere 2989 vak'adan hiç birisinde paralitik aksidana  
tesadüf edilmemiştir.

Dünyada aynı şartlarda ısırlınus iki şahsın bulunmasına imkân ol-  
madığına nazaran istatistiklerden kati yüzde yüz bir netice çıkarmanın  
da imkânı yoktur. Aynı hayvan tarafından, aynı zamanda ısırlan iki  
şahsın da aynı miktar virüs ile temasa gelmesine de imkân yoktur. Bi-  
risinde yara gayet hafif olduğu halde gayet bol virüs ile temas etmiş olabi-  
leceği gibi çok ağır yaralanmış bir şahsın da az miktarda virüsle temasa  
gelmiş olması da pek mümkündür. Bol kazıyan bir yarayı kendi kanı  
ile yıkayacağını da tabii görmek lazımdır. Şu halde muhtelif memleket-  
lerde, muhtelif miktarlarda nesciasabi miktarı ile tedavi gören şahıslar  
arasındaki neticeler çok farklı oluyor. Bunun üzerinde fazla durmadan  
(3) numaralı cedvelde en yüksek nesciasabi miktarı kullanan enstitülerle  
en düşük miktarlarda nesciasabi kullanan müesseseleri arz etmekle ik-  
tifa edeceğiz. İtalya'da Milano şehrinde 14 - 21 günlük tedavide 4500-7500  
miligram nesciasabi kullanılmış ve Rangon'da 7-14 günlük tedavide



700-7000 miligram nesçiasabı kullanılmıştır. Halbuki Calcutta'da 7-14 günlük tedavide 350 - 700 miligram nesçiasabı kullanılmıştır.

Memleketimizde 1933 senesinden 1948 senesi sonuna kadar tedavi görenler:

*Les sujets vaccinés dans nos stations antivariolique par la méthode de Semple pendant la période de 1933 - 1948:*

1933 senesinden 1948 senesi sonuna kadar 55219 kişi tedavi görmüştür. Burada muhtelif senelerde tedavi edilenlerin tedavi müddetine göre almış oldukları nesçiasabı miktarı, tedavi günleri, tedavi görenlerin adedi, ölüm miktarı ve yüzde nispeti ile zuhura gelen aksidan paralitık miktarını toplu olarak 4 No. lu cedvelde göreceğiz.

Cedvel No. 4      *Tableau No. 4*

Şunu Année	Age Vaccin	Tedavi müddeti Jours de traitement	Tedavi görenler Sujets traités	Ölüm Décès	% ölüm % mortalité	Aksidan paralitık Accidents paralytiques
1933	360-1600 mg. Semple	11-20	131	2	0,16	0
1934	360-1600 mg. Semple	11-20	1077	1	0,09	0
1935	810-2400 mg. Semple	11-20	1178	7	0,47	0
1936	840-2400 mg. Semple	11-20	1964	0	0,15	0
1937	840-2400-4320 mg. Semple	14-20-24	1990	7	0,36	0
1938	840-2400-4320 mg. Semple	14-20-24	2501	2	0,07	0
1939	840-2400-4320 mg. Semple	14-20-24	2849	0	0,32	3 Şifa guéris
1940	840-2400-4320 mg. Semple	11-20-24	3128	5	0,16	1 Şifa guéri
1941	840-2400-4320 mg. Semple	14-20-24	3090	2	0,05	0
1942	840-2400-4320 mg. Semple	14-20-24	4136	3	0,07	0
1943	740-2100-4320 mg. Semple	14-20-24	4171	5	0,12	0
1944	1400-4000-7200mg.Semple	14-20-24	3584	1	0,03	0
1945	1400-4000-7200mg.Semple	14-20-24	1255	6	0,15	0
1946	1400-4000-7200mg.Semple	14-20-24	3201	6	0,11	1 Şifa guéri
1947	1400-4000-7200mg.Semple	14-20-24	5613	2	0,03	10Ölüm Décés
1948	1400-4000-7200mg.Semple	14-20-24	8911	3	0,02	(1 Ölüm) 5 (1 Décés)
			55219	70	0,12	11 (2 ölüm) (2 Décés)

Notice şühümştir.

(4) numaralı cedvelde görüldüğü üzere tedavi edilen 55219 kişiden 70 kişi ölmüş ve 11 kişi paralitik aksidan göstermiştir. Paralitik aksidan gösterenler arasında 2 ölüm vardır.

Şu hale göre: Ölüm nispeti 0.12 ve aksidan paralitik nispeti ise 0.02 ye yakındır. Aksidan paralitikten ölen 11 kişi 55219 a nazaran ölüm nispeti ise yüzde 0,000036 ıdır.

Bütün dünyada Fenollü aşidan, bizim kullandığımız usulümüze benzeyen usul ile tedavi görenler:

Bizim aldığımız neticeyi mukayeseye yarar ümidi ile 1940 senesinde Mckendrick tarafından verilmiş olan bütün dünya listesini aşağıdaki (5) numaralı cedvelde arz ediyoruz.

Bu liste, Bulletin de L'organisation d'hygiene mecmuasının Volume IX, N. 1. 1940. Sahife 33 den aynen alınmıştır.

Cedvel No. 5  
Tableau No. 5

Enstitü Institut	Senesi Année	Ağı Vaccin	Totale milyet Jours de traitement	Tedavi görenler Sujets traités	Ölüm Décès	Ölüm + paralitik + accidents	Aksidan paralitik Accidents	
1) Accra, Côte de l'Or	1935	" Simple	"	45	3	6.67	0	
2) Accra, Côte de l'Or	1936	" Simple	"	4	0	—	0	
3) Accra, Côte de l'Or	1937	" Simple	"	45	0	—	0	
4) Ankara	1935	840-2400 mg.	Simple	14-20	1178	7	0.47	0
5) Ankara	1936	840-2400 mg.	Simple	11-20	1094	9	0.45	0
6) Ankara	1937	840-2400 mg.	Simple	14-20	1900	7	0.37	0
7) Bağdad (Européens)	1936	700-3500 mg.	Simple	"	17	0	—	0
8) Bağdad (non Euro- péens)	1936	700-3500 mg.	Simple	"	184	0	—	0
9) Bağdad (Européens)	1937	760-3500 mg.	Simple	"	8	0	—	0
10) Bağdad (non Euro- péens)	1936	350-3500 mg.	Simple	7-14	343	2	0.58	0
11) Bangkok, a l'Institut	1937	Vaccin obénué	14	1217	1	0.08	0	

Entité Institut	Site Année	Age Vaccin	Traité (total) Jours de suivi	Traité par 100 de total	Mort D'even	Mort relative	Mort absolue	Mort relative accidents cataclysmes
2) Bangkok, hors de l'Institut	1936	Vaccin pédonique	11	129	1	0,22	0	
3) Bangkok, à l'Institut	1937	Vaccin pédonique	11	128	5	0,19	0	
4) Bangkok, hors de l'Institut	1937	Vaccin pédonique	14	1603	2	0,18	0	
5) Bombay (Européens)	1936	700-7000 mg. Sérum	7-14	327	0		0	
6) Bombay (non Euro- péens)	1936	700-7000 mg. Sérum	7-14	7760	31	0,20	0	
7) Bombay (Européens)	1937	700-7000 mg. Sérum	7-14	370	0		0	
8) Bombay (non Euro- péens)	1937	700-7000 mg. Sérum	7-14	1182	16	0,51	0	
9) Brazzaville, Ango Française	1936	* Sérum	11	19	0		0	
10) Brazzaville, Ango Française	1937	* Sérum	14	27	0		0	
11) Calcutta, à l'Institut (Européens)	1936	350-700 mg. Sérum	7-14	111	0		0	
12) Calcutta, à l'Institut (non Euro- péens)	1936	350-700 mg. Sérum	7-14	809	0		0	
13) Calcutta, Dépendances (Européens)	1936	350-700 mg. Sérum	7-14	190	0		0	
14) Calcutta, Dépendances (non Euro- péens)	1937	350-700 mg. Sérum	7-14	1028	20	0,72	0	
15) Calcutta, à l'Institut (Européens)	1937	350-700 mg. Sérum	7-14	130	0		0	

INSTITUT	Année	Age	Age	Travaux effectués	Travaux pendant l'année	Ordon Dées	% mortalité % l'année	Alcool par litre	Alcool par litre
26) Calcutta, à l'Institut (non Euro- péens)	1937	250-700	mg. Simple	7-11	1050	2	0.19	0	
27) Calcutta, Dépendances (Européens)									
28) Calcutta, Dépendances (non Euro- péens)	1937	250-700	mg. Simple	7-11	202	0		0	
29) Cernault, Roumanie (cas légers)	1936	250-700	mg. Simple	7-14	511	28	0.74	0	
30) Cernault, Roumanie (cas légers)	1936	2100-3000	mg. Simple	11-20	575	1	0.17	0	
31) Colombo	1936	350-900	mg. Simple	7-18	1093	9	0.15	0	
32) Colombo	1937	250-1000	mg. Simple	7-21	2175	9	0.11	0	
33) Coonor (Européens)	1936	700-7000	mg. Simple	7-14	312	0		0	
34) Coonor (non Euro- péens)	1936	700-7000	mg. Simple	7-11	11678	19	0.16	0 (mort)	
35) Coonor (Européens)	1937	700-7000	mg. Simple	7-14	351	1	0.29	0	
36) Coonor (non Euro- péens)	1937	700-7000	mg. Simple	7-14	11382	22	0.19	0 (guér)	
37) Cracovie	1936	2000	mg. Simple	-20	231	1	0.13	0	
38) Cracovie	1937	2000	mg. Simple	-20	226	0		0	
39) Freetown, Sierra-Léone	1936		? Simple	?	16	0		0	
40) Freetown, Sierra-Léone	1937		? Simple	?	16	0		0	
41) Galatz, Roumanie	1936	2250-7500	mg. Simple	10-25	715	2	0.28	0	
42) Galatz, Roumanie	1937	3750-12500	mg. Simple	15-25	1149	3	0.21	0	
43) Hong-Kong	1937	1400-2800	mg. Simple	14	256	0		0	
44) Hong-Kong	1937	1400-2800	mg. Simple	14	231	0		0	

Instituut Eustitia	Stichting Aardbe	Vaarsen Aa	Трудовой Институт (non-Euro- peens)	Девята Школа (non-Euro- peens)	Девята Школа (non-Euro- peens)	Девята Школа (non-Euro- peens)	Девята Школа (non-Euro- peens)	Девята Школа (non-Euro- peens)
16) Kasari, à L'Institut (non Euro- peens) classe II	1935	11000	ing. Simple	11	100	0		0
19) Kasari, Dépendantes (non Euro- peens) classe II	1936	11000	ing. Simple	11	1961	0		I (guéri)
17) Kasari, à L'Institut (non Euro- peens) classe III	1936	3700	ing. Simple	11	337	0		0
48) Kasari, Dépendantes (non Euro- peens) classe III	1936	3500	ing. Simple	11	8456	29	6,31	0
49) Kasari, à L'Institut (non Euro- peens) classe IV	1936	7900	ing. Simple	11	251	2	1,17	0
50) Kasari, Dépendantes (non Euro- peens) classe IV	1936	7900	ing. Simple	11	1539	11	1,63	I (guéri)
51) Kasari, à L'Institut (Européens) classe II	1937	11000	ing. Simple	11	8	0		0
52) Kasari, à L'Institut (non Euro- peens) classe II	1937	11000	ing. Simple	11	160	0		0

Enstiti Institut	Sene Année	Asi Vacun	Tedavi muhiti Jours de traitement	Tedavi qabir Sujets traités	Décès Ölm	$\frac{1}{\%}$ Ölm	$\frac{1}{\%}$ Mortali	Akaidan paralitik Accidents psalytiques
53) Kasauli, Dépendances (Européens) classe II	1937 1400	mg. Simple	14	94	0			0
54) Kasauli, Dépendances (non Euro- péens) classe II	1937 1400	mg. Simple	14	2468	3	0.12		0
55) Kasauli, à L'Institut (Européens) classe III	1937 3500	mg. Simple	14	32	0			0
56) Kasauli, à L'Institut (non Euro- péens) classe III	1937 3500	mg. Simple	14	305	0			0
57) Kasauli, Dépendances (Européens) classe III	1937 3500	mg. Simple	14	266	0			I (guéri)
58) Kasauli, Dépendances	1937 3500	mg. Simple	14	9242	28	0.30		I (guéri)
59) Kasauli, à L'Institut (Européens) classe IV	1937 7000	mg. Simple	14	3	0			0
60) Kasauli, à L'Institut (non Euro- péens) classe IV	1937 7000	mg. Simple	14	219	5	2.28		0
61) Kasauli, Dépendances (Européens) classe IV	1937 7000	mg. Simple	14	114	3	1.75		0

Enstitü Institut	Sene Année		Apt Vaccin	Tedayi infektü Jours de traitèment	Tedayi kürvenür süjela negüzi	Ölüm Décès	Ölüm % Mortalité		Aksidan parazitik Accidents parazitiques
	1937	7000					% Ölüm	% Mortalité	
62) Kasauli, Dépendances (non Euro- péens) classe IV	1937	7000	mg. Sempile	14	5211	51	0,08	2 (guéri)	
63) Kuala Lumpur, Ma- laisie	1936	1400-2100	mg. Sempile	14-21	21	0	—	0	
Lumpur, Ma- laisie	1937	1400-2100	mg. Sempile	14-21	169	0	—	1 (guéri)	
65) Lagos, Nigeria	1935	?	mg. Sempile	?	156	1	0,64	0	
66) Lagos, Nigeria	1936	?	mg. Sempile	?	105	0	—	0	
67) Lagos, Nigeria	1937	?	mg. Sempile	?	380	2	0,53	0	
68) Lisbonne	1936	2500-1000	mg. Sempile	10-40	637	0	—	0	
69) Lisbonne	1937	2500-1000	mg. Sempile	10-40	933	1	0,11	0	
70) Lwow, Pologne, à L'Institut	1936	?	mg. Sempile	20	9	0	—	0	
71) Lwow, Pologne, à L'Institut	1936	?	mg. Sempile	20	496	2	0,40	0	
72) Lwow, Po- logne	1937	?	mg. Sempile	20	708	0	—	0	
73) Nairobi, Kènia	1936	1400-7000	mg. Sempile	14	8	0	—	0	
74) Nouvelle - Orléans (Européens)	1936	?	mg. Sempile	15 ?	286	0	—	0	
75) Nouvelle - Orléans (non Euro- péens)	1936	?	mg. Sempile	15 ?	0	0	—	0	

Nuitité Institut	Pays Année	Age Vaccin	Toutes soûbles Jours de traitemént	Toutes Sujets Toutes	Où Décès	Mortalité		Autres paralysés Accidents paralytiques	
						%	Nombre		
76) Nouvelle - Orléans (Européens)	1937	?	mg. Simple	11	?	1018	1	0,09	0
77) Nouvelle - Orléans (non Euro- péens)	1937	?	mg. Simple	14	?	324	0	-	0
78) New-York	1936	?	mg. Simple	14-21	?	1894	0	-	0
79) New-York	1937	?	mg. Simple	14-21	?	2276	0	-	0
80) Palestine	1936	?	mg. Simple	11	?	1808	1	0,06	0
81) Palestine	1937	?	mg. Simple	11	?	1881	2	0,11	1 (guéri)
82) Rangoon (Européens)	1936	700-7000	mg. Simple	7-14	?	208	0	-	1 (guéri)
83) Rangoon (non Euro- péens)	1936	700-7000	mg. Simple	7-14	?	1487	3	0,13	2 (mortels)
84) Rangoon (Européens)	1937	700-7000	mg. Simple	7-14	?	315	0	-	0
85) Rangoon (non Euro- péens)	1937	700-7000	mg. Simple	7-14	?	1953	0	0,10	3 (mortels)
86) Santiago Chili	1936	2240-1800	mg. Simple	?	?	754	0	-	0
87) Santiago Chili	1937	2234-1800	mg. Simple	?	?	680	0	-	0
88) Changhaï (Européens)	1936	562-3000	mg. Simple	15-25	?	270	0	-	0
89) Changhaï (non Euro- péens)	1936	562-3000	mg. Simple	15-25	?	614	1	0,05	0
90) Changhaï (Européens)	1937	1125-1800	mg. Simple	15-21	?	142	0	-	0
91) Changhaï (non Euro- péens)	1937	1125-1800	mg. Simple	15-21	?	425	1	0,23	0
92) Shilong, à L'Institut	1936	700-1200	mg. Simple	7-14	?	102	0	-	(non mort.)



Enstitü Institüt	Sıra Amaç	Yaş Yaşları	Tedavi tedavisi günü ve tedavisi	Tedavi günü ve tedavisi	Ölüm Ölüm	% Ölüm % Ölüm	Aksidan paralitik Aksidan paralitik	
93) Shantung, à L'Institut	1937	100-1200	mg. Sempile	7-11	118	1	0,08	0
94) Sivas, Turquie	1937	840-2400	mg. Sempile	14-20	77	0	—	0
95) Tehéran	1936	?	mg. Sempile	20-30	96	0	—	0
96) Tehéran	1937	?	mg. Sempile	20-30	188	0	—	0
97) Toronto	1936	?	mg. Sempile	11-21	10	0	—	0
98) Toronto	1937	?	mg. Sempile	14-21	19	0	—	0
99) Varsavie, à L'Institut	1936	1400-3000	mg. Sempile	20-25	295	0	—	0
100) Varsavie, hors de L' Institut	1936	1140-?	mg. Sempile	20-25	2624	8	0,30	0
101) Varsavie, à L'Institut	1937	1600-4000	mg. Sempile	20-25	377	0	—	0
102) Varsavie, à L'Institut	1937	1600-2000	mg. Sempile	20-25	3482	8	0,23	1 (guéci)
					135058	487	0,36	20 (1 mor- tels)

Bu uzun cedvelde, tedavi gören 135058 kişiden 487 kişinin kuduzdan öldüğünü görüyoruz. Demek oluyor ki ölüm nispeti yüzde 0,36 dir. (0,36 %) bunlardan 20 kişide de paralitık aksidan görülmüş ve 3 ölüm tesbit edilmiştir. Şu vaziyete göre bizde kuduzdan ölüm nispeti yüzde 0,12 dir. (0,12 %). Yani üç misli az ise de aksidan paralitık nispeti yüksektir. Bizde aksidan paralitık yüzde 0,019 %, İken Mckendrick'in cedvelinde yüzde 0,013 % dir.

Hindistan'da Kasauli Enstitüsünde tedavi gören 9938 kişiden 6 kişide ölüm ile neticelenmeyen aksidan paralitık hususda görülmüştür ki yüzde nispeti 0,04 % dir.

Birmanya'da Rangoon Enstitüsünde tedavi gören 3441 kişiden 6 kişide aksidan paralitik husule gelmiş ve 2 kişi ölmüştür. Burada aksidan nispeti yüzde 0.14 % dir.

Coonoor Enstitüsünde tedavi gören 11678 kişiden 2 kişide aksidan paralitik görülmüş ve birisi ölmüştür.

Bu üç enstitüden iki evvelkisinde bizden çok yüksek nispette aksidan paralitik görülmüştür. Coonoor Enstitüsünde ise aksidan paralitik nispeti bizden yüksek değil ise de aksidan paralitikten ölüm nispeti fazladır.

Bizim neticelerimiz ile yabancı istatistikleri arasında mukayeseler:

*A titre de comparaison, nous donnons les resultas obtenus chez nous et chez d'autres pays:*

5 numaralı cedvelde 135048 vak'a hülâsa edilmiş idi. Bu yekûndan 487 kişi kudurarak ölmüş olduğuna göre mortalite nispeti 0.36 % dir. Bu cedvel ile bizim neticeleri mukayese etmek gayesiyle aşağıdaki 6 numaralı cedvelde neticeleri toplu olarak arz ediyoruz.

Cedvel No. 6  
*Tableau No. 6*

	Tedavi gören Sujets traités	Ölüm Décès	% ölüm Mortalité	Aksidan paralitik Accident paralytiques
Bizimkiler	55219	70	0.12	11 (2 ölüm) (2 mortel)
Notro pays				
Yabancı memleketler	135058	487	0.36	20 (3 ölüm) (3 mortel)
Pays étranger				

Yurdumuzda kuduz bakımından tedaviye gelen 55219 şahsın ısırdığı hayvanlara göre tasnif ettiğimizde aşağıdaki (7) numaralı cedvelde hülâsatan arz edilen neticelere varmış oluyoruz:

*Le tableau No. 7 indique le nombre total des sujets traités et leurs classifications d'après l'espèces d'animal mordeur:*

Cedvel No. 7  
Tableau No. 7

Vak'a adedi Nombre de cas	% yıl-kün % du total	Ölüm adedi Nombre de décès	% ölüm % Mortalité	Aksidan paratik paralittiques Accidents	
Köpek Chien	41845	75.7782	49	0.11	0
Kedi Chat	3531	6.0323	1	0.02	0
Kurt Loup	222	0.4020	16	7.20	0
Çakal Chacal	612	1.1119	3	0.48	0
Feresiye Solipèdes	1896	3.4336	1	0.05	0
Mücterre Ruminants	1754	3.1764	0	—	0
Diğer Hayvan Autres animaux	3012	5.4548	0	—	0
İnsan Homme	2345	4.2467	0	—	0
	55.219	99.6359	70	0.12	11 (2 ölüm)

Bu cedvel gözden geçirilince, ısırılanların yüzde 75.77 % sinin köpek, 6.03 % kedi, 0.40 % kurt, 1.11 % çakal, 3.43 % Feresiye, 3.17 % Mücterre, 5.45 % diğer hayvan ve 4.24 % insan tarafından ısırılmış veya temasları sebebiyle tedaviye alınmışlardır.

Isıran hayvanlara göre ölüm nispetini tetkik ettiğimizde:

Köpektan 49 ölüm vardır. Yüzde nispeti 0.11 dir.

Kediden 1 ölüm vardır. Yüzde nispeti 0.02 dir.

Kurttan 16 ölüm vardır. Yüzde nispeti 7.20 dir.

Çakaldan 3 ölüm vardır. Yüzde nispeti 0.48 dir.

Feresiyeden 1 ölüm vardır. Yüzde nispeti 0.05 dir.

İnsan ile temas neticesi tedaviye gelen 2345 kişiden yalnız altı kişi kudurmuş olan, insan tarafından ısırılmış, diğerleri ise yalnız temas etmiş olmaları sebebiyle tedaviye alınmışlardır ki vak'aların yüzde 4.24 % ini teşkil ediyor.

Aksidan paralitik ise 55219 vak'ada 11 dir. Bunlar arasında 9 şifa, 2 ölüm vardır. Yüzde nispeti 0.02 dir.

Isıran hayvanın kuduz olup olmadığına göre tasnifi:

*Preuves de rage chez l'animal mordue:*

Isıran hayvanlardan kuduz oldukları hem klinik, hem de lâboratuvar muayenesi ile tespit edilenler A kategorisine, yalnız klinik müşahede de kuduz olduğu tespit edilenler B kategorisine, ısırılan hayvanın ne olduğu malûm olmayan C kategorisine ve ısırılan hayvanın müşahede neticesinde kuduz olmadığı anlaşılan hayvanlar da D kategorisine taksim edilmiştir. Bu taksime göre, 55219 kişiden ölenlerin miktarını (8) numaralı cedvelde göreceğiz.

Cedvel No. 8  
Tableau No. 8

Vak'a adedi	% çekim	Ölüm adedi	% ölüm	Aksidan paralit
Nombre de cas	% du total	Nombre de décès	% Mortalité	Accidents paralytiques
Kategori A Catégorie	2028 1.8616	1	0.09	0
Kategori B Catégorie	5651 10.2337	7	0.12	0
Kategori C Catégorie	42554 77.0640	62	0.14	0
Kategori D Catégorie	5986 10.8404	0	—	0
	55219 99.9997	70	0.12	11 (2 ölüm)

8 numaralı cedvelde A kategorisinde görüldüğü üzere hem lâboratuvar ve hem de klinikman kuduz olan hayvanlar tarafından ısırılmış olan 1028 şahıstan biri kuduzmuştur. Yüzde nisbeti 0.09 % dir.

Yalnız klinikman kuduz olduğu tespit edilmiş olan B kategorisinde 5651 şahıstan 7 ölüm vardır. Yüzde ölüm nispeti 0.12 % dir.

Isıran hayvanın ne olduğu malûm olmayan C kategorisinde 42554 şahıstan 62 ölüm vardır. Yüzde ölüm nispeti 0.14 % dir.

D kategorisinde ölüm yoktur.

Bizim aldığımız neticeleri Mckendrick'in vermiş olduğu neticeler ile mukayese:

Bu 9 numaralı cedvelde görüleceği üzere bizim neticelerdeki ölüm nispeti daha az bulunmaktadır.

Cedvel No. 9  
Tableau No. 9

Bizim neticeler:				Mckendrick'in neticeleri:		
A. E. C. D. kategorisine giren hayvanlar tarafından ısırlanlar	Ölüm aded.	% mortalite	Categori- A.B.C.D	Nombre de décès	Mortalité %	
A)	1028	1	0.09	8742	22	0.25
B)	5851	7	0.12	7056	22	0.31
C)	42554	62	0.14	11517	438	0.39
D)	5986	0	—	2642	1	0.04
55.219			70	129957	483	

Isırlınış olanlarda yarannın karakterine göre ölüm tasnifi:

*Caractère de la blessure:*

Yarannın derin, sathî veya yara olmadığına göre vuku bulmuş olan kudurma miktarını aşağıdaki 10 numaralı cedvelde arz ediyoruz:

Cedvel No. 10  
Tableau No. 10

Vak'a adedi	% yokun	Ölüm adedi	% ölüm	Aksolan paralik
Nombre de cas	% du total	Nombre de décès	% Mortalité	Accidents paralytiques
Derin	5554	10.5813	33	0.59
Profonde				
Sathî	38419	69.3945	36	0.09
Superficielle				
Yara yok	11246	20.3661	1	0.008
Aucune				
lésion visible				
55219		100.3419	70	0.12
				11 (2 ölüm) (2 décès)

Bu 10 numaralı cedvelde görüldüğü üzere, yarannın derin olmasına rağmen kudurma adedi sathî olanlara nazaran daha azdır. Yalnız hay-

vanın sayıya ile temas neticesi bir şahısta kudurma vak'asının da vukua gelmiş olduğunu görüyoruz.

Derin olarak ısırılmış olan 5554 vak'ada 33 ölüm vardır. Ölüm nispeti yüzde 0.59 % dir. Sathi olarak ısırılmış olan 38419 vak'ada 36 ölüm vardır. Ölüm nispeti yüzde 0.09 % dir.

Isırılmamış, yalnız kuduzlu ile temasa gelmiş olan 11246 vak'ada 1 ölüm vardır. Yüzde nispeti 0.008 % dir.

Isırılmış olanların, çıplak cilt üzerinden veya elbise üzerinden yaralanmaları neticesi ölüm tasnifi:

Interposition de vêtements:

Cedvel No. 11

Tableau No. 11

Vak'a adedi	% yekûn	Ölüm adedi	% ölüm	Aksidan paralit
Nombre de cas	% du total	Nombre de décès	% Mortalité	Accidents paralytique
Çıplak ciltten	17139	31.1175	62	0.36
Sur la peau nue				
Elbise	26834	48.5973	7	0.02
A travers le vêtement				
Yarası yok	11246	203661	1	0,008
Aucune lésion visible				
	55219	100.3419	70	0.12
				11 (2 ölüm) (2 décès)

Tedaviye alınmış olan, 11 numaralı cedvelde yazılı 55219 şahıstan 17139 şahıs çıplak cilt üzerinden ısırılmıştır. Bunlar arasında 62 ölüm vardır. Yüzde nispeti 0.36 % dir.

Elbise üzerinden ısırılmış olan 26834 şahıs arasında 7 ölüm vardır. Yüzde nispeti 0.02 % dir.

Yarası yok, yalnız kuduzlu ile temasa gelmiş olan 11246 şahıs arasında 1 ölüm vardır. Yüzde nispeti 0.008 % dir.

Isırılmış olan şahıslarda ısırığın mahalline göre tasnifi:

*Siege de la morsure:*

Isırılan şahısların, ısırık yerlerine göre ölüm miktarı tahavvül etmektedir. Başından ısırılanlarda en yüksek ölüm vukua geldiği halde gövdeden ısırılmış olanlarda hiç ölüm vukua gelmemiştir. Bu farkları aşağıdaki 12 numaralı cedvelde göreceğiz.

Cedvel No. 12  
Tableau No. 12

Vak'a adedi	% yekûn	Ölüm adedi	% ölüm	Aksidan paraliz
Nombr de cas	% du total	Nombr de décès	% Mortalité	Accidents paralytiques
Baş 3021	5.4528	30	0.99	
Tête				
Kol 15957	28.8974	26	0.16	
Bras				
Gövde 1904	3.4480	0	—	
Tronc				
Bacak 23091	41.8173	13	0.05	
Jambe				
Yara yok 11246	20.3631	1	0.008	
Aucune lésion visible				
55219	99.9816	70	0.12	11 (2 ölüm) (2 décès)

Ölüm nisbetini, 12 numaralı cedvelde yazılı olduğu üzere ısırığın mahalline göre mütalâa ettiğimizde:

Baştan ısırılan 3021 vak'ada 30 ölüm vardır. Yüzde nispeti 0.99 % dir. Koldan ısırılan 15957 vak'ada 26 ölüm vardır. Yüzde nispeti 0,1! % dir. Gövdeden ısırılanlarda ölüm yoktur.

Bacaktan ısırılan 23091 vak'ada 13 ölüm vardır. Yüzde nispeti 0.05 % dir. Yarası yok, yalnız kuduzlu ile temasa gelmiş olan 11246 vak'ada 1 ölüm vardır. Yüzde nispeti 0.008 % dir.

Isırılmış olanlarda, ısırılmanın vukuu ile tedaviye başlandığı tarih arasında geçen zamana göre ölümün tasnifi:

*Nombre de Jours ecoulés entre la morsure et le début du traitement:*

Isırılan şahısların hepsi ısırıldığı zaman müracaat etmezler. Ekseriya ısırılmanın vuku bulduğu hafta içinde müracaat ederler. Bazı ahvalde eşhasın çok geç müracaat ettiği de oluyor.

Aşağıdaki 13 numaralı cemdvelde ölüm adedinin müracaat günlerine göre tasnifini göreceğiz:

Cedvel No. 13  
Tableau No. 13

Vaka adedi Nombre de cas	% yokün % du total	Ölüm adedi Nombre de décès	% ölüm % Mortalité	Aksidan paralik Accidents paralitiques
Gün Jours				
0 - 4 = 40617	73.5562	52	0.12	
5 - 7 = 6981	12.6423	5	0.07	
8 - 14 = 4834	8.7540	8	0.16	
15-21 = 1773	3.2108	1	0.05	
21 günden fazla 1014	1.8363	4	0.39	
Plus de 21 jours				
55219	99.9996	70	0.12	11 (2 ölüm) (2 décès)

Bu 13 numaralı cedvelde, ilk görünüşte tedaviye erken gelenler arasında ölümün fazla olduğu hissi hâsıl oluyor. Halbuki cedvelde mortalite hanesini tetkik eder isek 21 günden sonra gelenler arasında ölüm nispetinin, ısırılanlarının ilk 4 günü içinde müracaat edenlere nazaran üç mislinden fazla olduğu göze çarpar.

Bizde kuduz servisi nasıl çalışır?

Her hafta perşembe günü eldeki stok mevcudunu idame ettirmek üzere ihtiyaca göre, tavşan ve koyunlara virüs fix pasajı yapılır ve altıncı



salı günü tam âraz göstermiş olanlar tehir edilerek agonizan bir halde kesilerek öldürülür. Dimağ ve murdar ilikleri aseptik olarak alınır. Darası alınmış boncuklu şişelere konur, tekrar tartılır. Şişenin üzerindeki etikete de işaret edilmek üzere tartılan nesçiasabî miktarı yazılır. Bu şişelere 1 % fenollü tuzlu su konarak neziç yıkanır, su dekante edilir, buzlukta saklanır, biraz sonra neziç iyice ezilmek üzere şişeler çalklanır. İki kat gaz bezinden süzülerek 1 % fenollü tuzlu su ile 10 % nesçiasabiyi ihtivâ edecek olan ana mahlül hazırlanır. 37 derecelik etüve konur. Etüvde 24 saat bırakılır. Etüvden çıkarıldıktan sonra şişelerdeki ana mahlül miktarına göre yarı yarıya yalnız tuzlu su ile sulandırılır ki bu defa ana mahlülde nesçiasabî miktarı 5 % e ve fenol nispeti de 0.50 % a indirilmiş olur. Bundan sonra, bu suretle elde edilmiş olan emülsiyonun birinci isterlite kontrollü yapılır. Aynı zamanda tavşanlara dimağa 0.1 miktarı şiringa edilerek 14 gün hayvan takip edilir.

Bu kontroller devam ederken emülsiyon buzlukta muhafaza edilir. Bundan sonra aşî temiz ise 50 CC. lik şişelere tevzi edilir, tekrar isterlite kontrollü yapılır, bir hafta bekletilir, bir hafta sonunda kontroller temiz çıktığında aşî sevkedilir. Bu işler tamamlaninceaya kadar bir ay kadar bir zaman aşî buzlukta bekletilmiş olur.

Her ay başı mevcut istasyonların listesi tetkik edilir. Listede yazılı herhangi bir istasyonda, evvelce gönderilmiş olan aşînin kullanma müddeti dolmak üzere ise bu müddet bitmeden bir ay evvel taze aşî gönderilir. Ambalâjı: Aşî 50 CC. lik şişelere konur. Etiketinde seri numarası, hazırlama tarihi ve kullanma müddeti yazılıdır.

İl ve ilcelerde bulunan 82 kuduz tedavi istasyonunda, daimi surette kullanılmaya yarar, bir aşî stoku bulundurulmaktadır. Bu istasyonlarda, her vakit müracaat vukuunda, derhal tedaviye başlayabilecek bir durum idâme ettirilmektedir. Bu vesile ile kuduz servisinin kuruluşundan beri 1933 - 1948 senesi sonuna kadar hazırlanan ve sevkedilen aşî miktarını aşağıdaki 14 numaralı cedvelde arz ediyoruz.

Aşî istihsali ve sevkedilen aşî miktarı:

La quantité du vaccin préparé et la quantité du vaccin expédié:

Cedvel No. 14  
Tableau No. 14

Sene Année	Hazırlanan aşı miktarı litre La quantité du vaccin. Litre préparée	Sevkedilen aşı miktarı litre La quantité du vaccin litre expédié
1933	67	43
1934	88	79
1935	159	112
1936	154	151
1937	212	164
1938	303	219
1939	275	258
1940	500	427
1941	497	450
1942	379	437
1943	572	458
1944	514	468
1945	618	475
1946	586	559
1947	711	621
1948	815	752

*Yazımızın hazırlanmasında istifade edilen Literatür:*

- 1 — A. G. Mckendrick. Quatrième Revue Analytique des rapports Instituts Pasteur sur les résultats de la vaccination antirabique. Bulletin de l'organisation d'hygiène Volume N. 4. 1935. page. 777.
- 2 — A. G. Mckendrick. Neuvième Revue Analytique des rapports Instituts Pasteur sur les résultats de la vaccination antirabique. Bulletin de l'organisation d'hygiène Volume. IX. N. 1. 1940. page. 36.
- 3 — P. Remlinger et J. Bailly- La vaccination Antribique A Domicile. La presse Médicale. N. 36. 13 Juillet. 1935. page 1121.
- 4 — P. Remlinger. Les "Resquilleurs" de la vaccination antirabique. La presse Médicale. N. 13. 13 Février. 1937. page. 228.
- 5 — P. Remlinger- La vaccination antirabique au domicile du mordu. La presse Médicale. 25 Mars. 1936. pages 503 - 504.

- 6 — Rapports de la conférence internationale de la rage, à L'Institut Pasteur de Paris du 25 - 29 Avril. 1927.
- 7 — Dr. Zekâi Muammer Tunçman. Kuduz ve kuduzun çoğalma sebepleri. 1935.
- 8 — Dr. Stephan Baecher. Türkiye'de kuduz aşısı tatbikatı. Türk Hıfzıssıhha ve Tecrübi Biyoloji Mecmuası. Cilt 2. N. 1. 1940. sahife 85.
- 9 — Prof. Dr. Haydar Palavan. Kuduz aşısını halka yaklaştırma meselesi. Pratik Doktor N. 12. 1948.
- 10 — P. Remlinger et J. Bailly, La rage etudes cliniques, expérimentales et immunologiques. 1947. pages. 107 - 110.
- 11 — C. Levaditi et P. Lépine. Les ultravirus des Maladies Humaines, 1937. pages. 465 - 468.
- 12 — P. Remlinger et J. Bailly. La rage et le traitement antirabique pendant des vingt dernières années - extrait de la biologie médicale volume XXXVII. N. 6-7-8. 1948.
- 13 — A. G. Fekendrick. Rage, traitement... Chronique de l'organisation Mondiale de la santé. volume. I. 1947. page. 125.
- 14 — Dr. Abdülkadir Çilesiz. Kuduz ve kuduz savaşı. Sıhhiye Mecmuası. Cilt XVII. Ağustos 1943. Say: 107. Sahife: 724.

*Résultats de 16 années de traitement antirabique par la méthode de Semple en Turquie.*

Dr. Abdülkadir ÇİLESİZ

Le traitement antirabique par la méthode de Semple chez nous, commence avec la création d'un service antirabique à L'Institut Central d'Hygiène Refik Saydam le 1<sup>er</sup> Juin 1932. Pendant les 6 mois de cette année on avait traité 79 sujets sans perte ni accident paralytique.

Le traitement antirabique à 1933 était décentralisé: déjà en 8.3.1933 le service antirabique possédait 26 dépendances dans le pays.

Pendant les années 1932, 1933 et 1934 inclus, les sujets traités en 14 jours de traitements recevaient 560 mgr. et en 20 jours de traitement 1600 mgr. de tissus nerveux. Le vaccin contenait 2 % de matière nerveuse et 0.50 % de phénol. En 1935 la quantité de la matière cérébrale a été 3 % Donc, les traités ont reçu 840 mgr. en 14 jours et 2400 mgr. pendant 20 jours de traitement. En 1937 on a appliqué un autre traitement de 24 jours les cas plus graves. Dans ce cas les sujets recevaient 4320 mgr. de matière nerveuse. A partir de 1944, le taux du tissus nerveux a été porté à 5 %, et depuis, pour la durée de traitement de 14, 20 et 24 jours, les sujets recevaient respectivement 1400, 4000 et 7200 mgr. de matière nerveuse.

Actuellement, le service antirabique de L'Institut Central d'hygiène possède 82 dépendances dans tout le pays.

Dans le tableau N. 1 on été donné les dates de création de ces stations antirabiques.

Nous résumons les résultats obtenus pendant les années 1933, 1934 et 1935 dans le tableau N. 2. De 2989 sujets traités on a eu 10 insuccées. (mortalité 0,33 %) mais, aucun accident paralytique. Au titre de comparaison, nous donnons le tableau de McKendrick paru dans le bulletin de L'Organisation d'hygiène, Volume, N. 4, 1935, page. 777. (Voir le tableau N. 3.).

Dans le tableau N. 4, on trouvera les résultats de 55219 sujets depuis 1933 à 1948 (inclus). 11 y a eu 70 insuccées et 11 cas d'accident para-

lytiques donc, 2 morts. Au titre de comparaison, nous donnons les résultats de traitement obtenus par des différents Instituts et publié par McKendrick dans le bulletin de L'Organisation d'Hygiène, Volume. 9. 1940. page. 33 (voir le tableau N. 5.).

Dans le tableau. N. 6. sont réuni les résultats de tableaux. N. 4 et 5.

Nos sujets traités sont divisés d'après l'espèce d'animal mordu. de 70 insuccès 75.77 % était mordu par le chien, 6.0323 % par le chat, 0.4020 % par le loup, 1.1119 % par le chacal. 3.4336 % par le solipède, 3.1764 % par le ruminants, et 5.4548 % par d'autres animaux. 2345 sujets étaient présenté au traitement à cause de contact avec l'homme enrégés. Seulement six sujets étaient mordus. les autres, n'étaient qu' en contact avec des malades. (Voir tableau N. 7.).

Dans le tableau N. 8., les sujets traités sont classifiés d'après la preuve de rage des animaux mordeurs. Nos résultats sont comparés avec celui de McKendrick dans le tabelau N. 9.

De 70 morts, 33 portaient une plaie profonde, 36 n'avaient que des plaies superficielles tandisqu'un des sujets ne portait aucune lésion visible. (Voir le tableau N. 10). De ces mêmes 70 morts, 62 étaient mordus sur la peau nue, tandisque seulement 7 étaient mordus par dessus du vêtement. (Voir le tableau. N. 11).

Le tableau. N. 12. nous donnons la catégorisation des traités d'après le siège de morsure. De 70 insuccès, 30 étaient morduse de la tête, 26 au bras et 13 de le jambe. aucun mort des mordus du tronc.

Le tableau. N. 13. donne le nombre de jours écoulés entre la date de la morsure et celle du début de traitement.

A cette occasion nous donnons brièvement notre méthode de préparation du vaccin:

Chaque jeudi on inocule des lapins et des moutons nécessaires pour maintenir le stock du vaccin au niveau voulu au centre et aux dépendances. Les animaux agonisants, au 6 cm jours sont égorgés et leurs cerveaux et moelle épinières sont récolté dans flacons à billes de verres tarés.

Les matériaux cerebro - spinaux sont débarassés du sang, en lavant à plusieurs reprises avec de l'eau salée à 1 % et placé, pour un moment dans la Frigidaire. Puis, on broie le tissu par l'agitation, et on ajoute la quantité de l'eau physiologique phéniquée (à 1 %), nécessaire pour obtenir

une suspension à 10 ‰ et on filtre sur le gaz et on porte à 37°. Après 24 heures, le tout est dilué à moitié avec de l'eau salée. Alors, la proportion de la matière nerveuse tombe à 5 ‰ et le phénol à 0.50 ‰. Pendant que les contrôles de stérilité et d'efficacité, la suspension est conservée à la Frigidaire. Puis elle est distribuée dans des flacons de 50. CC. Le vaccin préparé ne peut être utilisé qu'après avoir séjourné un mois à la Frigidaire.

A Chaque dépendance on maintient un petit stock pour parer chaque éventualité. Ce vaccin n'est valable que 4 mois en été et 6 mois en hiver, à partir de sa préparation.

Dans le tableau N. 14. on trouvera la quantité de vaccin préparé et la quantité livrée aux dépendances entre les années 1933 - 1948.

## DİFTERİ TOKSİNİ İSTİHSALİNDE SENTETİK VE SEMİ-SENTETİK VASATLARDA YAPILAN ÇALIŞMALAR

**Dr. Celâl Cansun**

Antijen Şubesi Uzmanı

**Dr. Sabahattin Payzın**

Kontrol Şubesi Uzmanı

1888 yılında, Roux, ve Yersin, difteri basillerinin, bir zehir yapmış olduğunu bulmuşlardır. Bu iki, büyük müellif, toxin için şöyle demişlerdir: "Hastalık esnasında, uzviyet lezyonlarında türeyen, veya, ekildiği buyyon içinde üreyen difteri basilleri, ileri derecede zehirlilik gösteren bir madde hâsıl etmektedirler. Bahis konusu olan bu toksik madde, cersumelerin üretildiği buyyonlarda mevcuttur."

İşte, difteri toksini böylece tesbit ve tarif edildikten sonra, bu konu üzerinde esaslı çalışmalar başlamıştır. Toxinin keşfinden iki yıl sonra, yani 1890 da Behring tarafından, antitoxin keşfi yapılmıştır. E. Roux ve A. Yersin'in toxin bulmalarından sonraki yıllarda, toxin dâima, anti-totoxin istihsalinde kullanılmakta idi. Halbuki, G. Ramonun anatoxini keşfinden sonra ise, toxinin istimali koruyucu fail aşular sahasında intikal etmiş oldu. Difteriye karşı, aşılarmaya dair olan yayımları takip eden günlerden bu ana kadar, difteri basilini iyi şartlar altında üretmek ve kuvvetli toin elde etmek için çok uğraşılmıştır. Bir çok yerlerde çalışmaların esasını teşkil eden, iyi toxin istihsal etmek düşünceleri, kemalini bularak, difteri basilininin metabolizması ile birlikte, kimyevî ve fizikî olayları da inceleme konusu olarak ele alınmıştır. İşte böylece, toxin istihsalî çalışmalarında ve aşı imalinde, daha esaslı ve pratik mesai ile öğrenülecek başarılar ve ilerlemeler kaydedilmiştir. Bir kaç yıl evveline kadar, birçok labortuvarlardaki mesai sadece ampirik ve kompleks üretim yerleri ile didinmeğe inhisar etmekte idi. Böyle vasatların terkibinde birçok yüksek molekülü azot kaynakları vardı. Vasatların terkibinde bulunan bu çeşitli şimik maddelerin toxin istihsalinde oynadığı rolü, tam mânası ile tetkik ve izah etmek hemen hemen mümkün olamamaktadır. Buna rağmen, bu mevzu üzerinde ehemmiyetli çalışmalar yapılmıştır. 1923 de Gröer, difteri toxininin, kültürlerde ilk hafta zarfında teşekkül ettiğini, ve böyle bir

kültür içinde, üreme ile hasil olan asiditeyi tadil edici bir madde bulunduğ'u takdirde, toxinin daha fazla kuvvetli olacağını işaret ettiği gibi, kültür içinde cereyan etmekte olan fiziko - kimik değişiklikler için de nazarı dikkatimizi çekmiştir. Mamafih, kültürlerde önemli rol oynayan, irca hâdisesinin izahı, Roux ve Yersin taraflarından da kaydedilmiştir. Daha sonraları, Abt, Loisean, kültürlerdeki enerji değişikliğini, karbon dioksit teşekkülünü, organik asitleri, smonyacı ve sair metabolizma mahsulâtını incelemişlerdir. Locke, Mann, Pope vasatların içindeki demirin pek mühim bir madde olduğunu göstermişlerdir. Bu demir konusu, meydana atıldıktan sonra, bu sahada hummalı ve alâkalı gayretler başladı. Wadsworth ve Wheeler, vasatların teşkilinde kullanılan muhtelif peptonlardaki, demir miktarının değişik olduğunu iddia ettiler. Bütün bu peptonları, kalsiyum fosfat ile kaynatıldıktan sonra, oksalat ile titre ederek iddialarında haklı olduklarını bittecrübe göstermişlerdir. Strom, peptonlu üretim yerlerinde toxu teşekkülü hakkında muvafakatli bir komunikasyonda bulunmuştur. O bilhassa, karbon hidratlarla, yağ asitleri üzerinde durmakta ve toxu husulünde en müsait çeyin buyyon olduğunu ileri sürmekte idi. Yalnız vasata ilâve edilmesi lâzım gelen buyyon miktarının pek az olmasını tavsiye etmekte idi. Zira: cersümenin üremesinde lüzumu olan asit aminelerin bununla temin edilemesi mümkündür. Böyle terkiibinde, buyyon bulunan ampirik üretim yerlerinde elde edilen toxinin, hazırlanacak olan her vasata göre nasıl bir değişiklik arzettiğini müतालیا etmek zordur. Meselâ: aynı Park William 8 suşu ile, aynı zamanda ve aynı şartlar altında inoküle edilen aynı terkiplerdeki ampirik vasatlardan alınan toxinlerin titreleri başka başkadır. Strom ve Bordet, bu husustaki mesailerinde, bilhassa bu noktaya dikkat edilmesini tavsiye etmektedirler. Son yılların çalışmaları, bütün dünya müecerriblerini büsbütün yeni bir yol üstünde yürümeye tesvik etmiştir. Bu yolun öncüleri, bilhassa, Mueller, Klise, Porter, ve Graybiel'dır. Bunlar, vasatlara ilâve edilmekte olan pepton yerine jelatin veya kazein idrolizatının ikame edilebileceğini söylemişler ve sözlerini de tecrübelerle ispat etmişlerdir. Bu müellifler aynı zamanda, bu şekildeki sentetik vasatlara, Cystine'in katılmasını da büyük bir değer taşıdığına da ilâve etmişlerdir. Nitekim, 1919 da, Davis ve Ferry aynı şeyi teyid etmiş oldular. İşte bugünkü sömi-sentetik ve sentetik üretim yerleri, Pappenheimer, Mueller ve Johnson ve çalışma arkadaşları tarafından tabikat sahasına konmuştur. Bunlar, vasatların terkiplerini basitleştirmişlerdir. G. Ramon, anatoku istihsalı yollarını gösterdikten sonra, bütün dünyada olduğu gibi, bizde de yaku alâkalanmalar başlamış ve yapılan deneylerden de iyi sonuçlar alınmıştır. Refik Saydam Merkez Hıfzussıhha



Enstitüsü laboratuvarlarında, muhtelif toxin ve anatoxinler hazırlanmış, ve koruyucu tedbirler sahasında buna çok önem verilmiştir. Burada esas gaye, bilhassa, antijen değeri yüksek olan aşılarda hazırlamaktır. Difteri anatoxinlerinin, fail muafiyet temin eden aşılarda meyhanında kullanılması, 1925 yılından sonra başlamış, ve gittikçe de ehemmiyet kazanmıştır. Bu tarihlerden sonra, istihsal metodlarında şayan dikkat değişiklikler ve tekâmüller olmuştur. 1898 yıllarında, toxin prodüksiyonunda, Louis Martin meodu ile hazırlanmış üretim yerleri ile çalışılmakta idi. Martin buyyonu, 14 saat müddetle idrolize edilmiş, domuz midyesinden elde edilen mayi pepton ile yapılmaktadır. Bu mayi pepton, müsavi hacimde dana eti suyu ile karıştırılarak üretim yeri hazırlanır. Sonraları, G. Ramon ve A. Berthelot Martin buyyonuna tapioka katmışlar, ve daha sonra da, bunun yerine glikoz ikame etmişlerdir. İşte bu suretle, 0,15 % glikozu ihtiva eden, Martin buyyonuna Park William 8 difteri suşunu ekerek, 8 - 10 Lf. değerinde toxin alınabilmekte idi. Bütü ndifteri kültürlerinin neşvüneması sırasında husule gelen en önemli hâdiselerden biri, vasat terkininde bulunan hidro karbon maddelerin fermantasyonu sonunda hâsil olan,  $Co_2$  ve Asid laktik ( $CH_3 CHO H COO$ ) ile asid asetik ( $CH_3 COOH$ ) gibi organik asitlerin üretim yeri içinde tonlamsıdır. Bu hâdiseden gayri, küçümsenemeyecek bir diğ er hâdis e daha vardır. O da, vasatın gıdal kuvvetini arttırmak maksadı ile kullanılan pepton ve diğ er türlü türlü asit aminelerin yıkılması sonunda açığ a çıkan amonyaktır. Difteri basilinin üretmesi ile zuhur eden asit ve kalevilerin bilhassa hidrojen iyonu kesafetinde, rolleri vardır. Hidrolizler ve sentezler sonunda kendini gösteren enerji, cürsümenin organizmasını kemale getirecek spesifik mahsullerin doğmasına hizmet eder.

Vasatlarda fermantasyon neticesi hâsil olan fazla asiditeyi nötraliz etmek maksadı ile evvelleri, 1 % nisbetinde Sodium asetat katılmakta idi. Bu sayede aynı vasatlarla, difteri toxininin flokül an değeri 20 Lf. e kadar çıkartılmıştır. Bizim laboratuvarlarda, 1930 yılından önce, Smith buyyonu ile çalışılmakta idi Fakat Bu tarihten sonra, Martin buyyonuna dönülmüştür. Bu metodu istihsal edilen toxinlerin protokol No. ları, miktar ve değerleri şöylece gösterilmektedir:

Toxin No.	Miktarı	Değeri
12	20 litre	6 Lf.
16	30 "	10 "
23	18 "	10 "

Toxin No.	Miktarı	Değeri
24	9 "	14 "
25	14 "	10 "
26	6,5 "	6 "
28	15 "	7 "
29	11 "	10 "

1937 - 1938 yıllarında birimizin (C. Cansun) asistanı olarak bulunduğu antijen servisinde, yine Martin buyyonu ile çalışılmakta idi. O zamanlar İstanbuldan sandıklar içinde gelen domuz midelerinden yapılan mayi peptonlarla, difteri üretim yerleri hazırlanır ve P. William 8 suşu ile inoküle edilirdi. Bu ampirik üretim yeri şu şekilde yapılırdı: Domuz mideleri yağlarından ve münzam neşiçlerinden ayrıldıktan sonra, kıyma makinesinde çekilirdi. Eldé edilen kıymanın 350 gramı, 1 % nisbetinde CHL ile asidlendirilmiş 1000 cc. o distileye konarak 48 derecede 24 saat tutulurdu. Bu müddet zarfında hazım işi tamamlanarak mayi pepton elde edilirdi. Bu pepton kış zamanı gelen domuz midelerinden mütemadiyen imal edilerek muakkam bir şekilde saklanırdı. Lâzım oldukça vasat hazırlanarak toxin istihsal edilirdi. O zamanlar yapılan toxinlerden şu neticeler alınmıştır:

Miktarı	Değeri	Toxin No.
30	20 Litre	15 Lf.
31	5 "	15 "
32	30 "	14 "
33	15 "	10 "
34	30 "	13 "
35	25 "	10 "
36	20 "	13 "
37	19 "	15 "
39	31 "	15 "
40	20 "	6 "
41 45	40 "	6 "
47	10 "	5 "
48	21 "	15 "
49	15 "	15 "
50	25 "	6 "

Toxin No.	Miktarı	Değeri
52	30 "	15 "
54	30 "	14 "
56	35 "	10 "
59	35 litre	12 Lf.
60	36 "	1 "
63	20 "	10 "
64	19 "	13 "
66	15 "	10 "
70	25 "	15 "
72	40 "	10 "
73	44 "	10 "
74	22 "	10 "
75	38 "	9 "
76	30 "	9 "

1945 yılından sonra, Martin buyyonu ile, pek iyi neticeler elde edilemediği için tekrar Smith buyyonu ile bazı deneyler ve istihşaller yapılmıştır. Bununla da iktifa edilmiyerek diğer muhtelif vasatlar üzerinde çalışılmıştır. Neticede: ampirik olan üretim yerlerinin içinde, en fazla istifadeli olan Martin buyyonu olduğu anlaşıl原因 olarak tekrar adı geçen üretim yerine önem verilmiştir. O günlerde istihşal edilen toxinleri de sırası ile gösterebiliriz:

Toxin No.	Miktarı	Değeri
80	5 litre	10 Lf.
99	1 "	8 "
100	12 "	12 "
101	16 "	10 "
102	20 "	12 "
103	20 "	10 "
108	5 "	9 "
109	17 "	10 "
110	13 "	10 "
111	15 "	11 "
112	26 "	13 "
113	10 "	15 "

Toxin No.	Miktarı	Değeri
114	15 "	12 "
115	20 "	10 "
116	26 "	13 "
118	20 "	8 "
119	22 "	12 "
122	16 "	7,5 "
127	12 "	14 "
128	8 "	10 "
129	15 "	10 "
143	15 "	5 "
147	8 "	6 "
160	21 "	7 "
166	180 "	16 "
172	160 "	14,6 "
173	15 "	9 "
175	18 "	18 "
179	29 "	17 "
180	10 "	7,5 "
182	35 "	9 "
183	15 "	9 "
186	2,5 "	18 "
187	9,5 "	18 "
188	9 "	20 "

1947 den itibaren, terkininde et suyu bulunmayan sömi - sentetik üretim yerleri ile çalışmalara başlanmıştır. Ampirik vasatları standirdize ederek muayyen değerde bir toxin elde edilmesine imkân hâsıl olamamakta idi.

İlk zamanlar, semi - sentetik olan vasatlara, maya ve karaciğer ekstratlarını karıştırmışlardır. Sonraları, Mueller ve mesai arkadaşları, asid pimelic, acide nicotonic, Beta-balanine ve bazı madeni milhleri ilâve etmişlerdir. Bu sayılan maddeler, difteri basilinin neşvüneması bakımından önemlidir. Mueller, böyle bir vasat ile 100 Lf. değerinde difteri toxinini istihsaline muvaffak olmuştur. Semisentetik ve sentetik vasatların, ampirik vasatlara nazaran her bakımdan rüçhaniyeti vardır. Bu vasatlarla, daha kuvvetli toxin elde edildiği gibi, hiçbir reaksiyon tevlit etmeyen ve ko-

layca anatoxin haline konabilen asıları da yapmak imkânları elde edilmiş olur. Mueller, Cohen, Snyder araştırmalarına devam etmişler ve kazeinin içinde iki üreme faktörünün mevcudiyetini bulmuşlardır. Bunlardan biri, oleic acide, diğeri ise, henüz mahiyeti meçhul yüksek moleküllü bir faktördür. En son olarak, kanaatlar şu noktada toplanmaktadır: Sentetik vasatlarda toxin elde edilebilmesi için, bu vasatlarda kullanılacak olan mevaddın şimikman pür olması (ca) gerekmektedir. Organizmanın fizyolojisi ve toxin teşekkülü mekanizması bakımından bu şartların önemi büyüktür. Daha basit ve ekonomik olan sentetik vasatların mevki tatbika konulmasında, Harvard Üniversitesinin çalışmaları başta gelmektedir. Bu üniversitenin değerli elemanları, son yıllar zarfında, mikrop organizmasının üreme şartları ve toxin busülü için lüzumu olan faktörler sahasında, takdire değer yenilikler meydana koymuşlardır. 1937 de, Pappenheimer jelatin hidrolizat ihtiva eden bir vasatta 25 - 40 ünite flokülan almıştır. İsveçte aynı vasatla çalışıldığı halde ancak 10 - 20 Lf. alınabilmiştir. Biz, sentetik olan Mueller vasatı ile bir takım deneyler yaptık. Mueller'ın orijinal vasatını hazırlayarak, Toronto difteri suşu ile inoküle ettik. Vasat 36 derecelik cütdde, sekiz gün buvakıldı. Her gün durumu kontrol ettik. Basilin üremesi iyi olmadığı gibi, aldığımız toxinden de hiçbir değer göstermeyen sonuçlarla karşılaşmış olduk. Bu hâdise ümitlerimizi asla kırmadı. 5.1.1948 gününde, hazırlanmış olduğumuz Mueller vasatına, ilâve edilen Stock A. mahlûlünün hazırlanmasında bir hata olması ihtimalini düşünerek, ameliyeyi tekrarladık. Bundan baska, elimizde bulunan Difco laboratuvarınının 52113 seri No. lu casamino acide'ı ile tecrübemizi yapmadan evvel, bu spesialite içindeki, N, PH, NaCl, miktarlarını müessesenin kimya laboratuvarında tahlil ettirdik. Kimyahane-nin vermiş olduğu rapora göre, casamino acide'in terkiibinde: % 9.65 N, % 1.42 P, ve % 4.2 NaCl, vardı. Bütün bu bilgileri aldıktan sonra 6.1.1948 gününde, tekrar Mueller üretim yerini hazırladık. Mueller vasatında, evvelâ, ilâve edilecek casamino acide miktarını hesaplamak lâzım idi. Vasatın beher litresine, casamino acide azotundan, 2.3 Gr. koyulacaktı. Elimizdeki eşantiyonun terkiibindeki N miktarı, % 9.65 olduğundan 2.7 gr. azot miktarının ne kadar casamino acide de bulunabileceğini bulmak kolaylaşmış oluyordu.  $\frac{100 \times 2.7}{9.65}$  formülü ile 28 gr. olduğu anlaşıldı.

Demek ki vasatın, her litresine, 28 Gr. casamino acide koymakla, litreye aynı zamanda, 2.7 Gr. azot katmış olunuyordu. Biz 28 Gr. ı tartarak vasata ilve ettik. Evvelâ, balon fojede eritildi ve litreye iblâğ edildi. İlâvesi lâzım gelen ikinci maddede NaCl idi. Casamino acide'in içinde % 4.2

Gr. tuz vardı. O halde, 28 Gr. casamino acide de  $\frac{2,7 \times 100 \times 4,2}{9,65 \times 100} = 1,16$

Gr. tuz var demektir. Bu miktarı, litreye koyacağımızdan miktardan tenzil ettiğimiz takdirde, geriye kalan 3,85 gramı tartıp hazırlamakta olduğumuz vasata kattık. Fosfat ilâvesi için de aynı şekilde hareket edildi. Şöyle ki: raporda zikredilen fosfat miktarı, % 1,42 olduğundan, yine 28 Gr. casamino acide'nin terkibindeki fosfat miktarını bulup esas miktardan düşmek lâzımdı. Bunun için de, yukarıda formül şeklinden istifade edilerek 0,28 olduğu bulundu. Vasatın litresine, 1 gr. fosfat konulması icap ettiğinden, 1—0,28=0,72 olur ki, bu da tartularak ilâve edildi. Bundan sonra, A. Stock mahlûlünü ilâvesi gerekiyordu. Bu mahlûl şu şekilde bir terkibe maliktir:

% 22,5 mg. SO<sub>2</sub>. 7H<sub>2</sub>O, % 0,115 Beta-Alanine, % 0,115 A. Nicotinic, % 0,0075 Pimelic acide, % 5 Cu So., 5H<sub>2</sub>O. nm % 1 mahlûlünden, % 1 Zn So, 7H<sub>2</sub>O m % 1 lir mahlûlünden, % 1,5 Mn Cl<sub>2</sub> 4H<sub>2</sub>O m % 1 lik mahlûlünden, % 3 Hydrochloric acide cons. den ibarettir.

Massachusetts laboratuvarının yaptığı gibi, biz de hazırlamış olduğumuz vasata, litre hesabı ile 10 cc. ilâve ettik.

Şimdi artık, Cystine ilâvesi lâzımdı. Mueller vasatında, 20 Gr. sistini 1,19 lik konsantre hidroklorid asidin 1 cc. sinden eriterek bu miktarını 100 cc. ye ıblâğ edilmesi tavsiye edilmekte idi. Fakat, hafif ve kesif HCl ile elde mevcut olan sistini bir türlü eritmeğe muvaffak olmadığımızdan, biz sistini vasata eritmeniş bir halde kattık.

Bundan sonra da, % 10 Ca Cl mahlûlünden vasat litresine 1,5 CC. kondu. Maltozdan da % 1,5 ilâve edildi. Artık sıra Fe. ye gelmişti. Fe SO<sub>4</sub> in % 1 mahlûlünü hazırlayarak, bundan, sıra ile her ayrı nümune vasatına 0,02 den başlanarak, 0,12 ye kadar kondu. Bundan maksat, yapılan vasatın beher litresine konması lâzım gelen optimal Fe. miktarını kesin olarak tesbit etmektir. İşte yukarıda tarif edilen şekilde, hazırlanan vasatın Ph. sı 6,95 yapılarak, 115 dereceye ayarlanan, otoklavda 15 dakika tutularak sterilize edildi. Vasatlar, otoklavdan çıkarıldıktan sonra, Amerikadan getirtilen TORONTO (Park. W.8) suyu ile inoküle edildi. Ekilen vasatlar 34 derecelik etüvde yedi gün kaldıktan sonra süzülüler. Fakat, yapılan flokülasyonu deneyinde, hiç de sevindirici sonuç alamadık.

Bu deneylerden sonra, kimyahaneye gelen, ayrı bir firmaya ait, caseine hydrolysate'larla da Muellerin aynı vasatını tekrarladık. Bizce bir teknik hataya düşmeden hazırlamamıza rağmen, yine müspet bir sey

alınmadı. Bu vasatlarda kullanılan maddelerin, Muellere kullandıklarından farklı olabileceğini düşünmekten kendimizi alamadık.

Biz Mueller vasatını hazırlayıp işletmeye çalışırken, pasaj maksadı ile kullanılmakta olan, Wadsworth üretim yerinde, daha iyi ve daha yüksek titreli difteri toksininin husule geldiğini tesadüfi olarak, müşahede ettik. Bunun üzerine, adı geçen bu vasatla tecrübelerimize devam etmeğe karar verdik. Wadsworth üretim yerinin terkibi şöyledir:

Na Cl, .....	% 0,5
K <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub> , .....	" 0,1
KH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub> , .....	" 0,1
Mg SO <sub>4</sub> , .....	" 0,2
CA Cl <sub>2</sub> .....	" 0,01
Pepton (Proteose (Difco B.120))	" 2

(Contr. No. 385601)

Bütün bu maddeler, odistilede eritildikten sonra, içine % 2 nisbetinde sodyum laktat ve glikoz mahlülünden ilâve edilerek PH,7,8 olarak ayarlanır. Koch kazanında, bir saat, steril yapmak için tutulur.

Sodium lactate'ı hazırlama: Şimikman pür olan lactic acide'ı % 85 olması için sulandırılır. Bu % 85 lik asitten 24 cc. alınarak bir balona veya erlenmeye konur. Bunun üzerine, fenol fetaleinin % 2 alkolik mahlülünden 1 - 2 damla damlatılır. Asidi tadil etmek için üzerine yavaş yavaş % 40 Na OH dan ilâve edilir. Sabit, pembe bir renk husule gelince, ameliyeye son verilir. (Bu tadil esnasında, tahminen 25 - 26 cc. Na OH mahlülü sarfedilmektedir.)

Tadil edilmiş olan bu mahlüle, 10 gr. saf glikoz katılarak, müstahzarın bütün hacmi 100 cc. ye iblâğ edilir.

İşte, yapıış tarzını, kısaca izah ettiğimiz Wadsworth vasatında, difterinin TORONTO suşu gayet güzel üremektedir. Vasat 8 gün kadar, 34 derecelik etüvde kaldıktan sonra süzöldü. Yapılan ünite tayininde, Flokülasyonun 27 Lf. olduğu tesbit edilmiştir.

Bu vasatı denemeden evvel, denenmekte olan muhtelif şekildeki üretim yerlerinin bize temin ettiği toksinlerin titreleri 10 ile 20 Ff. arasında jeğişiklikler göstermekte idi. Bize başarı nilydeleyen, Wadsworth vasatında yapabileceğimiz bazı değişikliklerle toksin kıymetinin çoğaltılıp çoğaltılamıyacağını mütalâya koyulduk. Neticede başarı emareleri kendi-

ni gösterince, tecrübelerimizi daha ilerilere götürmek zevk ve hevesinden kendimizi kurtaramadık. Wadsworth vasatının terkindeki, puffer sisteminde dahil olan  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  cismini bulamadığımız için onun yerine  $\text{K}_2\text{HPO}_4$  den iki misli aldık. Yani;  $\text{K}_2\text{HPO}_4$   $\frac{1}{2}$  0,1 olacağı yerde,  $\frac{1}{2}$  0,2 oldu. Ca  $\text{Cl}_2$  ve Mg.  $\text{SO}_4$ , Protosee pepton aynı miktarlarda kalıyordu. Bu vasatın terkinde sistin olmadığı için, aklımıza bunu da ilâve ederek, vasatın küçürtlü asitamine noksanını da telâfi etmiş olduk. Wadsworth vasatının beher litresine, elde bulunan sistinden 0,1 gr kattık. Fakat, mevcut sistin ancak kalevi içinde eridiği için, biz de bunu hafif şekilde kalevi olan odistilede eriterek ilâve etmiş olduk. Haddizatında, Wadsworth vasatında et suyu yoktur. Biz ise bu orijinal vasata  $\frac{1}{2}$  30 nisbetinde et suyu katarak vasatını değiştirdik. Aynı zamanda,  $\frac{1}{2}$  2 nisbetinde, sodium lactate - glucose mahfûlü ilâvesi lâzım gelirken, biz bunu  $\frac{1}{2}$  1,5 koyduk. Geri kalan  $\frac{1}{2}$  0,5 açık kısmı, Maltose ilâve etmek suretiyle kapattık. Bu tarzda hazırlanan vasatın taamülü Ph 7,8 olarak ayarlanarak, Koch kazanında bir saat takım edildi. Müteakiben, TORONTO suşu ile inoküle edilerek, 34 derecelik eütvde 8 gün kadar tutuldu. Bu vasatın bize gösterdiği Lf. titresini 36 idi. Sonraları, bu vasat ile yapılan başka deneylerde, lactate - glucose karışığını kaldırdık. Sodium asetate ilâve ederek alınan sonuçlar 30 ile 40 Ff. arasında doluşmakta idi. Fakat işin fenası, bu hudut, bir türlü sabit tutulamamakta idi.

Elimizde bulunan ve çalışmalarımızda bize rehberlik eden, yine Wadsworth vasatı idi. Fiz ancak, bunu teşkil eden kimyevi maddelerin her biri üzerinde kendi düşüncelerimize göre değişiklikler yapmakta idik. Tecrübelerimizin birinde, Wadsworth vasatındaki, o distile yerine,  $\frac{1}{2}$  100 nisbetinde et suyu koymuştuk. Bu şekildeki değişik vasatın Lf. değeri de 36 ya kadar çıkmıştı. Başka bir deneyde et suyunu,  $\frac{1}{2}$  50 yaptık. Fakat, bu defa, Lf. 30 olmuştur. Et suyunu,  $\frac{1}{2}$  40 yaptığımız halde de, yine 30 Lf. aldık. Bundan evvelki üretim yerlerinin etüdünden istifadeli sonuçlar ve ilhamlar bekledik. Neticede, Na Cl üzerinde durduk. Tuzların çok saf olmasının, bakteri üreme şartları ile, toxin yapma faktörleri üzerinde önemli tesirler yapmakta olduğunu, biliyor ve bunları, yaptığımız deneylerle birer birer görüyorduk. Bir ara saf Na Cl in darlığı kendini gösterir gibi olunca, yurdumuzda çıkan ve nisbeten saf diye kabul edilen, kaya tuzu ile vasatlar hazırladık. Bize 30 Lf. den aşağı toxin vermeyen elde mevcut vasatın terkinde  $\frac{1}{2}$  0,5 nisbetinde ilâve ettik. Aynı TORONTO suşu ile inoküle edilen bu vasat, neticede hiçbir değeri olmayan toxin vermişti. Biz böylece, tuzun saf olmasının toxin prodüksiyonunda önemli rol oynadığını bizzat görmüş olduk. Bundan sonra da, vasatlara ilâve edilmekte olan, tuzun mik-



tarı üzerinde de oynamaya başladık. Bazı vasatlarda tuzu yarı yarıya, azalttık. Burada dahi, çeşitli sonuçlar almış olduğumuzdan, fazla ehemmiyet veremedik. Aklımıza, ROUX buvatları ile FERNBACH buvatlarını mukayese etmek geldi. Yaptığımız birçok deneyler, FERNBACH buvatlarında, üremenin daha fazla, toxin tahassülünün de daha yüksek değerde olduğunu gösterdi. Bu yüzden, difteri toxinı istihsalinde, FERNBACH buvatlarını tercihan kullanmaktayız.

Kaya tuzu kullanılmasıyle alınan bazı sonuçları içindeki fazla demir tuzları ile izah etmek mümkündür. Sentetik vasatlarda bu tuzların hesapla konulması usul olduğu gibi, önemine yazının başlangıcında temas edilmişti.

Bu hakikatı biz kendi yaptığımız deneylerde gördük. 9 IV 1948 tarihinde, 205 protokol No. lu vasatı ikiye ayırmıştık. Bunun yarısına, 0,02 % nisbetinde sulfate de fer ilâve ettik. Diğer yarısına da hiç demir koymadık. Her iki vasatın PH. larını 7,7 yaparak, aynı zamanda, aynı tohum kültürü ile inoküle edip her ikisini de 31 derecede, 8 gün tuttuk. İki vasattan alınan süzölmüş mayide toxin arandı. İçerisinde sulfate de fer bulunan mayide, uzun zaman beklememize rağmen flokülasyon hâdisesi vuku bulmadı. Halbuki, demir bulunmayan aynı vasat 27 dakikada 26 Lf. kıymetini göstermişti. Bu müşahedelere göre, toxin teşekkülünde, demir kesafetinin normalden fazla oluşu toxin teşkiline, menfi bir tesir icra etmekte idi. Bir vasatın terkiibinde, demir konsantrasyonu yüksek olduğu takdirde, o vasat ile flokülasyon almak kabil olmadığı gibi, aynı zamanda, vasat renginde de, dikkati çekecek derecede bir koyuluk hâsil oluyordu. Mamehik, renk koyuluğu toxin bulunmadığını bir delili olamaz. Zira, vasatlarda, toxin ile beraber teşekkül eden porfirin dahi bunu yapmaktadır. Bizi bu kadar ürküten demir, basilin üremesi noktasından pozitif tesir yaptığı halde, toxin husulünde, inhibitör bir faktör mahiyetini almaktadır. Difteri basili ekilmiş olduğu üretim yerinin terkiibindeki demir iyonunun bir kısmını assimile eder. Bu assimilasyon sonunda, demir, bakterinin sathında adsorbe edilmiş halde kalmaz, bilakis yaşayan ve daima kemâl gösteren bakteri bedeninin terkiibi ahsisine bağlanmış bir vaziyette durur. Demirin bakteriler tarafından assimilasyonu biyolojik bir hâdise şeklinde tecelli etmektedir. Yapılan analizler sonunda, bakterilerin ihtiva ettikleri demir konsantrasyonu, 0,011 % - 0,012 % nisbetinde olarak tesbit edilmiştir. Bu konsantrasyondaki demiri ihtiva eden bakteriler hiç bir suretle, toxin tevhit etmemektedirler. Bakteriler âzami olarak ancak 0,016 % kesafetinde demir tutabilir. Vasat terkiiplerinde bulunan demir aynı zamanda okside-redüksiyon hâdisesinde de ehemmiyetli rol oynamak-

tadır. Oksidasyonu anzimleri demir ihtiva etmektedirler. Oxidase, Cytochrome, Peroxidase, Catalase gibi anzimlerin hemen hepsi porfirine veya spesifik proteinlerine bağılı olarak demiri havidirler. Onun için, üretim yerlerinde bulunacak demiri ayarlamak oldukça önemli bir iştir. Bunu ilk defa, Pappenheimer ileri sürmüştür. O, bilhassa, Dipyridine ile renk verece kadar demiri ihtiva eden vasatlarda toxin teşekkül etmediğinin farkına varmıştır. Mutad olarak demir testi, Mueller'e göre su suretle hülâsa edilebilir:

Demir ilâve edilmeden hazırlanmış olan üretim yerlerinden 20 cc. alıp dibini sivri bir santrifüj tüpüne konur. Üzerine 0,5 cc. kadar 1 % Chlorure de calcium mahlülünden ilâve edilir. Bununun PH. sı 7,4—7,6 olacaktır. Bu muamelelerden geçen tüp, muhtevası ile birlikte kaynar suya batırılır. Flokülasyon oluncaya kadar (ki tahminen 5 dakika kadardır) tutulur. Kurvetli bir şekilde santrifüje edilerek üst kısım atılır. Rüşub, 5 cc. su ve 0,1 cc. Acide nitrique ile karıştırılır. Kaynar suda tekrar 3 - 5 dakika kadar tutulur. 1 % Cyanate d'ammonium veya Cyanate de potassium mahlülünden 1 cc. ve amyralcool den 1 cc. konduktan sonra çalkanır. Husule gelen renk amyralcoole geçer. İçinde 0,5—0,25/1.000.000 demiri ihtiva eden mahlüller (münhal madeni demir mahlüllerinden biri) hazırlanır. Yukarıda tafsilâtı verilen aynı metotla muameleye tâbi tutularak bunun da rengi aynı şekilde amyralcoole çekilir. Üretim yerinin rengi ile, madeni milhin rengi yekdiğeri ile mukayese edilir. Eğer, üretim yerinin rengi, demiri ihtiva eden milhin renginden koyu ise, vasatın terkiibinde bulunan demir, lüzurundan fazladır. O halde, demiri chlorure de calcium ile tersib ederek vasatın terkiibinden ayırmak lazımdır. Demek oluyor ki, difteri toxinini istihsalinde, demir bulunması ve optimal miktarı aşması çok ehemmiyetlidir. Bundan gayri, karbon hidrat miktarının da ehemmiyeti büyüktür. Bu sahada da, birçok analitik araştırmalar yapılmıştır. Üretim yerlerindeki şeker miktarının önemi inkâr edilemez. Çünkü; Karbon hidrat miktarı optimal seviyeyi tecavüz edecek olursa, vasat içindeki fermentasyon hâdisesi o nisbette artmış olur. Neticede, üretim yerinin ion kesafeti asid tarafına doğru kayar. Bu takdirde, üreme şartları da bozulmuş olacaktır. Şeker fermentasyonu hâdisesi de âdeta inhibitör gibi tesir icra etmektedir. Onun için vasatlara ilâve etmek zaruretinde bulunduğumuz şeker miktarı iyice tâyin edilmelidir. Şekerlerin fermentasyonu, vasatlarda vukua gelen diğer bütün hâdiselerden en evvel husule gelmektedir. Bu hâdiseler, vasatı enkübasyonunun 3 - 4 üncü günlerinde tamamlanmış olur. Halbuki, proteoliz hâdisesi daha henüz başlamamıştır. Şeker fermentasyonu hâdisesi hitama erdikten sonra, proteolyse ve toxin

synthèse'li hâdisesi ve alkalisationı vetireleri yer alırlar. Üretim yerlerinde, fermentasyon safhasının sona ermesinden sonra, muvaza vetireleri ile düşük olan PH. düzelir, bu muvaza işi olmazsa, yani, ilk günlerde, düşmüş olan PH. aynı halde kalırsa, toxin elde etmek şansı azalmış olur. İşte bu safhalardan sonra, artık toxin sentezi işi başlar.

Difteri basili, üremesi sırasında, acaba hangi asid aminelerden istifade etmektedir? Bu sorguya cevap verebilmek için birçok tecrübeler yapılmıştır. Birçok vasatlarda, caseine hydrolysate terkiibindeki asid amineler kullanılmıştır. Bütün bu asid amineler tecrit edilmek istenmiş ise de, bunları tamamen tecrit imkânları elde edilememiştir. Meselâ, acide phosphotungstique filtrasında, Arginine yine bâki kalmıştır. Alcool butylique ekstrasında da histidin bulunmuştur. Acaba diğer neşvünema faktörleri uelerdir? Difteri basili, iyi bir neşvünema gösterebilmesi için, acide pimelique, acide nicotonique, Beta alanine gibi üç esaslı maddenin mevcut olmasını Mueller ileri sürmektedir. Bu üç maddenin üretim yerlerindeki rollerinin neden ibaret olduğunu tetkik etmişlerdir. A. Nicotinique, Beta alanine, şekerlerin oksidasyonunda katalizör rolünü oynamaktadır. Beta alanine, ve acide nicotinique ilâve edilmeden hazırlanan üretim yerlerinin verdiği toxin değeri, ilâve edilerek yapılanlardan daha düşüktür. Filhakika, 24 V 1948 tarihine kadar yaptığımız bütün üretim yerlerinden elde edilen toxinlerin flokülân değerleri, bu tarihten sonra değişmiştir. Zira, ondan sonraki vasatların terkiplerine, Beta alanine, acide nicotinique, acide pimelique katılmıştır. B ufaktörler ayrı ayrı ilâve edildikleri takdirde, birlikte yaptıkları tesir kadar iyi neticeler vermedikleri müşahede edilmiştir. Acide pimelique'in difteri basili için bir neşvünema faktörü olduğu ileri sürülmekte ise de, bütün lâboratuvarlar bu hususta tam ittifak halinde değildirlir.

Vitaminlerin de üretim yerleri üzerindeki müspet veya menfi tesirleri ayrıca denenmiştir. Dr. Ali Menteseoğlu (1) B vitamini ilâvesinin toksin husulünü arttırdığını göstermiştir. 2 III 1948 gününde, bira mayası ilâve edilerek yapılan 196 protokol No. lu vasatımızda, basil üremesinin ve toxin prodüksiyonunun hissedilir derecede artmış olduğu görülmüştür. Fakat, mayayı fazla miktarda katmakla, toxin değerinin de artacağını zannetmemek lâzımdır. Bundan sonra da, elde mevcut karaciğer ekstralarından ilâve etmek düşünöldü ise de, bununla da fazla ümit verici neticeler almadığını kaydetmek lâzımdır. Bilâkis, karaciğer ekstralarından fazla miktarda kullanıldığı takdirde, toxin değeri düşmektedir.

Difteri basilinin metabolizmasında cystine'in rolü:

Evvelce yapılan difteri üretim yerlerine cystine ilâvesi düşünülmemişti. Fakat, vasatlar sentetize edilmeye başlanınca, cystine hayli önem kazanmıştır. Bilhassa, sentetik ve semî-sentetik terkiplerine cystine katmak suretiyle bunların yüksek kalitede toxin vermeleri aşikâr bir şekilde artırılmıştır. Yapılan bütün bu tecrübelerin ifade ettiği mânaya göre, basilin metabolizması için, kültür vasatlarının terkiibinde, en az, 0,02 % nisbetinde cystine bulunması lâzım geldiği anlaşılmaktadır. Mamafih, biz kendi vasatlarımızda, 0,015 % miktarında kullanmaktayız. Çünkü, elimize geçen sistin ile en iyi neticeyi bu miktar ile almış bulunuyoruz. Fakat, ileride daha birçok denemeler yapacağımızdan, bu hususta, şimdiden katî bir şey söyleyemeyeceğiz. Cystine, mono-amino-mono-carboxyle gurupundan kükürtlü bir asid aminedir. Organizmadaki, oxidasyon hâdisesinin ehemmiyetli bir rükünü sülfür metabolizması teşkil ettiğinden, vasatlarda böyle kükürtlü asid aminelere ihtiyaç vardır. Sentetik vasatlarda, cystine yerine, Cysteine, Thiourea, Sodium sulfite gibi maddeler de bir kükürt kaynağı olarak kullanılabilirse de yine, cystine bunların en mükemmeli olarak başta gelmektedir.

Şimdiye kadar yapmış olduğumuz bütün tecrübelerin bize bahsettiği imkânlarla, toxin istihsaline en uygun olarak seçtiğimiz ve bulduğumuz özel vasatımız şu terkiplerdir:

Eau distillée .....	100 cc.	MgSo <sub>4</sub> 7H <sub>2</sub> O .....	22,5 gr.
Difco proteose peptone ....	2 gr.	B. alamin .....	0,115 gr.
Chlorure de sodium .....	0,5 gr.	Nicotinic acide .....	0,115 gr.
Phosphate bi-potassique ...	0,15 gr.	Pimelic acide .....	0,0075
Cystine .....	0,015 gr.	Cuprum sulfate (5H <sub>2</sub> O) % 1	5 cc.
Calcium chlorure .....	0,01 gr.	Zn So <sub>4</sub> (7H <sub>2</sub> O) % 1 mah.	4 cc.
Maltose .....	1 gr.	Mg Cl <sub>2</sub> 4H <sub>2</sub> O % 1 mah	1,5 cc.
Vitamin - Maden mahlülü.	0,2 gr.	HCl kesif, .....	100 cc.
Lactate de soude-glycose ..	1,5 gr.	Damıtık su .....	100 cc.

Ph= 6.8 yapılır ve 115° de yarım saat tutularak sterilize edilir.

Bu vasatın terkiibindeki, chlorure de calcium ve maltose ayrı ayrı tartılarak ilâve edilmektedir. Lactate de soude bulunmadığı için bu maddeyi, acide lactique ile soude kostığı tadil etmek suretiyle elde ediyorduk. Bu şekilde hazırlanan vasatlarla, 30 - 40 Lf. değerinde, toxinler hazırlamakta iken, Albani'e de tathik edilen, Wadsworth (5) vasatının

terkibi gözümüze ilişti. Orada kullanılmakta olan vasat, terkip itibariyle hemen hemen bizim kullandığımız vasata benzemekte idi. Fakat, bazı değişiklikler de vardı. Vasat terkibi şöyle idi:

Wadsworth vasatı

Chlorure de sodium . . . . .	0,25 gr.
Phosphate mono-potassique . . . . .	0,1 gr.
Phosphate bi-potassique . . . . .	0,1 gr.
Chlorure de calcium 10 % . . . . .	0,125cc.
Magnesium sulfate . . . . .	0,02 gr.
Sulfate de fer 0,1 % . . . . .	0,03—0,05 cc.
Letate de soude-glicose + maltose	4 cc. PH.—7,6—7,8
Eau distillée . . . . .	100 cc.

Bizim vasatın terkiibinde ise, tuz miktarı iki misli kadardı. Biz, demir kullanmaktan korkmuştuk. Buna mukabil, sistin ve vitamin-Maden mahlülünden katıyorduk. Aynı zamanda, bizim vasatın PH. sı da ona nazaran daha düşüktü. O vasatın hazırlanma tarzında da bazı değişiklikler vardır. Vasat yapılırken, evvelâ vasatın terkiibine dahil olacak suyun yarısı önceden ilâve ediliyordu. Bunun içinde kimyevî maddeler ve saire eritildikten sonra, süzülür ve o zaman suyun arta kalan kısmı ilâve edilmektedir.

Bu vasatlarda bazı deneylerde bulunduk. En son olarak daha basit terkipli bir vasat hazırlanmış bulunuyoruz. Bu vasatla halihazırda, 60-75 Lf. değerinde toxinler elde edebiliyoruz. Vasatımızın son şekli şudur:

Eau distillé . . . . .	100 cc.
(Difco B.120 cont. N. 3851601) Difco, Proteose peptone . . . . .	2 gr.
Chlorure de calcium 10 % . . . . .	0,125 cc.
Phosphate bi-potassique . . . . .	0,15 gr.
Cystine . . . . .	0,015 gr.
Vitamin-Maden mahlülü . . . . .	0,18 cc.
Lactate de soude-Maltose-glicose 4 . . . . .	cc.

PH.—6,8

Vasatın terkiibini teşkil eden bütün maddeler hazırdir. Bunları gösterilen miktarlarına göre, dikkatle tartar ve maimukattar içinde eritiriz. Fakat, evvelce de, arzettiğimiz gibi, katılacak sistinin saf olup olmadığına dikkat etmek lâzımdır. Zira, elde edilecek toxinin değeri buna göre, azalıp çoğalabilir. Mamsafih, bu inis ve çıkışlar, 60-75 Lf. arasında olmak-

tadır. Bütün sulp olan maddeler katılıp eritildikten sonra, hazır olarak bulunduran Vitamin - maden mahlûlünden temiz bir pipetle alınarak ilâve edilir. Bundan sonra da, Lactate de soude-maltose-glicose mahlûlünden de muayyen miktarda konur. En son olarak, evvelce yapılarak renkli şişeler içinde muhafaza olunan 10   chlorure de calcium mahlûlünden katılır. Bunu damla damla ilâve ederken vasatın içinde beyaz sincabi renkte bir rûsubun hâsi olduğu hemen her defasında görölmektedir. Bu esnada, yarı kaynak derecesine kadar ısınmış olan vasatı iyice karıştırmak lâzımdır. Elimizde lactate de soude bulunmadığı için, bunu biz kendimiz yapmak zorunda kalmış bulunuyoruz. Onu da şu şekilde yapabiliyoruz: Acide lactique,  $CH_3CHOHCOOH$  terkiibinde olup, dansitesi 1,23 dür. Biz, acide lactique ile 40   Soude caustique mahlûlünü tadil ederek lactate de soude'ı hazırlamaktayız. Burada, acide lactique'in vereceği soude caustique miktarını iyi bilmek lâzımdır. 90 gr. acide lactique 112 gr. lactate de soude verdiği için, vasata ilâve edilmesi gereken lactate de soude miktarını hesaplamak kolaylaşmış olur. Bize 15 gr. lactate de soude lâzım olduğu için yapılan hesaplama bunu da 10 cc. asitten temin etmek mümkün olur. Böylece laktat dö sud miktarını bulduktan sonra, vasata ilâve edeceğimiz mahlûlü şu şekilde hazırlarız:

100 cc. asit laktik pür alırız, burayla 10   sutkostik mahlûlünden nötr taamül verinceye kadar katılır. Bu suretle nötralizasyon tamamlandıktan sonra, bunun içine 1500 gr. Maltoz, 1 gr. Glikoz, 15 cc. 10   Kalsiyum klorür mahlûlünden katılarak, kitlenin heyeti umumiyesinin hacmi, damıtık su ile bir litreye iblâğ edilir.

Bütün hazırlığı biterek, kaynamaya arzedilen vasatın içine yukarıda, nasıl hazırlandığını kısaca izah ettiğimiz, laktat dö sud - Maltoz - Glikoz - Kalsiyum klorür mahlûlünden 4   nisbetinde ilâve edilir. Vasat kaynamakta iken para-nitro-fenol eşeli ile, Ph. 6,8 yapılır. Vasat süzöldükten sonra, temizlenmeğe ve damıtık su ile çalkalanmış olan Fernbach şişelerine 20 0cc. olmak üzere tevzi edilir. Vasatlar soğuduktan sonra, evvelce ekilerek hazırlanmış olan, Toronto (Park William 8) difteri suşu ile ekilerek bir hafta veya sekiz gün kadar 34 derecelik etöv odalarında tutulur. Müddetini dolduran ekilmiş vasatlar etövden çıkarıldıktan sonra, çift katlı süzgeç kâğıtlarından ve Seitz flitresinden süzölür, müteakiben flokülân ünite ile D.L.M. tayin edilir. Bu müstahzar ya toxin olarak veya Anatoxin olarak kullanılır.

Yüksek kıymetli toxinler elde edildikten sonra, bunlar anatoxin haline kalbilmek için, ta eskidenberi yapıldığı üzere, 0,5  

nisbetinde formalin katmakta idik. Formalin ilâvesinden sonra da, bunları 40 derecelik etüvlerde bir ay müddetle muhafaza etmekte idik. Bir ay sonra, bunlardan yapılan zararsızlık ve flokülasyon tecrübeleri tamamlanmaktadır. Bu şekilde hazırlanan anatoxinler taze iken, iyi ve yüksek flokülasyon verdikleri halde, üzerlerinden zaman geçtikten sonra, kontrol subesinde yapılan flokülasyon deneylerinin eskisi gibi çıkmadığı dikkati çekmiştir. Anatoxinlerin içinde, bu müddet zarfında ince toz halinde rüsub teşekkül ettiği ve bunların verdiği flokülasyonun asıl kar yağışı manzarasını göstermediği aşikârdı. Bundan dolayı da bu anatoxinlerin hayvan tecrübelerinde de, antijenik kıymet bulunmadığı, immünite temin edilen hayvanlara; bilâhare toxin zerkesildiği zaman hayvanların öldüğü görülmüştür. Bundan başka, bu anatoxinler zerkesildikleri zaman fazla veba vermekte idiler. Zerkerin ağırlı olmaları, anatoxinin içi-  
de bulunması serbest formalinden ileri gelmekte idi.

Glenny, Hopkins, ve Pope gibi müelliflerin, sentetik vasatlara konulacak Formalin miktarı üzerinde yapmış oldukları araştırmalar da, proteini az miktarda ihtiva eden vasatlarla yapılan antoxinlerin içine formalini az koymak lâzım geldiğini tesbit etmişlerdir. Bu yazarlar, bu şekildeki vasatların Van Slyke usulü ile, azot muhtevalarının aranmasını ve ona göre formalin ilâve edilmesini tavsiye etmektedirler. Bu şekle göre, vasatın terkiibindeki azot miktarı 2.8 mgr. ise 0.25—0.30 % formalin koymak şayanı tavsiyedir.

Bizim eski metodlarla, detoksike etmiş olduğumuz, kıymeti düşen anatoxinlerimiz, buyyonu ihtiva etmedikleri için, terkiplerindeki nihai serbest Formalin ve azot miktarları malûm değil idi. Bu yüzden bunları müessesemiz kimya laboratuvarında tayin ettirdik. Ortalama olarak, 100 cc. vasattaki azot miktarı 0.26 gr., ve formalin miktarı ise (0.06) olarak bulunmuştur. Halbuki, kullanılmaya elverişli iyi bir anatoxinde, bulunması gereken formalin miktarının serbest olarak en çok 0.02 % yi teşevvüz etmemesi lâzımdır. Bunun üzerine aşağıda göstermeye çalıştığımız deneyler yapılmıştır:

230 seri No. lu ve (D.L.M.) i 1 2000 olan, (44 Lf.) değerindeki toxin beş ayrı nümuneye ayrılmıştır. Bunlara sıra ile, 0.20 %, 0.25 %, 0.38 % ve 0.35 % nisbetlerinde formalin ilâve edilmiştir. Bunun için de evvelâ bu miktarların yarısı katıldıktan sonra, bir gün 38 derecelik etüvde tutulmuşlardır. Ertesi gün de geri kalan diğer formalin kısımları ilâve edilerek formalin miktarları tamamlanmıştır.

38 derecelik etüvde bırakılan bu toxinlerden, 10 uncu, 15 nci, 20 nci

ve 28 inci günlerde örnekler alınarak, 5 cc. miktarlarında olmak üzere kobjayların göğüs derileri altına şırınga edilmiştir. Ancak 28 inci günde toxistenin zail olduğu görülmüştür.

28 gün sonra, bu nümünelerde yapılan deneylerin sonuçları aşağıdaki çizelge ile gösterilmiştir.

Katılan Formalin	Anatoksin No.	Güfte Lf.	Zaman	Ph
0,20 %	230	38	25	7,6
0,25 %	230	38	25	7,6
0,28 %	230	38	30	7,5
0,30 %	230	44	23	7,3
0,35 %	230	44	20	7,4

Burada alınan sonuçlardan sonra, yapılan deneylere göre, elde mevcut olan bu vasat için optimal formalin miktarının 0,28 % olduğu tesbit edilmiştir. İşte bu sayede, gerek antijenik ve gerekse flokülün kıymetleri artık zarar görmemekte idiler.

En son Ph. ların üzerinde yapılmakta olan yayınlı, dikkat nazarlarımıza çekmiş olduğundan bu noktada da durmak mecburiyetinde kaldık. Bu yönden de vasatımızda biraz ıslahat yapmak lüzumunu hissettik. Vasatımızın mutad olarak Ph. sını 6,8 e ayarladıktan sonra, Massachusetts Enstitüsünden gelen 45185 koleksiyon numaralı difteri suşu ile inoküle ettik. Bu suretle elde edilen toxinin flokülün ünitesi (70 Lf.) idi. Aynı vasatın Ph. sını bu defa 7,2 ye çıkardık ve aynı difteri suşu ile ektik. Neticede almış olduğumuz toxinin flokülün ünitesi (80 Lf.) olarak bulunmuştur. Ph. yı daha fazla arttırmaya devam ettiğimizde, yani 7,4 yaptığımızda toxinin değeri (74 Lf.) miktarına düşmüş oldu. O halde, bu vasat için optimal Ph. nın 7,2 olduğunu böylece tesbit etmiş olduk.

#### HÜLÂSA:

- 1) Mueller'in sentetik vasatı ile laboratuvarlarımızda müsait neticeler almak mümkün olamamıştır.
- 2) Wadsworth'ın vasatı tadil edilerek, bunun içine muhtelif nisbetlerde et suyu ilâvesi ile 30 Lf. civarında toxiner elde edilmiştir.
- 3) B vitamini, Pimelik asid, B Alanin ve sitinin tesirleri gözönüne alınarak aynı vasata ilâve edilmiş ve neticede toxin değerini artırdıkları görülmüştür.



- 4) Et suyu ilâvesinin değişik neticeler vermesi ve böyle vasatların standardize edilmeleri görülerek bunun lüzumsuzluğuna kanaat getirilmiş ve vasatın terkiibinden tamamen çıkarılmıştır.
- 5) Yarı sentetik olarak geliştirilen achi geçen vasatta (70 Lf. civarında) toksinler istihsal edilmiştir.
- 6) Vasatın Ph. sı gözönüne alınarak, optimal Ph. nın (7,2) olduğu tesbit edilmiş ve en son sekildeki vasatla (88 Lf.) değerini taşıyan toksinler yapılmıştır.
- 7) Formalin fazla miktarlarda ilâve edilmesinin antijen bünyesinde yaptığı zararlı tesirler müşahade olunmuş ve kaçılabacak optimal miktarın ancak 0,25 % ile 0,30 % arasında bulunduğu anlaşılmıştır. Hali hazırda kullanmakta olduğumuz vasatın tahammül ettiği formalin miktarı 0,28 % olarak bulunmuştur. Böylece, çok iyi işleyen bu vasatla yüksek kıymetli tozlar, ve memnuniyet verici anatoxinleri muntazaman almak imkânları hâsıl olmuştur.

Bu deneylerin yapılması sırasında, Amerikada Harward Üniversitesinde çalışmakta olan Dr. Nusret Fişek'in raporlar, suşlar ve kimyevi maddeler yollamak suretiyle yaptığı yardımlara, Amerika Millî Sağlık Enstitüsünde preparatlarımızı kontrol etmek lûtfunda bulunan Kontrol Şubesi Şefi Dr. Workman'ne tesekkürlerimizi sunmaya bir borç biliriz.

#### L I T E R A T Ü R

- 1 - Ali Menteseoğlu : Le role de certains facteurs de croissance dans la production de toxine diphtérique  
Compt rendus 125:615 ..... 1937
- 2 - Zinsser : A Text Book of Bacteriology ..... 1939
- 3 - Gunnar Norlin : On the growth and Toxin production of the Diphtheria Bacillus ..... 1943
- 4 - Zinsser, Enders and Fothergill : Immunity principles and application in medicine and Public Health ..... 1946
- 5 - Augustus B. Wadsworth, M. D. : Standard Methods of the Division of Laboratories and Research of the New York State Department of Health ..... 1947
- 6 - Dr. Nusret Fişek : Bakaniğa gönderilen raporlar ..... 1948

*A Medium Which gives Diphtheria Toxin of High value*

We used to use Martin medium in producing Diphtheria toxin.

But, we obtained toxins of about 20 units and the results were not regular. Owing to the shortage of hog's stomach in our country, we had to consider simpler synthetic media which would give us regular results.

We worked first on Mueller's synthetic medium which did not give a toxin of a high quality.

Then we tried Wadsworth's medium and obtained a toxin of 10 units. So we modified it by adding 30 %, 40 %, and 100 % meat infusion. This gave us a toxin of about 30 units, but we could not succeed in obtaining toxin of higher quality.

Then, we removed meat infusion and added Cystine, Stock A. (Mueller) Vitamins, Salts, Sodium Lactate-Glucose-Maltose and 10 % Calcium Chloride solution in stead.

And the following medium was obtained:

Proteose pepton (Difco)	20	gm.
Sodium Chloride (Chemically pure)	2.50	"
Di-potassium phosphate	1.50	"
Calcium Chloride (10 % solution)	1.25	ml.
Cystine (chemically pure)	0.15	gm
Stock A. (x)	1.80	ml.
Stock B. (xx)	40	"
Distilled water	1000	"

Ph.—6.8

(x):

M <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> . 7H <sub>2</sub> O	225	gm.
B. Alanine	1.15	"
Nicotinic acide	1.15	"
Pimelic acide	0.075	"
Chlorhydric acid (concentrated)	30	"
Distilled water Ad	1000	"

Keep indefinitely in room temperature

(xx):

Neutralise 100 ml. Lactic acid (chemically pure) with (No. OH) (10 % solution) according to Phenol Phtalcine (1 % Alcoholic solution).

Then, add 150 gm. Maltose, 1 gm. Dextrose, 15 gml. Calcium Chloride (10 % water solution). Make up to (1000) ml. with Distilled water.

Adjust the Ph. for (6,8), dispense into flasks (Fernbach type) 250 ml. of medium. And sterilise under the pressure 15 pounds for 20 minutes.

24 hours culture of Toronto (Park William 8) strain of C. Diphtheria on the part of same medium, may be used as inoculum.

Transfer one loopful of pellicle (diameter of loop is 0,5 cm.) on surfaces of media in the flasks.

Harvest the growth after seven days of incubation at 34° C. Filter through the double filter papers, and then, through the Seitz.

This medium gave us a toxin of about (50) units.

We used to leave (0,5 %) formaldehyde (40 %) added toxins in the incubator of 40° C. to get toxoids.

The experience showed that the flocculability and the antigenic power of toxoid were being lost which was to the excess of formaldehyde.

Finally it was found that the optimal amount of formaldehyde was 0,25 %. Then, we investigated the optimal Ph. for the medium, and we came to the conclusion that it was (7,0).

This medium gave us a toxin of (80) units.

From Diphtheria toxin and toxoid are being prepared according to the above described method, and (70 - 80) units are being obtained.

We are very much indebted to Dr. Nusret Fisek of Harvard University for his helps in sending to us strains and chemicals.

We are also very grateful to Dr. Workman, the director of the department of control at American National Institute of Health for his kind cooperation in controlling our preparations.

## Gıdalı zehirlenmelerden

### LATHYRISME

#### Memleketimizde Anamur civarında Fiğ denilen burçak danelerinin zehirliliğine dair

Dr. Remziye Hisar

İstanbul Tıbbiye Üniversitesi

Doçent Üstöğretmen

Hayvan yemi olarak kullanılan bazı burçak danelerinin öğütülerek un halinde insan gıdalarına karıştırılmasını "Lathyrisme" denilen epidemik bir âfet husule getirdiği malumdur. Memleketimizde, bilhassa birinci umumî harp esnasında Anamurda Fiğ denilen bir cins burçak danelerinin unıyla hazırlanan ekmeğin yenilmesi yüzünden bu havalı halkı arasında da lâtirizm görülmüş ve gıdalı zehirlenmeyi karakterize eden vücutta belden aşağı kısımlarının felci hakkındaki müşahedeler 1917'deki Sıhhiye mecmualarında tarif edilmiştir (1).

Bundan birkaç sene evvel, Ankara Merkez Hıfzısıhha Enstitüsünde çalıştığımız sıralarda, İçel Valiliğinden tetkik için gönderilen Fiğ danele-ri üzerinde 1941 yılında yaptığımız araştırmalar, farmakoloji ve toksikoloji bakımlarından bazı neticelerin tesbitine imkân vermiştir. Bu mevzuu gerek kimya, gerek toksikoloji ve farmakoloji bakımlarından meslektaşlarımız arasında yeni araştırma arzuları uyandıracak mahiyette gördüğümüzden, çalışmalarımız esnasında müracaat ettiğimiz literatürlerden çıkarılmış ehemmiyetli kısımlara ait bazı hülâsaları nakletmeyi faydalı gördük. Lathyrisme hakkındaki nesriyat arasında E. Saquépée'nin Lathyrisme, "intoxication d'origine alimentaire" adlı yazısı bu hususta derli toplu bir fikir edinmek imkânını vermektedir. Burçaklar hakkında umumî bilgilerin kısa bir hatırlatılışından sonra bu yazının başlıca kısımlarının tercümesini ve Fiğ üzerindeki ilk araştırmalarımızın hülâsasını aşağıda veriyoruz:

(1) Bu mecmuaların tarihi ve numarasını baki notlarımız diğer birtakım araştırmamıza ait notlarla birlikte Aukaradan İstanbul'a geya nakli sırasında 1942'de kaybolmuş için maalesef bu hususta sürük referans veremeyiz.

**Lathyrusler (burçaklar) hakkında umumî bilgiler.**— Burçaklar, Leguminosae, Papilionaceae familyasından, yeni ve eski dünyada şimal yarım küresinde yetişmiş otlardır. Bu nebatlardan yüzde yakın çeşit tanınmaktadır. Bu çeşitlerin başlıcaları (1): Lathyrus, Sativus, L. Odoratis (İtri-Şahi), L. Cicera tuberosus, L. Clymenum ve sairidir. Bunlardan L. Sativus ve L. Cicera gibi bazı burçaklar hayvan yemi olarak L. Odoratis ve L. Perennis gibi bazı cinsler de şis nebatı olarak yetiştirilmektedir. Literatürde Lathyrusların analiz neticeleri hakkında bazı malûmat varsa da toksikoloji bakımından bunlar tatmin edici değildir. Hakkikaten, eski araştırmalarda lathyrusların bir veya birkaç alkaloid ihtiva ettikleri zikredilmesine mukabil, nisbeten yeni nesriyatta burçaklarda alkaloid bulunmadığı kaydedilmektedir (2). Maamafih bazı cins burçak tanelerinin (L. Sativus, L. Clymenum) insanlar tarafından yenilmesini lathyrizme sebep olduğu ve bunların meçhul bir zehir ihtiva ettiği hususunda yeni, eski bütün literatür mutabık bulunmaktadır.

**Lathyrisme ve tarihçesi.**— Hayvan yemi olarak kullanılan bazı burçakların insanlar için zehirli olduğu çok eski zamanlardanberi malûmdur. Hakkikaten Columelle ve Plinidenberi çiftçiler, modern zamanlarda da Olivier de Serres, Vilmorin ve Ivart, burçakları gıdalardan çıkarmayı tamamiyle tavsiye etmekle beraber, bunların fazla miktarda kullanılmasının kazalara sebep olduğunu bildirmişlerdir.

Burçakların yenilmesiyle uzviyette husule getirdiği bozukluklar arasındaki bazı münasebetler hakkında ilk defa 1691 de Ramazzini, 1770 de de Duvernay ve Delacoux dikkati çekmişlerdir; fakat mevzu dair ilk katî çalışma, Desparanches'in 1829 daki bir tebliğidir. Bu tebliğde hastalığın, yarısı burçak (Lathyrus Cicera) ihtiva eden ekmeklerin yenilmesinden ileri geldiği açıkça belirtilmiş ve keza hastalığın seyri, ârazi ve muhtemel patojenisi hakkında da malûmat verilmiştir.

O tarihtenberi, aynı âfet muhtelif memleketlerde tarif edilmiştir. Hindistanda James Irving ve Kirk burçak yenilmesinden ilri gelen hastalığa tutulmuş 2028 kişi saymışlardır ki bu miktar oradaki nüfusun % 3 ünden biraz fazladır.

İtalyada lathyrisme, Abruzze'lerde 1847 de Pellicciati tarafından ve 1880 de de Toskana'da Burnelli tarafından müşahede ve tetkik edilmiştir. Keza Cantani de, Napoli'de bazı vak'alar görmüş ve bu hastalığa Lathyrisme ismini vermiştir ki bu isim o zamandanberi muhafaza edilmiştir.

(1) C. Vohmer, Die Pflanzenstoffe, 2 Auflage, 1. Band, 571.

(2) GUILLAUME, Bull. Soc. Pharm. m. 1923, 36-391

Fakat Lathyrisme, bilhassa Elcezirede kabileler arasında 1882 - 1883 de zuhur eden bir salgın esnasında etraflı bir şekilde tetkik ve takip edilmiştir. Bu salgın, yalnız yrlı ve fakir halk tabakaları arasında görülmüştür. 18000 nüfuslu olan bir bölgede takriben 1100 - 1200 kişi hastalığa tutulmuştur. Bu salgın üzerinde tetkiklerde bulunanlar arasında bilhassa Proust ve Astier'yi zikretmek lâzımdır.

Sulh devrelerinde ve bolluk zamanlarında Lathyrisme hemen hemen ortadan kaybolmaktadır. Bunun sebebi, insanlar için bir ktlük gıdası olan burçakların bolluk zamanlarında gıdalara karıştırılmasına lüzum hâsıl olmamasıdır. Bu son harp yıllarında geniş askerî hareketlere sahne olan Fransız sömürgelerinde işe zorlukları yüzünden yeniden Lathyrisme salgınları görülüp görülmeyişi ilerideki neşriyatı kaydedeceği şüphesizdir.

**Lathyrismın kısaca klinik levhası.**— Hastalığın başlangıcı ekseriyetle sert ve ani olur. Umumiyetle hastalanan kimse bir gece evvel tam sıhhatte olarak uykuya yatar. Fakat ertesi sabah uyandığı zaman belden aşağı kısımlarının ancak güçlkle hareket edebildiğini görür. Kıpırdanmayı denemek isteyince, müthiş bir titreme ile sarsılır ve bu titreme, üst kısım uzuvlarına, bazan bütün adalelere kadar intişar eder. Aynı zamanda ıstırap veren diğer hâdiseler de kendini gösterir; bel ağrıları, karnın bir kıskaç içerisinde imiş gibi sıkıştırılması hissi, bacaklarda acılar, karnıcalanma, iğnelenme ve yanma hisleri gibi. Bu ıstıraplar hiçbir vakit belin üstüne çıkmaz.

Nadiren de hastalık yavaş ve tedrici olarak başlar. Bacaklar tenbelleşir, şurada, burada müphem bazı ağrılar duğulur ve âraz yavaş yavaş âzami şiddetine varır.

**Lathyrismın istikrar hali.**— Başlangıç ister yavaş olsun, ister ani olsun, hastalığın devamı esnasında görülen hâdiseler hemen hemen birbirinin aynıdır. Âraz arasında hâkim olan vasıf, hareket bozukluklarıdır. Bunlar Prapiégie spasmodique denilen ârazdır. Mutad olan orta şiddette vakalarda yürümek henüz mümkün, fakat alt uzuvların muhtelif kısımlarındaki kontraksiyon yüzünden pek güçleşmiştir. Hasta herhangi bir harekette bulunmak isteyince derhal şiddetli titremeler başlar ve dizler, rüzgârla sallanan bir ağaç gibi şiddetle sarsılır (Proust). Pek ağır ve ilerlemiş vakalarda ise refleksler harap olabilir. Yürümek tamamiyle imkânsızlaşır, hasta hasırının üzerinde uzanıp yatar.

Konusma, zekâ, hazım, teneffüs cihazları vesaire tamamiyle salimdir.

**Hastalığın müddeti**— Latirizmin etkiler hali birkaç haftadan, birkaç seneye kadar değişen bir müddet devam eder. (Irving'e göre on seneye kadar). Soğuk, rutubet, burçakların yenilmesi gibi tesirler ortadan kalkınca hastalığın şiddeti hafifler veya büsbütün kaybolur. Bilâkis, bu âmillerin yeniden tesiri latirizmi şiddetlendirir ve böylece bir çok kimseler sefalet ve kötürümlüklerini uzun yıllar sürüklerler. Fakat şurasına ehemmiyetle işaret etmek lâzımdır ki hastalığın bizzat kendisi öldürücü değildir. Latirizme tutulanlar aynı zamanda başka bir hastalık yüzünden ölmüşlerdir. Fakat latirizm öldürmez. Bu da şüphesiz bu hastalığın en dükkate geçen vasıflarından biridir.

**Anatomî patoloji** — Otopside karakteristik değişiklikler görülmemiştir.

**Etiyoloji** — Irving'in Hindistandaki ve Proust ile de Bourlier ve Astier nin Elcezire salgınındaki araştırmalarından beri latirizmin etyolojisi sarıh olarak bilinmektedir. Evvelâ vücudu hastalığa mâteit kılan bazı sebepler ehemmiyetlidir: hakikaten latirizm rutubetli bir soğuktan gelir. Bilhassa soğuk ve rutubete daha fazla maruz olan erkekler hastalığa daha ziyade tutulurlar. Umumiyetle yerli ve sefil halk arasında kıtlık zamanlarında burçak yenilmek mecburiyeti hâsıl olunca salgınlar görülür. Latirizmin hakiki sebebi burçakların yenilmesidir. Hakikaten, Lathyrus Cicera, Elceziredeki Lathyrus Clymenum ve Hindistandaki Lat. Sativus aç ve fakir yerliler için mahsulün fena olduğu senelerde hububatın az bulunduğu devrelerde mecburi bir gıda teşkil eder. Yapılan tecrübeler göstermiştir ki burçaklar, gıdalar arasına pek küçük miktarlarda karıştırılırsa, ne kadar uzun müddet yenilirse yenilsin zararlı değildir. Fakat bu gıda buğday ununa bir veya bir kaç misli nisbetinde karıştırıldığı yahut da sadece kavrulmuş taneler halinde yenildiği zaman zehirli olarak tesir ederler.

Diğer olaylar da latirizmin Etiyolojisi hakkındaki müşahedeleri tamamlamaktadır. Hakikaten latirizm salgınlarının görüldüğü yerlerde burçak yemeyen Avrupalılar hastalığa tutulmazlar. Bilmukabele birçok hayvanlar burçakların toksik tesirlerine hassastır ve zehirlenerek öürler. Domuz, at, kaz, ördek, tavus vesaire gibi. Bu hayvanların çoğu latirizmi karakterize eden paraplégie spasmodique âraza gösterirler. Bundan başka da atlar da ayrıca "Cornage" denilen soluma illetine tutulurlar.

**Burçakların zehirli maddesi.**— Lathyrus'ların bazı cinslerinin (meselâ L. Sativus, L. Cicera, L. Clymenum) meşhul bir zehir ihtiva ettikleri literatürde kayıtlı ise de bu zehirin mahiyeti hakkında sarıh bir bilgi yok.

tur. Bundan başka eski tebliğlerde *Lathyrus*'ların alkaloid ihtiva ettiği kaydedilmekte, yeni neşriyatta ise alkaloidlerin mevcudiyeti kabul edilmemektedir. Burçaklara yenilmesinden husule gelen gıdai zehirlenmelere sebep olan zehirli maddenin tecridi için yapılan araştırmalar arasında Teilleux 1840 da *Lathyrus Cicera*'dan bir reçine maddesi tecrit etmiştir. Bu maddenin birkaç gramının tavşana verilmesiyle hayvanda dört günde öldürücü ispazmoz hareketleriyle kendini gösteren, karakteristik belden aşağı azanın felci husule gelmiştir. Fakat bu zehirli reçinenin kimya bakımından hüviyeti, burçaklardaki nisbeti hakkında aydınlatıcı veya tamamlayıcı diğer herhangi bir bilgiye, bulabildiğimiz literatürde tesadüf edilememiştir.

### İLK ARAŞTIRMALARIMIZ:

Anamur kazasından gönderilen ve Fiğ adı verilen burçak taneleri, siyaha çalar koyu sincabî ve parlak renkli, sert kabuklu tanelerden müteşekkildi. Mercimek büyüklüğünde olan bu taneler demir havanda dövülünce içerisinden sarı renkte ve övütülünce un haline gelen kısım çıkmaktadır. Bu dövülmüş taneler, mevzuun tetkiki için fiğler bize gönderilmeden evvel, haftalarca kobay, sıçan, fare gibi lâboratuvar hayvanlarına yedirilmiş ve bu müddet zarfında yukarıda adını saydığımız hayvanlarda görülen latirizm ârazına benzer hiçbir hastalık tezahürü görülmemiş, yalnız sebebi meçhul birkaç ölüm vak'ası kaydedilmiştir. Bu menfi neticeleri gözönünde bulundurarak biz, insanlarda latirizme sebep olan zehirli maddeye lâbortuvar hayvanlarının belki ayrı derecede hassas olmadıklarını, fiğdeki toksik maddenin yüzde nisbetinin pek küçük olabileceğini düşünerek, nebattan muhtelif ekstraksiyonlar yapmak ve elde edilen ekstratlarla farmakolojik muayeneler icra etmek lâzım geldiği kanaatine vararak çalışmalarımızı bu cihete yönelttik.

1.— Fiğde alkaloid araştırmaları.— *Lathyrus*larda alkaloidlerin aranmasında elde edilen eski ve yeni neticeler birbirini tutmamaktadır. Meselâ P. Maire (*Progrès méd* 1883), *Lathyrus* tanelerinin bir veya birkaç alkaloid ihtiva ettiği kanaatine varmış, diğer taraftan Astier'de *L. Cicera*'da uçucu bir alkaloid bulduğu ve *Lathyrine* adını verdiği bu maddenin kurbağaya zerkedilmesiyle de arka ayaklarda ispazmoz hareketleri olduğunu ve bunu da felç takip ettiğini kaydetmiştir. Fakat daha yeni araştırmalarda (1) bu *Lathyrus* cinsinde alkaloid bulunmadığı neticesine varılmıştır.

(1) Guillaumc. *Bull. Soc. Pns.* 1923. 30. 604.



**Fiğde alkaloid araştırması.**— Bunun için 200 gram döğülmüş fiğ taneleri Stas-Otto usulüyle asit tartrikli alkol ile muamele edilmiş ve ekstraksiyon tekniğinin tatbikinde Ogier'nin işaret ettiği ihtiyat tedbirleri gözönünde bulundurularak çalışılmış, nebatta pek az miktarda alkaloidler varsa bunların ekstraksiyon mahlüllerinin tebhiri sırasında hararet ve hava tesirleriyle bünye değişikliğine uğramamaları için vakumda ve soğukta çalışılarak oksidasyon tesirlerinden sakınılmıştır. Bu suretle 200 gram fiğden, Stas-Otto ekstresinin kalevi-eter kısmının tephirinden eser miktarı, esmerimsi bir bakiye elde edilmiştir. Bu bakiye, hem alkaloidlerin umumî rusublastırma ve hususî renkli teamüülere veren miyarlarıyla muayeneye, hem de fizyolojik tesirinin kontrolüne yetecek miktarda olmadığından kapsül muhteviyatı pek hafif asitlendirilmiş distile su ile alınarak, bikarbonatla nötürleştirildikten sonra beyaz fareler üzerinde farmakolojik muayeneleri yapılmıştır.

	Fare	Zerkedilen miktar (deri altı)	Ekstrenin tekabül ettiği fiğ miktarı
I.—	18 gram	0,6 cc.	60 gram
II.—	16 gram	0,4 cc.	40 gram

**Müşahedeler:** Her iki farede 40—45 dakika süren bäriz bir eksitasyon hali görülmüş ve bilhassa göz hadakalarında midriyatik bir tesir not edilmiş, fakat başkaca bäriz bir zehirlenme hali veya hareketlerde bozukluk, yürümede güçlük, arka ayaklarda felç gibi Lathyrisme ait karakteristik hiçbir tezahür tesbit edilmemiştir. 1-1,5 saat sonra da hayvanlar normal vaziyetlerine dönmüşlerdir. Bu alkaloid araştırmaları, kimya kontrolleri yapılamadığından, fiğde ancak eser miktarı alkaloid bulunduğu ve 40—60 gramlık bir miktarın ekstresinin midriyatik bir tesir ile mevcudiyetini ifşa ettiği, bu eser miktarı alkaloidin veya alkaloidlerin Lathyrismi tevhit eden toksik madde ile alakası olmadığı kanaatine bizi sevketmektedir.

## 2. — Fiğ tanelerinin fizyolojik tesiri bäriz toksik bir reçinenin teoridi.

Bu kısım çalışmalarımız, alkaloid araştırmalarından daah verimli olmuş, elde edilen reçinemsî maddenin beyaz farelere deri altından zerkiyle Lathyrisme'e ait karakteristîk âraz tecrübi olarak tahakkuk ettirilmiştir. Kullanılan teknik:

a) 100 gram döğülmüş fiğ tanesi +100° petrol eteriyle sokslette 8 saat ekstraksiyon; petrol eteri mahlülü vakumda ve adi suhnette tebhir edilmiştir. Elde edilen bakiye koyu yeşil zeytî bir reçine manzarasıdır. Bakiyenin vevni: 0,55 gr. Nisbeti: % 0,55.

b) 200 gram döğülmüş fig. iki defada 200 cc. petrol eteriyle 16 saat sokslette ekstraksiyon, vakumda ve adi suhnette tebhir bakiyesi: 0,945 gr. Nisbeti: % 0,42 gr.

Bakiyenin tetkiki: Uçucu esanslar, sabit zeyitler, alkaloidler ve sterol sınıfının cisimlerle karetonoidler ve bazı nebati boya maddeleri ihtiva edebilen petrol eter hülâsası üzerinde bütün bu sınıf cisimleri sistemli bir şekilde arayarak karakterize etmek, bakiyenin yüzde nisbetinin küçüklüğü dolayısıyla mümkün olmamıştır. Yalnız Carr ve Price miyarı (klorformda  $SbCl_3$ ), Salkowski teamülünün tatbiki gibi bazı ilk muameleler, petrol eteri ekstresinde fittosterollerin bulunduğuna delâlet eden müspet reaksiyonlar vermiştir. Bu bakiye, suda gayrimünhal, eter ve klorformda münhaldir. Kesif  $H_2SO_4$ , renksiz kalmaktadır.

**Petrol ekstresinin biyolojik tesiri.**— Bu reçinemsî bakiye suda erimediğinden steril zeytinyağında eritilerek beyaz farelere muhtelif miktarlarda intrapertitonal olarak zerkedilmiştir.

I. Birinci ekstraksiyondan elde edilen 0,50 gr. reçine, 2 cc. zeytinyağında eritilerek iki fare üzerindeki tesiri kontrol edilmiştir:

Farenin ağırlığı	Zerkedilen miktar	Reçinenin vevni	Zerk tarihi	Müşahedeler
14 gram	0,4 cc.	0,100 gr.	11.9.941	Arka ayaklarda felç 14.IX.941 de öldü.
17 gram	1,0 cc.	0,250 gr.	11.9.941	Arka ayaklarda felç 17.IX.941 normale hâle avdet.

II. İkinci ekstraksiyondan elde edilen 0,945 gr. reçine, 2 cc. steril zeytinyağında eritilerek 3 fare üzerindeki farmakolojik tesiri kontrol edilmiştir.

Farenin ağırlığı	Zerkedilen miktarı	Reçinenin vevni	Zerk tarihi	Müşahedeler
15 gram	0,4 cc.	0,188 gr.	2.10.941	Arka ayaklarda felç 4.X.941 de öldü.
18 gram	0,6 cc.	0,262 gr.	2.10.941	Arka ayaklarda felç 4.X.941 de öldü.
21 gram	0,8 cc.	0,376 gr.	2.10.941	Arka ayaklarda felç 4.X.941 de öldü.

### Zehirlenme ârazının umumi levhası:

Yukarılarda yazılı miktarlarda zerkden on - on beş dakika sonra farelerde nefes almada güçlük, umumi ahvalde düşüklük görülmekte, 25 - 30 dakika sonra yürümekte zorluk baş göstermekte, baş mütemadiyen eyik bir vaziyette ve sallanmakta, arka ayaklar üzerinde sürünme başlamaktadır, 50 - 60 dakika sonunda yürümekte güçlük fevkalâde artmakta, kuyrukta devamlı titremeler görülmekte, hareket hemen hemen imkânsızlaşmaktadır. Zamanla bu âraz şiddetlenmekte, bir kaç saat sonra hayvan yerinden bir adım öteye gidememekte, fakat bas mütemadiyen sallanmakta, diğer bütün uzuvlar ayrı ayrı titremektedir. Bu haller ertesi gün daha ağırlaşarak devam etmektedir. Zerkın ikinci ve üçüncü günleri hayvan bir kalp gibi yatmakta, fakat herhangi bir yerine dokunulunca bütün uzuvlar şiddetli titremelerle sarsılmaktadır. Arka ayakların felci kat'idir. Hakikaten farelerin, normal zamanlarında kolaylıkla tırmanıp tutundukları bir sicim sarılı statif direğin fiğ ekstrasiyle zehirlenmiş hayvanlar bir saniye tutunumiyarak derhal yere düşmektedir. Nihayet, 3 üncü günü akşamı veya dördüncü günü sabahı hareketsiz yatan fareler arada bir hıçkırıp veya öğürme gibi hayat belirtileri göstererek şiddetle bir spazmoz müteakip ölmektedirler.

Bu levha, hayvanın veznine ve zerkedilen toksik reçinenin konsantrasyon ve miktarına göre az çok küçük zaman farkları ile bütün farelerde görülmüş, beş fareden yalnız birinde âraz ikinci günden sonra hafiflemeğe başlayarak arka ayaktaki felç yavaş yavaş azalmış ve nihayet hayvan beşinci günü tekrar yürümeğe başlamış, altıncı günü tabiileşmiştir. Diğer dört hayvan ise yukarıda çizdiğimiz ortalama zehirlenme levhasına uygun âraz göstererek hepsi de zerkın üçüncü günü veya gecesi şiddetli bir ihtilâç sonunda ölmüşlerdir. Otopsi karakteristik ve bâriz bir tagay-yür göstermemiştir. Yalnız kalb çok serttir.

Tecribeler, bir tek kurbağa üzerinde de tekrar edilmiş, hayvanda bir saat süren bir felç görülmüş, ertesi gün öldüğü müşahede edilmiştir.

Netice.— Anamızda hayvan yemi olarak kullanılan ve unu insan gıdasına karıştırıldığı zaman alt âza felci yaptığı halk arasında bilinen fiğ taneleri, lâboratuvar hayvanlarına devamlı gıda olarak verildiği zaman gıdaı bir zehirlenme tezahürü olan Lathyrisme görülmemektedir. Fakat bu tanelerin petrol eteriyle elde edilen ekstralarının adı hararete ve vakumda tephirinden kalan reçine manzarasındaki bakiye, steril zeytin yağında eritilerek beyaz farelere entrapertonal zerkedilirse toksik tesir görülmekte ve insanda tarif edilen Lathyrisme ârazı, bilhassa arka ayakların felci, titremeler, öldürücü spazmoz hareketleri farelerde gayet bâriz

bir surette müşahede edilmektedir. Yaptığımız farmakolojik muayenelere göre bu toksik tesir bir alkaloidde ait görünmemektedir. Hakikaten nebatlardaki alkaloidlerin umumî ekstraksiyon usulü olan Stas-Otto metoduyla elde edilen bakiye farelerde yalnız midriyatik bir tesir husule getirmiştir. Fiğden petrol eteriyle tecrid edilen reçineli madde ile bu hayvanlarda tecrübi olarak lathyrisme husule getirilmiştir. Bu neticeler, 1840 da Teilleux'nın Lathyrus Cicera üzerinde elde ettiği neticelere uymaktadır. Bu reçinenin ihtiva ettiği maddelerin kimya bakımından mahiyetlerinin tetkiki, toksikoloji bakımından en küçük toksik dozun ve öldürücü dozlarını tayini vesaire gibi etraflı tetkikleri, ileride imkân ve vasita buldukça tekrar ele alacağımızı ümit ediyoruz.

### Sur la toxicité d'une espèce de gesse produit en Anamur

*Mme. Remziye Hisar*

On a étudié la toxicité chez les souris d'une espèce de gesse, appelée "fiğ" en Anamur. La toxicité de ces graines chez l'homme a été déjà remarquée pendant la première guerre mondiale. En effet par suite de la pénurie des céréales, l'utilisation de la farine de ces gesses avait déterminé chez la population de cette contrée "le lathyrisme", caractérisé surtout par la paraplégie spasmodique et la paralysie des membres inférieurs.

Dans le présent travail nous nous sommes proposés d'étudier ces graines aux points de vues suivants:

1.) Recherche de l'action pharmacologique des graines de "fiğ" ou de leurs extraits sur les souris,

2.) Recherche la nature de la matière toxique contenue dans les graines en comparant l'action biologique des extraits préparés par différents méthodes.

Voici les principaux résultats auxquels nous sommes arrivés:

a.) Les cobayes, rats et souris alimentés directement avec les graines des "fiğs", ne montrent aucun signe d'intoxication, et aucun symptômes du lathyrisme.

b.) Le très faible résidu alcaloïdique, préparés par la méthode Stas-Otto, en évitant toute oxydation et l'aciton de température pendant l'extraction, détermine seulement une action mydriatique de courte durée chez les souris, mais ne donne aucun signe d'intoxication caractérisant le lathyrisme:

L'injection sous-cutanée de 0.6 cc. de sol (correspondant à l'extraction de 60 gr. fiğ) à une souris de 18 gr.

0,4 cc. de sol. (Correspondant à l'extraction de 10 gr. fig) à une souris de 18 gr. action mydriatique seulement.

e.) l'extrait d'éther pétrolique des graines donne une matière résineuse dans les proportions de 0,42-0,55 gr. %, qui dissoute dans l'huile d'olive stérile et injecté intrapéritonale, détermine chez les souris tous les symptômes du lathyrisme décrits dans la littérature. Sur les cinq souris pesant de 14, 17, 15, 18, et 21 gr. l'injection intrapéritonale des solutions huileuse contenant respectivement de 0,100; 0,250; 0,188; 0,262; 0,376 gr. de matière résineuse provenant d'extrait pétrolique des graines ont déterminé une action toxique intense qui se traduisait par la paralysie totale des membres postérieurs, accompagnée de tremblements continus de tous les memres ainsi que de la tête. Sur les cinq animaux les quatres sont succombés en trois jours avec les mouvements spasmodiques intenses. Les symptômes ont été affaiblis chez une seule souris à partir du 2<sup>ème</sup> jour, la paralysie des membres postérieurs s'améliorant graduellement, le 6<sup>ème</sup> jour l'animal était revenu à son état normal.

#### *Conclusion:*

Les graines de fig (gesses d'Anamur) données per os aux animaux de laboratoire, ne détermine pas le lathyrisme: mais l'injection intra péritonale de leurs extraits d'éther pétrolique, produit chez les souris un lathyrisme grave, mortel. Cette matière résineuse ne paraît pas être de nature alcaloïdique. En effet, le résidu alcaloïdique obtenu par la méthode stas-Otto correspondant à 40 gr. de ces grains ne montre qu'une faible action mydriatique sur la souris. Ceci est en accord avec les observations de Villeux, faites en 1840 sur les graines de *Lathyrus Cicera*.

## ANKARADAKİ INFLUENZA SALGINININ VE BU SALGIN SIRASINDA TECRİT EDİLEN VIRUSUN HİSUSİYETLERİ (x)

*Dr. Sabahattin Payzın*

*Etik Serinin Kuruluşu Kontrol  
Şubesi Müfettişliği*

*Dr. Sadık Ökkan*

*Servis Asistanı*

1949 yılı ocak ayı içerisinde Ankara'da münferit olarak görülen grip vak'aları soğuk algınlığı olarak telâkki edilmekte iken, ayın sonuna doğru bir salgın patlak vermiştir. En şiddetli devri şubat ayının ilk üç haftası içinde geçen salgın, başladığı gibi gene sür'atle sona ermiştir. Halen münferit vak'alar halinde influenza vak'aları görülmekte ise de salgın tamamiyle durmuştur.

Bu hastalık salgınının soğuk algınlığı mı, yoksa hı-kiki influenza mı olduğunu anılamak için yaptığımız araştırmaları incelemelerin sonuçları aşağıda arz edilecektir.

1948 yılı ilkbaharı sonuna doğru görülen vak'aları incelemek maksadı ile Hoyle'a mektup yazarak influenza A ve B antijenlerini istemiş idik. Büyük bir nezaket eseri olarak bunları bize yollamışlar, fakat elimize geç vardiği için o zaman kullanamamıştık. İşte bu salgın sırasında antijenler elimizde olduğundan etüd inkânını bulabildik. Araştırmaları iki yoldan yürüttük:

a — Serolojik muayeneler; bunun için adı geçen müellifler tarafından tavsiye edilen ve tarafımızdan biraz tadil edilen kompleman birleşmesi deneyini kullandık.

B — Hastaların boğaz çalkantılarını farelere inoküle ederek virus tecridine çalışıldı.

### *Materyel ve metodlar*

Hoyle'un kompleman birleşmesi deneyi:

Antijenin hazırlanması: Enfekte ve fare ciğerlerinin kurutulmuşları stok olarak saklanırlar. Gerektiği zaman bunlar steril kum ile bir havan-

(x) Bu yazı İstanbul'da 1949 mayısında toplanan Patoloji Kompartu Beynelmül Kongresinde tebliğ edilen İngilizce Aaltını biraz genişletilmiş şekildedir.

da ezilerek serum fizyolojik ile süspansiyonu yapılır; 9/1 nisbetinde olan bu süspansiyona on binde sekiz nıçatında (Na N3) sodyum azide ilâve edilir. Bu mahlûl yirmi dakika kadar 3500 devirle santrifüje edilir. Üstteki sıvı alınarak içine bir kaç damla kloroform konularak bir gece buzlukta terasübe bırakılır. Bu suretle antikomplemanterlik hassası olan maddeler çökerler. Ertesi gün yeniden santrifüje edilip üstteki sıvı alınır. Bu, hazırlanmış antijenidir. 1/2 - 1/128 e kadar sulandırılmaları 0,2 cc. için de yapılarak 4 ünite müspet serum ile titre edilir.

Kompleman: Richardson usulü ile konserve edilmiş komplemanı kullanmakta idik ki, iki ayda bir titre etmek maksada kifayet etmektedir. Hazırlanışı şöyledir: 8 cc. taze kobay serumuna A mahlûlünden 1 cc., B ve C mahlûllerinden ise 0,5'er cc. konulur. Bu suretle 1/10 una tekabül eder.

A Mahlûli:

Borik asid	15 gr.
Meşbu Na Cl eriyiği	100 cc.

B mahlûli:

Sorbitol	9.55 gr.
Sodium Azide (Na N3)	0.81 gr.
Meşbu No Cl mahlûlü	100 cc.

C mahlûlü:

Sodium azide	0.81 gr.
Meşbu tuz mahlûlü	100 cc.

Komplemanı titre etmek için 1/10, 1/15, 1/20, 1/30.....1/100 sulandırılmaları yapılarak tüplere 0,2 cc. olarak tevzi edilir. Her tüpe 0,4 cc. 1/3 alyuvarı ile yapılmış sistem ilâve edilir. Koyun alyuvarları üç kere yıkanmış olmalıdır. Üzerlerine 0,4 cc. fizyolojik tuzlu su konulur. 37° su hamamında yarım saat bırakılarak neticeler okunur. Tam hemoliz yapan kompleman sulandırımının iki misli iki üniteyi ifade eder.

ESAS DENNY: Hasta serumları 57° de 15 dakika bırakılarak inactive edilir ve sonra 0,2 cc. hacim içerisinde 1/2 - 1/32 veya daha yukarı sulandırılmaları yapılır. Son tüpe ilk tüpteki serum dilüsyonu kadar serum konulmalıdır ki bu kontrol tüptür. Bu suretle iki sıra hazırlanır, birisine A, diğerine ise B antijeninin dört finitesinden 0,2 cc. ilâve edilir. Her tüpe iki ünite kompleman 0,2 cc. olarak tevzi edilir. Kontrol tüplerine antijen konulmaz. Bütün tüpler, en iyisi 37° lik su hamamında bir saat bırakılarak sonra 1/3 koyun alyuvarı ve 3 ünite amboseptörün müsavi miktarlarının karıştırılması ile hazırlanmış sistemden 0,4 cc. ilâve edilir. Yarım saat 37° de bırakıldıktan sonra sonuç okunur.

Her deneyde müspet ve menfi serumla hazırlanmış kontrollar konmalıdır.

Hemolitik serum titraji her gün yapılmaktadır. 1/100 amboseptor mahiülü buzlukta bir ay dayanmaktadır.

Fairbrother ve Hoyle'ün on yıllık araştırmaları bu usulün çok spesifik olduğunu, tipe has olup suşa has olmaması sebebiyle aglütinin nehy deneylerine üstün olduğunu bildirmişlerdir (1).

Virus tecridi: Bunun için içerisinde 1 cm. küpünde 1000 ünite penisilin ve on bin ünite streptomisin bulunan steril  $1/10$  serumlu tuzlu su boğaz gargarası olarak kullanılmıştır. Ateşli devrin ikinci gününde hastaların boğazı evvelâ bu mahiül ile çalkalatılıp dökülmüş, sonra 20cc. sile iyice çalkalatılıp çalkantı mahiül ile geniş ağızlı ve cam kapaklı şişelere toplanılmıştır. Mevsim kış olduğundan şişelerin buz içinde laboratuvara getirilmesine lühâsıl olmamıştır.

Fareler eter ile anestezi edilip tüberkülin işirngasına takılan ucu kavisli bükülmüş küt iğne ile çalkantı mayii farelere burun içine inoküle edilmiştir. Fareler 4 gün müşahede altında bırakılıp hasta, sağlam ve ölü farelerin aseptik olarak çıkarılan ciğerleri (her gurup 4 fareden mütesekkildir) steril kumla ezilip 4 cc. penisilin ve streptomislinli tuzlu su ile süspansiyon yapılmış ve dibi sivri steril, kadehe konup kaba parçalar çöktürüldükten sonra yeniden 4 fareye pasaj yapılmıştır. İkinci pasajdan sonra fareler tipik pnömoni ve akciğer konsolidasyonu ile ölmekte idiler.

### Scrolojik Muayeneler

Hastalardan alınan kan serumlarının hepsi A antijene karşı müspet teamül vermesine mukabil B antijeni ile müspet teamül veren seruma rastlanmamıştır. Neticeler aşağıdaki tabloda gösterilmiştir. Ancak elimizde az miktarda antijen bulunduğundan 1/32 de yukarı titrelelere kasten çıkmadık Zira Hoyle ve Fairbrother'in bildirdiklerine göre 1/1 ve 1/2 titreler menfi, 1/2  $++$  ile 1/8  $+++$  arası şüpheli ve 1/16 müspet addedilir. Zira normal serumlarda yaptıkları araştırmalarda 1/10 titrede müspet serom on senede 1/100 ü geçmemiştir. Bir de 100 normal serum üzerinde bu hususu inceledik ve tabloda gösterilen sonuçlar elde ettik ki muayene edilen serum sayısı çok olmamakla beraber yukardaki kıymetlerin bizde de aynon kabul edilebileceğini göstermektedir.

Sayı	Serum	A antijeni					B antijeni			Anti komp.	Menfi
		1:2	1:4	1:8	1:16	1:32	1:2	1:4	1:8		
129	Hasta serumu	3	11	11	10	17	—	—	—	9	59
100	Normal serum	6	19	4	2	—	—	—	—	14	64



Ekserisi hastalığın had safhasının sonuna doğru alınan 120 serumun muayenesinde % 56 sının influenza A antikoriarını havi olduğu görülmüş tür. Bu bize salgın tipik bir influenza A salgını olduğunu anlatmakta idi.

Grip salgını Ankara'yı müteakip İstanbul, Isparta, Konya, Balıkesir, Sivas, Eskişehir gibi muhtelif şehirlerimizde de süratle genişlemiş ve bu yüzden okulların tatil edilmesine zaruret hâsıl olmuştur.

Salgının özellikleri şöyle idi:

A — Önce münferit vak'alar halinde başladığı halde süratle yayılıp hemen bütün evlere girmiş, girdiği evlerde pek az kişi istisnâsı ile herkes hastalığa yakalanmıştır. Ankara'da vak'a sayısını kesin olarak tayin etmek imkânsızdır. Mahallelere göre balkın % 25 i ile % 80 i arasında değişen farklar vardır. Fakat kendi kontrolümüz altında bulunan bir okula ait kesin rakamları vereceğiz. Şehrin en müteber sınıfının çocuklarının devam ettiği ve sıkı sıhhi murakabe altında olan bir toplulukta bile ne nispette musabiyete sebep olduğu göze çarpar.

Yaş	Erkek	Kız	Karışık	Vak'a	Oğ. tutarı
7-12	—	—	120	120	296
13-20	90	70	160	160	425
Toplamı:	90	70	280	280	721

B — Hastalığın musabiyet nispetinin çok yüksek olmasına karşı salgın nispeten selim olarak seyretmiştir. Aşağıdaki Belediyece Sağlık İşleri Müdürlüğünden (x) alınan resmi ölüm rakamlarına göre her ne kadar şubat ayı içindeki ölüm nispeti geçen yıldan fazla ise de salgının genişliği gözönüne alınacak olursa çok fazla değildir.

Hafta	bronkopnömi ölümü		
	1948 şubatında ölüm	1949 şubatında ölüm	1948 — 1949
I	74	126	17-32
II	67	161	14-52
III	88	127	14-46

Ölümlerin bir kısmı bronkopnömoniden ileri gelmiştir. Geçen yıl ile mukayese edilecek olursa bu yıl şubat ayındaki bronkopnömoniden ölüm dört misli fazlalık göstermektedir.

(x) Bu rakamları bize vermek lütfusunda bulunan Ankara Sağlık Müdürü Dr. Cudi Erentürk'e ve Belediye Sağlık İşleri Müdürü Er. Cemal Başer'e teşekkürlerimizi ifade ederiz.

C — Salgın sırasında bazı vak'alar çok ağır seyretmişlerdir. Günlerce durdurulamayan burun kanamaları, ortakulak iltihabı gibi iltihâtlar husule gelmiştir ki başlıcaları aşağıda gösterilmiştir:

1 — Okulca şiddetli olmak üzere grip'ten sonra görülen albüminüriler. Hafif ateş ile müterafik ayak ödemeleri teşekkül etmiş ve idrarın mikroskopik inayencesinde mehzul streptokok, lökosit bulunmuş, fakat üstüvane, alyovar teşâh edilmemiştir. İdrarda albümin 5 gr. civarında seyretmekte idi. 1.000.000 ümitelik penisilin küründen sonra ödemler, albüminüri ve ateş sîr'atle zail olmakta idi.

2 — Bazı vak'alarda bir veya iki hafta sonra tek taraflı bir bronşit teşekkül etmekte, şiddetli öksürük ve hafif ateş hastayı rahatsız etmekte idi. Yalnız bir tarafta kaideye lokalize olan sibilan raller tesbit ediliyordu.

3 — Bazı vak'alarda ileri derecede halsizlik ve kırıklıkla müterafik hafif subfebril ateş müşahede edilmiştir. Göğüs radyografisinde hilus bezlerinde büyüme tesbit edilmiş, fakat pnömönitis mütrakları tesbit edilmemiştir. Mevent tracheitis neticesi şiddetli öksürük ve humma 15 gün kadar devam etmekte idi.

4 — Bazı vak'alarda bir gün içinde ateş müteaddit defalar düşmekte ve yükselmekte idi ve bunlardan bazılarında ateş düşmesi sırasında ani olarak bradikardi husule gelmekte ve neticesinde nabız 40 civarına inerek hasta kendisini kaybetmekte idi.

5 — Grip akromeniçen hemen bir iki hafta sonra dört vak'ada ansefalomeningitis müşahede edilmiştir. Ankara Nümune Hastanesine bu dört vak'a menenjit tüberküloz teşhisi ile kabul edilmiş, fakat hastalığın ani başlaması, yakın hâli, Kernig, Brudjnski ve diğer menenjit ârazının bulunmaması, kısa bir zaman önce grip geçirilmiş olması çabucak teşhisi değiştirilmesine sebep olmuştur. Uyuma müddetleri üç ile dört gün arasında idi. Seldensuda 0.50 gr. albümin 0.75 gr. glikoz, 7.05 gr. Sodium klorür bulunmuş, hastaların kanlarında 1/32 den yüksek titrede influența A antikorları tesbit edilmiştir. Bütün vak'alar iyi bir şekilde sona ermiş ve hiç birisinde sekel kalmamıştır.

6 — Salgın üç hafta devam etmiş ve başladığı gibi yine süratle zail olmuştur.

VIRUS TERCİDİ: Virus tercidine yukarıda tarif edilen usul ile beş vak'ada teşebbüs edilmiştir. 5 hastadan alınan boğaz çalkantısı her biri dörder farelik gırtlara intranasal olarak zerkedilmiştir. 3 gün sonra fareler öldürülüp her dört farenin ciğerleri steril havanda steril kamlâ ezilip penisilin ve streptomisini havi 5 cc. tuzlu su ile süspansiyon yapılarak yeniden dörder fareye inoküle edilmiştir. Bu suretle ikinci pasajdan

İtibaren ikinci ilâ üçüncü günlerde ölümler görülmüştür. 2 suşun pasajı araya tatil girmesi sebebiyle idame edilememiş, 3 hastadan tecrit edilen suşlar idame edilmiştir. Beşinci pasajdan sonra kurutulan fare ciğerleri tiplendirilmek üzere dünya influenza merkezine gönderilmiştir. Bu suretle yaptığımız araştırma serolojik olarak influenza olarak tesbit edilen salgının bu vasfını virus tecridi suretiyle de teyit etmiş oluyordu.

Londra'da Andrewes tarafınan gönderilen suşlar tetkik edilmiş ve A tipinin şimdiye kadar bilinenlerden farklı bir alt-tipi olduğu tesbit edilmiştir. Tâli grip merkezlerine bu suş hakkında yaptığı genelge terelimesi suşun vasıflarını bildirmektedir;

"Tetkik edilen üç suş insan boğaz kalkantılarının farelere doğrudan doğruya zerkı suretiyle elde edilmiştir. Seri pasajlarda sadece 5 pasajdan sonra fareler için yüksek virulans göstermiştir. Allantoik yoldan civcivli yumurtayı yüksek derecede hemoaglutininin husule getirerek kolaylıkla enfekte edilmiştir. Gelineklerden elde edilmiş PR8, WS, FM1, ve domuz gibi veyahut B (Lee) virusları ile inhibisyon elde edilememiştir. İnsan nükaha serumları A antijenine karşı iyi bir komplement fiksasyonu titresini göstermişlerdir. Homolog serum hazırlanmaktadır. Fakat enfekte edilen ilk üç gelinekten ikisi allantoik mayı zerkinden sonra tam akciğer konsolidasyonu göstermek suretiyle ölmüşlerdir. Elektron mikrofrafisinde alyuvar hayallerine absorbe ettirilen virus bâriz olarak yuvarlak şekiller göstermiş, flâman şekilleri ise mevcut bulunmakla beraber Batı Avrupa'da son zamanlarda tecrit edilen suşlara göre aşikar surette az miktarda idi."

"Bu hakikatler, bilhassa gelineklelerde gayri müted pñomotropizm gösteren A virusunun, yabancı bir alt-tipi ile karşı karşıya olduğumuzu telkin etmektedir. Bu hususiyetleri, yeni tecrit edilmiş bir sustan ziyade lâboratuvara adapte olmuş bir suşu andırmaktadır; fakat kesin olarak bütün "klâsik" suşlardan serolojik olarak farklıdır. Bu hususiyetler keza herhangi bir latant fare virusumunkine de uymamaktadır ve (x). ilh."

Bu itibarla Ankara'da hüküm süren salgının A tipi olması dolayısıyla B ile salgın olan İtalya'dan gelmediği; A virusunun salgın yaptığı Fransa'dan ise, suş tiplerinin uymaması dolayısıyla bize sırayet etmediği anlaşılmıştır. Maalesef komşu menuleklerdeki suşlar hakkında bir bilgimiz yoktur. Bu salgından önce oralarda resmen bir influenza salgını bildirilmediğine göre, Ankara'da çıkan bu salgının, muhtemelen mevcut virusun endemik vasfını değiştirmesi ve bir mütasyon ile virulans kazanması suretiyle husule gelmiş bulunması da mümkündür.

(x) Bu suş, A/Ankara 2/1949 adı verilmiştir.

Elimizde Lilly firmasına ait az miktarda influenza aşısı bulunmakta idi ve bununla 30 kişi aşılanmıştır. Yazarlar ve lâboratuvarımız personeli tamamiyle aşılanmıştır. Bizzat virus pasajları ve hastalar ile uğraştığımız halde gerek yazarlardan ve gerekse lâboratuvar personelinden hiç kimse gribe yakalanmamıştır. Aşıhlardan kimse de hastalanmamıştır. Aşının tesiri hakkında bu rakam fikir verecek durumda olmamakla beraber kaydetmekten kendimizi alamadık.

### ÖZETİ

Ankara'da 1949 yılı şubat ayında çıkan salgının influenza A olduğu ispat olunmuştur.

Salgının hastalık yapma kabiliyeti fazla olmasına karşı ihtilât ve ölüm nisbeti fazla değildi.

Virus pnömotropizm ve asabi cümleye hücum eder vasıf göstermiştir.

Virus A tipinin yeni bir alt-tipi olarak tespit edilmiştir. Fare ve gelincikler için yüksek derecede virulan idi.

### LİTERATÜR

- 1) Hoyle and Fairbrother; British Med. Jour. Dec. 20, 1947:391.
- 2) Francis and Magill, Direct transmission of human influenza virus to mice, Proc. Soc. Exp. Biol. And Med. 1937, 36:132.
- 3) Thomas M. Rivers, Viral and Rickettsial infections of Man-1948, 229.
- 4) Andrewes: Şahsi mektup 1949.
- 5) Public Health reports, 1949, No: 1.

### TEŞKKÜR

Bu yazının hazırlanmasına imkân veren influenza A ve B antijenlerini bize yollamak lütfunda bulunan Dr. Hoyle'e, suşlarımızı tetkik etmek lütfunda bulunan Dünya Grip Merkezi Müdürü Dr. Andrewes'e, Beynelmîl Mukayeseli Patoloji Kongresinde bu suşları tetkik ettiğini bildirerek bizi teyid ve teşvik eder tarzda konuşan grip virusunun kâşifi Prof. Wilson Smith'e teşekkürlerimizi sunmayı borç biliriz. Bu çalışmada yardımından faydalandığımız Lâboratörümün En. Muzaffer Baban'a da teşekkürlerimi bildiririm.

## The 1949 Influenza Epidemic in Ankara, The Nature of The Epidemic And The Virus (x)

**Dr. Sabahattin Payzın**

From the Department of Biological  
Control, E. Saydam Central Institute  
of Hygiene, Ankara.

**Dr. Sadık Okkan**

Assistant

In the middle of January 1949, some cases of grippal infection occurred and regarded as common colds; but at the end of that month a large epidemic broke out. The most extensive period of the epidemic was during the three weeks of February; it suddenly subsided during the fourth week.

We made an attempt to identify the nature of this epidemic to determine whether it was influenza or common cold, and if it was influenza, what was the type of virus.

Previously, late in the spring of 1948, we had written a letter to Hoyle and asked him for influenza virus antigens and positive and negative sera for complement fixing tests. We wished to determine the less extensive outbreaks which resemble influenza. Therefore at the beginning of the epidemic there were antigens for complement fixing tests on hand.

a — We made serological examinations with patient sera and normal sera.

b — We made attempts to isolate the virus causing the epidemic.

### Materials and methods

Complement fixing test: Antigens were prepared with dried infected mice lungs; one per cent suspension in saline. The technic of the test was a modification of the method suggested by Hoyle and Fairbrother. An-

---

(x) This paper was read in the Vth Comparative Medicine Conference in Istanbul, on 16 May 1949.

(x) We wish to express our thanks to Dr. Andrews, the director of World Influenza Centre, to Dr. Hoyle, who sent the antigens, Miss M. Bahar, for their help during this work. Thanks also to Prof. Dr. Wilson Smith, who confirmed us in the congress.

tigens were titrated against four units of positive serum and four units were used in the test. We used stock complement, prepared according to the method suggested by Richardson. We titrated the complement twice monthly, but the amboceptor daily.

In diagnostic tests four units of antigens were mixed with two units of complement and serial dilutions of patient serum to be tested; 0.2 cc. amounts respectively, of antigens (A and B), sera and complement were used. The mixture was incubated one hour at 37° c. in a water bath, after which the haemolytic system was added; this consisted of 0.4 cc. of an equal mixture of 3 per cent suspension of washed sheep blood-cells and solution containing three minimal haemolytic doses of amboceptor. The tests were read after further incubation at 37° C for a half hour.

The method of isolation of virus: A solution of penicillin, 1000 units per cc. and streptomycin, 10,000 units per cc. in sterile saline and 10 % horse serum was used for throat gargling. Patients had rinsed their mouths previously with one part of this solution, and then rinsed with the other part; the throat washings were taken in sterile Petri dishes.

We used the mouse method for isolation of virus. Although Francis Magill and Rivers wrote as follows: "It is possible but difficult and time consuming to recover the virus directly in mice from human beings": the results of our attempts were excellent.

Throat washings, obtained from five patients on the first or second day of the disease, were inoculated intranasally into four mice (weighing 15 gm) under slight ether anaesthesia. Inoculations were made directly into the openings of the mice noses with a tuberculin syring having a thin (28 gauge) needle which curved and cut and 0.05 cc. was inoculated. On the fourth day all the mice killed and their lungs ground up with 5 cc. serum-saline containing penicillin and streptomycin and inoculated into four other mice intranasally. Deaths in each group occurred in the second and third passages. The lungs of the dead ones were always consolidated; showing the colour's black-red and purple. We could recover the virus on three occasion in five attempts. The two negative were the result of technical errors.

#### *Serological Examinations*

All positive influenza antibodies were found for A virus (W.S.

strain); no positive results were obtained with B (Lee) strain. Results are shown in the following table I:

Table: 1

No.	Origin of sera	Complement fix. I. E.				C. F. T. with A antigen					Neg- tive anti- compl.	
		1-2	1-4	1-8	1-16	1-2	1-4	1-8	1-16	1-32		
120	Patient sera	0	0	0	0	3	11	11	10	17	59	9
100	Normal sera	0	0	0	0	6	11	4	3	0	64	14

Because of the limited supply of antigens, we diluted the sera not more than 1/32. According to Hoyle and Fairbrother (1), 1/2 may be accepted as negative 1/2 - 1/8 as suspected, 1/16 or higher as positive for complement fixation tests. They showed that 1/16 positive was found to be only one per cent in normal sera. We also tested 100 normal sera (Wassermann test positive or negative) and confirmed the same findings. The same criteria may be acceptable for Ankara. The results of serological examinations with patient sera proved to us that the epidemic was true influenza and caused by virus A.

The epidemic was over in Ankara by the end of February; but appeared in other cities; among them Istanbul, Isparta, Konya, Bahkesir, Sivas and Eskişehir. The government was obliged to close schools during the epidemic.

Characteristics of the epidemic in Ankara were:

a — In the middle of January, some sporadic cases which were diagnosed as common cold, were recorded. Suddenly the epidemic broke out. The disease spread throughout Ankara. In different parts of Ankara, morbidity ranged between % 25 — % 80. We can not give the exact number of cases in Ankara, but some data were obtained from a school under the care of the authors.

Table: II

Age	Male	Female	Mixed	Total of pupils	Total of cases	percent
7 - 12 years	--	--	120	296	120	% 43
13 - 24 years	90	70	--	125	160	% 37
Total	90	70	120	721	280	% 38

b — Although morbidity was high, mortality rate was moderate and the epidemic was not so severe. The weekly death records in the years 1948 and in 1949 during February were tabulated (table III). It was clear that deaths were much more frequent in 1949, specially from bronchopneumonia, but the death rate was not so high if we compare it with the morbidity rate (The population of Ankara is more than 250,000).

*Deaths per week in Ankara during Feb. 1948 — 1949: Table: III*

Week	Total deaths in		Deaths from broncho - pneumonia in		
	1948	1949	1948	1949	
I	71	126	17	32	Official figures
II	67	181	14	53	Official figures
III	88	122	11	46	Official figures

c — Complications were not so severe and in approximately 300 cases were recorded as follows:

1 — Epistaxis which was not easily controlled was recorded.  
 2 — Otitis media occurred in some cases.  
 3 — Albuminuria, following the influenzal onset, was recorded. In-microscopical examination of urine, numcorus streptococcus, 6 - 8 leucocytes but no erythrocytes and casts were found. After a cure of 1.000.000 units of penicillin albuminuria and oedema of legs have disappeared. Streptococcus was not found in the urine after the treatment.

4 — In some cases, unilateral bronchitis followed one or two weeks after the influenzal onset. A severe cough and slight fever were recorded. Fine râles were heard in auscultation which were localised in only one lower lobe, specially in the left one.

5 — A subfebrile condition, with fatigue was observed in some severe cases. Röntgenogramms showed enlargements of hilus but no pneumoniti. Tracheo - bronchitis occurred; slight fever and coughs lasted for a fortnight.

6 — Cardiac failure or a severe bradycardy also occurred in some cases. Loss of consciousness for half an hour was recorded in two cases after bradycardy. The pulse rate were 40 - 50 per minute in these cases. Slight bradycardy onsets occurred in many cases, specially when fever subsided suddenly.

7 — Fever was very variable, three or four daily peaks were recorded in some cases. This condition was very bad for patients.



8 — Encephalomeningitis conditions were seen in four cases after of one or two weeks following the onset of influenza. Four cases were admitted to the Model Hospital of Ankara as tuberculose meningitis, but the abrupt beginning of the disease, the lethargia condition, the absence of Kernig and Brudjenski signs, one or two weeks previously to the influenza onset changed the diagnosis. The sleeping periods were four days, 0.50 gm. albumine, 0.75 gm. glyucose, and 7.60 gm. sodium chloride were found in C.S.F. Complement fixing antibodies were demonstrated in their blood, at a titre higher 1 32 with virus A (W.S. strain). All cases terminated well and no sequels have been established.

9 — The epidemic lasted only three weeks and was over as suddenly as it had begun. Only a few sporadic cases have ocured since then.

We made attempts to isolate the virus in five cases. We used the method described above with excellent results. We were able to make seven successive mice passages with the virus. The viruses were sent to Dr. Andrewes, The Director of The World Influenza Centre in London, in lyophilysated mice lungs. He was able to recover the virus to be typed. Dr. Andrewes (4), kindly sent us one copy of the circular which he sent to other local influenza centres; which is hereby quoted:

"..... The three viruses, so far as they have been studied, behave alike, they were obtained by inoculating human garglings directly into mice; on serial passage they attained high mouse virulence after only five passages They readily infect chick embryos allantoically, giving high titres haemagglutinins; there is no inhibition by ferret sera active againts PR8, WS, FMI and swine influenza or B (Lee) viruses. Infected mouse lungs react with A but not B antisera in the complement fixing test. Convalescent human sera show good C. F. titres to A. Homologous sera are being prepared, but two of the first three ferrets inoculated with allantoic fluid died with complete pulmonary consolidation. Electron micrography of virus adsorbed on to red-cell "ghosts" shows predominantly round forms; short filaments were present also but significantly fewer than with the strains recently isolated in the western Europe."

"These facts suggest that the viruses are of a strange sub-type of A with unusuel pneumotropism specially for ferrets. Their properties resemble those of a laboratory adopted strain rather than of one freshly isolated, but serologically they differ sharply from all the "classical strains". Properties do not correspond, either, with those of any known latent mouse virus..." and so on.

All these findings suggest that:

a — The epidemic of Ankara was caused by a virus of influenza A, which was a new sub-type.

b — It did not enter from Italy, where there was a virus B epidemic.

c — It did not come from France that where an A epidemic was occurring; because of the difference of strains.

d — We can conclude that a local strain had gained virulence, possibly after a mutation, and caused this epidemic.

There was available a small quantity of influenza virus vaccine, produced by the Lilly co.: and thirty persons were inoculated with that. The authors and their laboratory personnel were vaccinated. One of the authors cared for about two hundred cases, and with five other colleagues who also had been vaccinated, worked with virus. In none of the vaccinated persons, except of two, did influenza develop. Data is very limited and we can not say more on this subject, than we have recorded.

#### LITERATURE

- 1 — Hoyle and Fairbrother: *Brit. Med. Jour.* Dec. 20, 1947: 991.
- 2 — Francis and Magill, Direct transmission of human influenza virus to mice. *Proc. Soc. Biol. and Med.* 1937, 36:132.
- 3 — Thomas M. Rivers, *Viral and Rickettsial Infections of Man*, 1948, 229.
- 4 — Andrewes: Personal communication 1949.
- 5 — Public Health reports, 1949, No. 1.

## Türkiyede Q Humması Epidemiyolojisi (x)

*Dr. Sabahattin Payzın*  
Refik Saydan Enstitüsü Kontrol  
Şubesi Uzmanı

İlk olarak Avustralya'da Derrick ve Burnet taraflarından mevcudiyeti ve önemi tespit edilen ve fakat uzun zamanlar dikkati pek fazla çekmeyen bu hastalık, İkinci Dünya Savaşı sırasında Akdeniz harekât sahasında yaptığı salgınlar sonunda aktüel bir hal almıştır. Evvelce Avustralya'ya has sanılan hastalık Amerika'da lăbortuvar intanı şeklinde Hornibroock ve Nelson (2) taraflarından, Duffalo ve Hersdorffer (3) taraflarından da tabii intan şeklinde gösterilmiş olduğu gibi, Yunanistan'da Caminopetros (4) ve Immhăuser (5), İtalya'da Robbins, Smadel, Snyder, Rustigian, Ross, Ragan (6, 7, 8, 9, 10) ve diğerkleri tarafından tetkik edilmiştir. Şimali Afrika'da G. Blanc (11) ve arkadaşları kenelerde *c. burnetti*'nin bulunduğunu gösterdikleri gibi, İsviçre'de Gsell (12), Türkiye'de S. Payzın ve Biilâl (13), S. Payzın (14), Almanya'da Heni ve Germer (15), Romanya'da İse Cumbiesco (16) ve arkadaşları tarafından Q hummasının mevcudiyeti bildirilmiştir.

Q hummasının epidemiyolojisi üzerindeki araştırmalar her tarafta dikkate değer sonuçlar vermiştir.

Avustralya'da hastalık etmeninin rezervuarının *isodoon torosus*'lar olduğu, *haemophysalis humerosa* keneleri ile sığırlar arasında hastalığın intikal ettiği Derrick, Freeman ve Burnet'in araştırmaları ile tespit edilmiştir, (17). Hastalığın bir sepsis ile seyretmesi üzerine ve öneminin riketsiya olmasından ötürü dikkatler hep kan emici haşareler üzerinde toplanmıştır. Bu arada en ziyade keneler tetkik edilmiştir. Davis ve Cox (18) *c. burnetti*'yi *Dermacentor Andersoni* kenelerinden, yine Davis (19) *Ornithodoros Turicata* lardan, Şimali Afrika'da Blanc (11) *Hyalomma* lardan, Smith (20) kenelerin *Rhipicephalus sanguineus* cinslerinden, ve yine aynı yazar (21) *Ixodes Holocyclus* lardan Kohles ve Parker (22) Texas'da *Amblyom-*

(x) Bu yazı İstanbul'da 1949 mayısında toplanan Milletlerarası Patoloji Kongresinde tebliğ edilmiştir.

ma Americanum lardan tecrit etmişlerdir. Panama'da da Q humması bulunduğu bildirildiği gibi oradaki kenelerden Amblyomma Cajannense ve Dermacentor Occidentalis lardan Rodaniche ve çalışma arkadaşları tarafından c. burneti tecrit edildiği bildirilmiştir.

Hastalığın insanlara sadece kene sokması ve bilhassa dışkı tozlarının inhalasyonu ile bulaşmadığı çabucak anlaşılmıştır. Hayvan sütleri ile de bulaşması ihtimali düşünülmemiştir. Netekim Parker, Bell ve Lackman (24) deneyel olarak enfekte ettikleri ineklerin sütlerinden C. burneti'yi tecrit ettikleri gibi, Huebner, Beck, Parker ve Shaw (25) da California'daki andemi bölgesinde mandıralardan aldıkları 50 süt nümunesinden 40 tanesinden riketsiya burneti'yi tecride muvaffak olmuşlardır (x).

Hayvan ifragatları ile kirlenmiş olan ot ve samanlar ile yapılmış ambalajların açılması veya yapılması sırasında toz inhalasyonu sonucu husule gelen salgınlar yayınlanmıştır. Meseîâ Texas'da Amerillo'da çıkan salgın böyle olduğu gibi, İsviçre'de bir fabrikada Amerika'dan gelen makine ambalajlarının açılması sırasında vaki olmuş bir inhalasyon salgını da Wegmann (26) tarafından yayınlanmıştır.

İnsandan insana bulaşma vaki olmadığı kanaati hâkim iken son zamanlardaki, evvelce işaret ettiğimiz yayınlar, bunun aksini teyit etmiştir.

#### *Türkiye'deki bulgular*

Evvelce tarafımızdan yapılan yayınlarda belirtildiği üzere Türkiye'nin birçok yerlerinde Q humması hastalığı mevcuttur ve tespit edilmiştir. Sonradan yapılan araştırmalar ile bu saha da genişlemiştir. Aşağıdaki haritada şimdiye kadar Q humması vak'aları tespit edilen yerler gösterilmiştir.

#### **(Harita, İngilizce me'indedir)**

Vak'a tespit edilmemiş olan yerlerde bu hastalık yok demek değildir; ancak bugüne kadar vak'a tespit edilmemiş demektir, yani araştırma yapılamamıştır. Zira henüz bu hastalık ile memleketimizde pek az kimse meşgul olmakta ve bu imkâna malik bulunmaktadır. Q hummasının tanınması için de yeter ölçüde yayınlar yapılamamıştır. Binaenaleyh zamanla bu andemi alanının genişlemesini beklemek gerektir.

Q hummasını Türkiye'de uzun zamandanberi ve andemik olarak bulunduğunu aşağıda belirtilen delillere dayanarak ileri sürebiliriz.

Araştırmalara başladıktan sonra birkaç ay gibi kısa bir zamanda

---

(x) Kongrede temasımız sonunda süttten iik olarak c. burneti'yi Caminopetros'un tecrid ettiği öğrenilmiştir.

memleketin birbirinden çok uzak yerlerinde vak'alar tespit edilmiştir. En eski vak'amız 1946 yılı sonuna ait olmakla beraber bunun daha eski zamanlarda da memleketimizde bulunduğu andemi sahasının genişliği ile belli olmaktadır. Zira hiçbir hastalık kısa bir zamanda bu kadar geniş ve irtibatı az olan bölgelere yayılamaz. Türkiye'nin muhtelif yerlerinden Refik Saydam Enstitüsüne Wassermann deneyi için gelen serumlarda bir araştırma yapılarak atipik pnömon'li olmadıkları muhakkak olan hastaların serumlarındaki antikorların seviyesinin tespitine teşebbüs edilmiştir. Aşağıdaki tablo I de atipik pnömoniden gayri hastalıklarda yapılan K.B. deneyleri ile birlikte görüldüğü üzere 1 40 - - gibi müspet sınırına giren 2 serum, 1 40 - ve 1 20 - + + arasında 6 serum ve 1/10 + + + (6) serum bulunmuştur. İtalyan cephesinde harekât sırasında yapılan araştırmalarda teşhis kriteri olarak K.B.D yinde 1.8 ütreinin yarısı müspet olarak kabul edilmiş olduğu, G. Blanc ise 1/5 titreyi müspet olarak kabul etmesine karşı yukarıdaki sonuçlar bize andeminin mevcudiyeti dolayısıyla bu kriterlerin Türkiye'de kabili tatbik olmadığını göstermektedir.

Tablo I: Muhtelif hastalıklarda Q antikorları

Kompleman birleşmesi deneyi	Tipik (—) pnömoni	Inflüenza A	N. ensel meçhul humma	Bronşit	Verem	Kara humma	Tifüs		Wassermann için gelen	
							Q	X 19	W. R Müspet	w. R Menfi
Menfi	51	13	21	—	2	3	3	1/400	10	09
1/10	4	—	—	1	—	1	—	—	3	6
1/20	5	—	1	—	—	—	—	—	3	4
1/43	1	—	—	—	—	—	1	1/100	2	1

(—) Tipik pnömoni teşhisi klinik olarak konulmuş olup fare deneyi ile teyid edilmiş değildir.

(-) Lâboratuvarımızda kompleman birleşmesi deneyi ile tespit edildi.

(ç) Bunlar + + müspettirler.

Biz bunları gözönünde tutarak K.B. D. için teşhis kriteri olarak memleketimiz için 1 10 + + + ü menfi, 1/10 + + + + — 1 40 + + arsını şüpheli, 1/40 + + + ve yukarısı, müspet olarak kabul etmek meylini duyuyoruz. Netekim Huebner, Beck, Bell, Shaw (28) Kaliforniyada 300 vak'a'nın tetkiki için teşhis kriterlerini 1/8 + + + ü menfi 1/8—1/32 + + + şüpheli ve 1/32 + + + ve yukarısını müspet olarak kabul etmişlerdir. Biz bu hadleri biraz daha ilerletmek zaruretini hissettik.

Türkiyede andeminin mevcudiyetini hayvanlar arasında hastalık bulunması da teyid etmektedir. İlk neşriyatımızda (14) az miktarda hayvan serumu ile yapılan K.B.D. lerinde müspet sonuçlar bildirmiştik. Aynı müşahedeyi Caminopetros (5) ta Türkiye'den Yunanistan'a ihraç edilen koyun ve keçilerin serumlarında yapmıştır. Son araştırmalarımız bize sığır serumlarında da antikorların mevcudiyetini göstermiştir. Aşağı-

Tablo II: Hayvan serumlarında K.B.D. leri

Titre	Sığır	Manda	Koyun	Kıl keçisi	Tiftik	Toplam
1/8	18	2	6	—	5	31
1/16	2	—	5	—	2	9
1/32	4	—	5	1	1	11
1/64	—	—	1	—	—	1
1/128	—	—	1	—	—	1
Menfi	37	39	31	12	11	130
Toplam	61	41	49	13	19	193

daki tablo II hayvan serumları üzerinde yapılan kompleman birleşmesi deneylerinin sonuçları özetlenmiş bulunmaktadır. Burada şuna da işaret edelim ki, bizim burada verdiğimiz titreler Amerika Kayalar Dağlar laboratuvarları'nunkilere göre biraz daha düşüktür. Meselâ bizim 1/80 titrelili serumumuz orada 1/128 bulunmuştur.

Bugüne kadar Türkiye'de veterinerler tarafından Q humması bakımından hayvanlar üzerinde yapılmış bir araştırmaya muttali olmadık. Klinik müşahedeler olmamakla beraber serolojik muayenelerin sonuçlarına inanabiliriz.

Bu neticelere dayanarak hayvan sütleri üzerinde bir araştırma yaptık. Kobay fıkdanı dolayısı ile bu pek geniş ölçüde olmamakla beraber şayanı dikkat sonuçlar vermiştir. 36 süt nümunesi Ankara'nın Kalaba ve Bağlum köylerindeki hayvanların memelerinden sağılarak alınmış ve 2 cc. olarak kobayların derisi altına zerkedilmiştir. Bunlardan 3-9 gün sonra ateşleri 40° C. üzerinde çıkanlardan üç tanesinden S. enteritidis gaertner (gm. IX), iki tanesinden hemolitik streptokok ve iki tanesinden ise coxiella burneti tecrid edilmiştir. Bu sütlerin serumları ile de K.B.D. yapılmış ve bir tanesinde (koyun) 1/10 tihrede Q humması antikorları tespit edilmiştir. Riketsiya burneti tecrid edilen sütlerin birisi koyun sütü idi.

İnsan serumları ile yapılan K.B.D. leri sonuçları aşağıdaki tablo III de gösterilmiştir.

Tablo III: İnsan serumlarında (Q H. K. E. deneyleri)

Serumun cinsi	Serum sayısı	Menfi	Folikom plemanf.	Q Humması kompleman bir. deneyi					Müşbet toplam	
				1/10	1/20	1/40	1/80	1/160		1/320
wass. için gelen	127	000	4	7	4	3	—	—	—	14
Ha is serumu	741	301	100	51	56	61	27	21	21	236
Toplam	868	301	112	61	67	64	27	24	24	250

Bu kanların eksevisi hastalığın birinci veya ikinci haftaları içinde alınmıştır. Nekahata giren hastalar hastaneyi terkettikleri için ileri hastalık ve nekahat devirlerine ait kanları nadiren muayene edilebilmiştir. Buna rağmen elde edilen sonuçlarda müspetlik nispeti oldukça yüksektir.

Bütün bunlar hastalığın ilk vak'asının 1947 yılı başında tespit edilmesine rağmen memleketimizde endemik olarak uzun zamandanberi mevcudiyetini teyideder mahiyettedir.

Baska memleketlerin yayımları hep Q hummasının oralarda küçük veya büyük salgınlar halinde seyrettiğini göstermektedir. Biz iki yıl içinde salgın denilecek vak'a topluluğunu bir defa Aksaray'ın Özancık köyünde gördük ki, bunu da evvelce yayınlamıştık (14). Ankara ve İzmir'de tespit edilen vak'alar daha ziyade sporadik vak'alardır ki bu da endemi vasfına uygundur.

Q humması klinik olarak atışık pnömomi şeklinde ve genel intan tablosu halinde seyrederek her iki şekli de memleketimizde görülmektedir. Gerek tarafımızdan ve gerekse İzmir'de Dr. L. Serinken tarafından lekeler ile müterafik olmaları ve tıllis ile karıştırılanları tespit edilmiştir. Bizim ilk gördüğümüz vak'alar pnömomi şekline aittir.

Bilhassa pnömomi şekillerinde damlacık intanının rolü düşünülebilir. Tespit edilen vak'alar içerisinde dört tanesi bekim ve birisi de hastabakıcı idiler ki bunların hicbar surette hayvanlar ile teması yok idi. Çiğ hayvan sütü içme âdetleri de oimadığı tespit edilmiştir. Buna mukabil meslekleri icabı olarak bu gibi hastalar ile temastları vardır ki bu noktadan bunlarda bulaşma yolu olarak damlacık intanını kabul etmek daha uygun olur. Cominopetros (5) 12 hastanın balğanından C. bu'netiyi tecride muvaffak olduğunu bildirmektedir. Kona Tübingendeki salgının damlacık

intanı sonucu husule geldiğini Heni ve Germer (15) bildirmişlerdir. 98 vak'ada mesleklere göre yapılan tasnif gözönüne alınacak olursa hayvan-

Tablo IV: Mesleklere göre tasnif

Memleket	Çiftçi ve hayvan'a temastar	İşçi	Memur	Esn f	Ev kadını	Hekim Sık Hiz	Toplam
Ankara	25	3	3	1	—	2	46
İzmir	11	10	3	1	—	2	30
Aksaray	21	—	—	—	—	1	21

(§) Koyunlar ile bilhassa kadınlar meşgul olmakta idiler.

lar ile uğraşanlar en başta gelmektedir ki bu durum başka memleketlere de uymaktadır. Nitekim Cenubi Kaliforniya'da da 300 vak'anın analizi bu sonuçları vermiş idiler.

Yukarıda bahsettiğimiz Aksaray Ozancık köyü salgını hayvanlar ile âdeta bir arada yaşayan bir köy halkında çıkmıştır. Köy evlerinin ana plân İngilizce metinde gösterilmiştir. Köylünün ikamet ettiği iki oda ile ahırların ve kırkılmış koyun yünlerinin muhafaza edildiği kiler ve depo odaları arasında sıkı irtibat vardı. Salgın kırkım zamanında, mayıs ayında çıkmış, kadın olan ilk üç vak'adan birisi penicillin ve sulfonamid tedavisine rağmen ölmüştür. Ağustos ayına kadar birer kuluçka devri fasıla ile üç intan halkası halinde diğer 20 vak'a çıkmıştır.

Muhtelif cins kan emici böcekler toplanarak tetkik edilmiştir. Bit ve pirelerin enfekte olmadıkları tespit edilmiştir. Esasen halk bitli değildi ve D.D.T. kullanmayı itiyat etmişlerdir. Gayet dikkatle sorulup tetkik edilmesine rağmen hiçbir vak'ada kene ısırması belirtileri tespit edilememiştir; ve bu yolla bulaşma bahse konu olamamakta idi.

Koyunlar üzerinde, koyun ağıllarında, evlere bitişik ahırlara ve depodaki kırkılmış yünler arasında *Ornithodoros Lahorensis* tipi kenelere ve *Melophagum Ovis* (Yavısı) lara bol olarak rastlanmıştır. *Ixode* sınıfı kenelerden birkaç tane bulunabilmiştir. Gerek bu kenelerde ve gerekse Sivrihisar'dan getirtilen kenelerde Q humması âmilin nakil ve idame kabiliyeti olup olmadığı araştırılmıştır.

Birkaç dakika alkolde bırakılan keneler steril kum ile agat havanda ezilip fizyolojik tuzlu su ile sübleştirilmiş ve kobayların derisi altına zerkedilmiştir. Aynı usul ile *Melophagum ovis*'ler de kobaylara zerkedilmiştir. Bu hayvanlarda 6 - 9 gün arasında ateş yükselmesi husule gelmiş, bir kısım kobayların nekahata girmesi beklenmiş, bir kısmı ise öldürülmüştür. Kene zerkedilenlerde otopside dalak büyümesi ve perisplenitis



tespit edilmiş, fakat riketsiya görülememiştir. Sağ kaian kobaylara yirmi gün sonra Fas suşunun ölüm dozundan ibaret olan enfekte kobay da-lağı süspansiyonu periton içine zerkedilmiştir. Dört kobaydan iki tanesin-de ateş husule gelmiş, ikisine bir şey olmamış, kobayların hiç birisi öl-memiştir. Buna karşı melophagum ovis zerkedilen kobaylara aynı mik-tarda Fas suşu zerkedilmiş olduğu halde hepsinde tipik ateş yükselmesi husule gelmiş ve ikisi ölmüştür. Kene zerkedilen kobaylar tam bir mua-fiyet arz edememekle beraber intana karşı % 50 korunma, ölüme karşı tam koruma temin etmişlerdi. Halbuki yavı zerkedilenlerde hiç muafiyet ol-madığı anlaşılmıştır.

Ornithodoros lahorensis'lerin Sivrihisar ilçesinden temin edilenlerine Ankara, İzmir ve Fas suşları ile enfekte edilen kobayların kanları emdiri-lip riketsiya burneti'yi nakledip etmeyecekleri ve ne kadar idame edecek-leri araştırılmıştır. Bu enfekte kenelerden bir kısmı tecrid edilen suşları tetkik ettirmek maksadıyla Kayalık Dağlar Laboratuvarı'na da yollan-mıştır. R.R. Parker tam iki ay sonra bu kenelerden bizim suşlarımızı tec-rit edebilmiştir. Aynı guruptan ayırıp sakladığımız keneleri altı ve dokuz ay sonra kobaylara zerkettiğimizde hâlâ enfektivitelerini muhafaza ettik-lerini müşahede ettik. Bu kenelerin şişelerde toplanan dışkılarını da süs-pansiyon haline getirerek kobay derisi altına zerkettik. Bu kobaylarda tipik humma husule gelerek tecrit edilen suş yumurtaya adapte edilebil-miştir.

Bu arada G. Blanc tarafından 1947 yılı sonunda Fas suşu emdirilip bize yollanan kısa bir zaman önce ölmüş olan keneler 22 ay sonra kobay-lar için virülansını muhafaza ettiğini tespit ettik.

Bu araştırmalar sırasında şayanı kayıt bir olaya rastladık. Ozancık köyünden getirilen kenelerin bazıları üç gün içinde kobaylarda ateş yük-selmesine sebep olmakta ve bu hal hayvan pasajı ile idame edilebilmekte idi. Kobay dalaklarından ve kalb kanından hareketli bir basil üremiştir. R.R. Parker de bu bulguyu teyid etmiştir. Evvelce Parker ve Steinhaus (29) Dermacentor Andersoni de S. Enteritidis bulmuşlardı. Biz de bu ba-silli tiplendirdik, s. enteritidis gaertner olduğunu tespit ettik (30). Bu suretle o. lahorensis'lerin de salmonella taşıyabildikleri ve araştırmalarda bu hususun da gözönünde bulundurulması icabettiği anlaşılmaktadır.

Bahsi geçen salgında enfekte kenelerin dışkılarının inhalasyonunun yünler ile çalışan kadınlarda intana sebep olduğu ve sonra bu halin deva-mı ile sonradan belki de damlacık intanının hastalığın devamına sebep olduğu düşünülebilir. Bu köydeki sütlerde maalesef bir tetkik yapamadık.

Keza Ankara, İzmir ve Fas gibi muhtelif yerlerde tecrit edilen c. bur-neti suşları arasında immünite bakımından fark olup olmadığını da araş-

ındık. Bu hususta yapılan karşıt bağışıklık deneylerimizin sonuçlarını evvelece yayınlamış idik. Payzın, (31). Bunların arasında bu bakımdan bir fark olmadığı anlaşılmıştır.

Q hummasının Türkiye'de bayraktar arasında da azdemik olarak bulunduğunu evvelece isaret etmiştik. Glessen'de toplanan Veterinerler Uluslararası Kongresinde Tahsin Aygün 1944, Q humması ile keçilerin pleuropneumonia contagiosa capri hastalığı arasında bir münasebet bulunduğunu ileri sürmüştür. Esasen bu hastalığın etyolojik ajanı da kesin olarak tayin edilmiş değildir. Pendik Bakteriyoloji Enstitüsünde, kompleman birleşmesi deneyleri yapmak üzere enfekte keçi ve normal keçi serumları istedik. Çeşitli serumlarına ikisi mülspet, diğerleri antikomplemanter bulunmuşlardır. Bu iki mülspet serumun titreleri 1/64 - - ve 1/128 - - idiler. Serumların ekserisinin antikomplemanter olması dilayisiyle Pope ve Weber usuliyte konglütinasyon deneyine müracaat etmek zorunda kaldık. Pendik Enstitüsüne giderek orada on kadar keçiye enfekte ederek intandan önceki ateş düşmesi sırasında alınan kan serumlarını tetkik ettik. Sonuçları aşağıdaki tabloda özetlenmiştir. (x)

Serum sayısı	İzleni neticesi	Q komp. birleş. deneyi	Conglütinasyon dere.	
			0.02 T. C.	0.05 cc. B. cc.
2	Sunil titant	1/64 - - ve 1/128 - - mülspet	-	-
1	İntanc mukavim	Hafif ateş komplementter	-	-
1	Sunil intant	Hafif veya saas antikompl.	-	-
3	Mukavim, sunil intant	Hafif ateş komplementter	-	-

Keza o laboratuvarında ciğer ağrısı aşısı yapmakta olan bütün şahıslardan kan alarak Q humması bakımından tetkik ettik. Bunlardan alınan sonuçlar aşağıdaki tabloda hülâsa edilmiştir:

Adı	Gripal enfeksiyon tarihi	Yaş	Q humması kompleman birleşmesi deneyi								
			1/14	1/20	1/40	1/80	1/90	1/320	1/640	Kontrol	
M. Ö.	10. XI 49	19	+	+	+	+	+	+	+	+	-
S. V.	5. I. 49	43	+	+	+	+	+	+	+	+	-
Z. A.	8. III 49	15	+	+	+	+	+	+	+	+	-
K. B.	-	3-	+	+	+	+	+	+	+	+	-
B. İ.	3. IV 48	35	+	+	+	+	+	+	+	+	-
B. A. B.	-	20	+	+	+	+	+	+	+	+	-
H. S.	12. XII 48	40	+	+	+	+	+	+	+	+	-

(x) Pendik Enstitüsü Müdürü Mİhat Başaran ve arkadaşlarına teşekkürlerimizi sunarız.

Bu şahıslar muhtelif zamanlarda gribe benzer intanlar geçirmiş olduklarını ifade etmişlerdir. Bunlardan birisinde altı ay önce bir plörezi husule gelmiş idi ve kanında antikorların miktarı 1/164 - - - olarak bulunmuştur.

Intratrakeal olarak enfekte etmiş olduğumuz on keçiden intandan önce ve sonra kau örnekleri alındığı gibi, akciğer ve dalaklarından yayma preparatlar da yapılmıştır. Yalnız üç keçide hafif antikomplementer şartlar ile Q humması C.F.D. müspet bulunmuştur. Bu üç serumla konglütinasyon deneyi müspet idi. Fakat yayma preparatlarında akciğerler ve dalakta riketsiya tespit edilememiştir.

Bazı yazarlar insan gribi ile puleuro-pneum onia hastalığı arasında bir ilgi olduğunu iddia ve bu hastalığa keçi gribi adını vermişlerdir. Biz, beyaz fareleri intranasal olarak keçi ciğer ağrısı virusu ile enfekte ettik ve biribiri arkasına dört pasaj yapmamıza rağmen farelerin hiç birisinde ne hastalık alameti ve ne de ölüm görülmüştür. Akciğerlerinden yapılan yayma preparatlarında da riketsiyalara tesadüf edilmemiştir. Bizim yerli farelerimiz yerli grip suslarına karşı çok hassas olarak bulunduğuna göre bu iki hastalık arasında bir ilgi olmadığı anlaşılmaktadır.

Keçi ciğer ağrısı hastalığından ölen keçilerin akciğerlerinde mosaik şeklinde bronkopnomoni arzi, plevra ve prikarđ boşluklarında mayi tespit edilmektedir; buna karşı dalaklar küçük, hattâ atrofiyedir. Caminopetros (5) keçi ve kuzularda yaptığı Q humması deneylerinde aynı bulguları tesbit etmekle beraber daimi olarak dalak büyümesi bulmuştur. Biz de bir yaşındaki Ankara tiftik keçilerini c. burneti Ankara ve Fas susları ile enfekte ettik ve bunu derialtı ve buruniçi yolları ile yaptık. Az çok humma olmakla beraber atipik humma ile seyreden şiddetli öksürükten başka bir şey husule gelmemiştir. Zerk yerinde sertlik husule gelmiş ise de riketsiya tespit edilememiştir.

Ankara keçileri her iki hastalığa karşı da az çok mukavimdirler. Biz burada kıl keçisi bulamamış olduğumuzdan ve bu hayvanlar ile çalışmak çok masrafa vâbeste olduğundan bu meseleyi kesin olarak halletmek yoluna girmiş değiliz.

#### ÖZETİ

- 1 — Q hummasının Türkiye'de andemik olduğu tesbit edilmiştir.
- 2 — Bu hastalık hayvanlar arasında da mevcuttur.
- 3 — 36 süt nümunesinden bir koyun ve bir inek sütünde riketsiya burneti tespit edilmiş ve tecrit olunmuştur.

- 4 — Memleketimizde çok bulunan *ornithodoros lahorensis* keneleri *c. burneti*'yi nakil ve idame etme kabiliyetinde olduğu gibi dışkıları da uzun zaman enfekte kalabilmektedir.
- 5 — Aynı kenelerin *salmonella* hâmil olabildikleri belirtilmiştir.
- 6 — Bu hastalığın Türkiyede coğrafi dağılışı Ankara, İzmir, İstanbul ve Aksaray'da suş tecridi suretiyle, diğer yerlerde serolojik olarak tespit edilmiş ve oldukça geniş bir sahaya yaygın olduğu belirtilmiştir.

Literatür için orijinal İngilizce metne bakılması rica olunur.

*Epidemiology of Q Fever in Turkey (x)*

*Dr. Sabahattin Payzin*

From Department of Biologies  
Control

E. Saydam Institute of Hygien

Q fever, was proved to be a rickettsial disease in Australia by Derrick and Burnet (1); but it was considered to be a local disease until 1940, when a laboratory outbreak was published by Hornibrook and Nelson (2). Duffalo and Hersdorffer (3) have reported its natural occurrence in Texas. During the second world war, many outbreaks have occurred in the war theatre in the Mediterranean area. Immhäuser (4); have called this disease Balkan Grippe; because he did not know its etiology. The disease was well investigated by Caminopetros (5) in Greece, by Robbins, Rustigian, Dingle, Smadel, Snyder, Ross, Gauld, Ragan and others in the Italian war theatre (6, 7, 8, 9, 10). The first outbreak was reported in Switzerland by Gsell (12); in Turkey by Payzin and Bilâl (13); and Payzin (14); and in Germany by Heni and Germer (15). Cumbiesco and collaborators (16); also published its occurrence in Rumania.

Epidemiological investigations gave very interesting results in every country. *C. burneti* was isolated from ticks, *haemaphysalis humerosa* and shown as a transmitter of disease between cows in Australia. *Isodone torosus* have been found by Derrick (17) as a reservoir of *c. burneti*. The disease was causing a sepsis in human beings and all attention was fixed upon blood sucking insects. The presence of *c. burneti* in natural condition, was shown in *Dermacentor Andersoni* by Cox and Davis, (19); in *hyalomma* by Blanc in Morocco, in or. *Turicata* by Davis (20); in *ripi-cephalus sanguineus* by Smith (21). Also Smith demonstrated its occurrence in *ixodes holocyclus*, Parker and Kohles (22) isolated it from *amblyomma Americanum* in Texas, Rodariche and his friends isolated *c. burneti* from *dermancentor occidentalis* and *amblyomma conjennense* in Panama (23).

---

(x) This paper have been read by the author in the 4th International Congress of Comparative Pathology, in Istanbul, May 16, 1949.

It was understood very soon that Q fever was not always transmitted by tick bites. The rôle of dust inhalation, droplet infection between human beings and animal milks were considered. Dust inhalation epidemic in Italy and Switzerland were recorded. Parker, Bell, Lackman (24) were able to infect cows and heifers experimentally. They also demonstrated the presence of *C. burnetii* in milks of experimentally infected cows (x). Huebner, Shepard, Eeck and Parker (25); also isolated *C. burnetii* from milks obtained from dairies in Southern California. Forty of fifty samples of suspected milks were found infectious for guinea-pigs.

Dust inhalation in packing-houses have been observed in Switzerland as well as in Amarillo in Texas. A typical infectious dust inhalation epidemic was described by Wegmann in a factory packing-house (26). It was written by Robbins and others in Italy (during war) that droplet infection is very rare from human to human. But, Heni and Germer (15); have described a large epidemic of Q fever in Tubingen, that mode of spreading was only by droplet infection. Oliphant, Meis Gordon and Parker (27); reported infectious clothes as a cause of laundry epidemic.

#### *Epidemiology in Turkey*

Previously we have published occurrence of Q fever in Turkey (Payzin, Bilâl Golem 13, Payzin 14, Bilâl, Payzin 28). Many cases observed in different parts of Turkey which recorded in the following map were:



(x) Caminopetros was previously demonstrated the presence of *C. burnetii* in milk (para. communication in the congress).

No other investigations were made in other parts. Some physicians do not know about this disease. There are few publications on this subject and there are not enough laboratory facilities in every where. It is becoming more clearer every day that Q fever has been endemic in Turkey for a long time.

a — Many cases have been observed in very different and distant parts in very short time.

b — We made serological investigations with sera coming to the pathological laboratory for Wassermann test from different parts of Turkey. Data obtained with these sera summarised in table I were:

Table: I

Complement fixation test	Typical pneumoia	Influenza A	F. U. G.	Hiroteptita	Tuberculosis	Kalovic Fever	Typhus Exanth		Sera from wassermann lab. (Normal Sera)	
							Q	X 10	W. R. Positive	W. R. Negative
Negative	51	15	21	—	2	2	3	1/100	10	99
Q Fever U. V. V. 1/11	1	—	—	1	—	—	—	—	1	6
1/21	3	—	—	—	—	—	—	—	3	4
1/14	1	—	—	—	—	—	1	1/100	2	1

The American Commission on Acute Respiratory Disease (Huebner, Shaw, Beck, Bell, 1949, 29) has accepted sero diagnostic criteria as follows: 1/8+++ as negative, 1/8+++-1/32++-+ as suspected, and 1/32+++ or higher as positive. Our normal sera gave in two sera 1/40++, in seven 1/20+- and in four sera 1/20+-+ C. F. titres. G. Blanc of Morocco is accepting 1/5+++ as positive. Our serological examinations indicate that, these criteria are not acceptable for Turkey because of the endemicity of the disease. We could accept the criteriae 1/10+++ as negative, 1/10+++-1/40+- as suspected and 1/40++ or higher as positive.

Investigations on animal sera showed the endemic character of the disease in Turkey. Caminopetros (5) and Payzin and Bilal Golem (13); have demonstrated Q fever antibodies in sheep and goat sera obtained from Turkey. We also demonstrated the presence of Q fever antibodies in cow blood and milk sera. Table II shows the results of C.F.T. with different animal sera which were examined in our laboratory.

Table II: Q. F. C. F. T. with animal sera

Q Fever Antibodies	Cow sera	Buffalo Sera	Sheep Sera	Goat Sera	Ankara white goat S.	Total
1/8	18	2	0	—	0	20
1/16	2	—	5	—	2	9
1/32	4	—	5	1	1	11
1/64	—	—	1	—	—	1
1/128	—	—	1	—	—	1
Negative	37	89	31	12	11	180
Total	61	91	49	13	19	233

We must record that our titres are one tube weaker than the American standard. For example, our 1/80 positive serum was found 1/128 in the Rocky Mountain laboratory. There have been no publications on animal Q fever among Turkish veterinarians. According to the serological investigations, we must accept its occurrence in animals. Although there are few data, we were able to isolate *C. burnetii* from two of thirty-six samples of milk, obtained from two villages near Ankara, which were inoculated subcutaneously into guinea pigs. Milk sera of these samples were also tested for Q fever antibodies and on only one occasion a positive test at a titre 1/10 was obtained.

We have tested 868 sera for Q fever antibodies in our laboratory; result, were shown in the following table III. More of these sera were taken during the first or second week of the disease. We could obtain no sera on the third or fourth week. Thus it is necessary to assume that titres of sera would be higher than appeared in the table.

Table III. C. F. T. with human sera

Origins of Sera	Numbers of sera	Negative	Anticomplementary	Q Fever complement Fixing test + + +						Total of Positives
				1/10	1/20	1/40	1/80	1/160	1/320	
From Wassermann laboratory	127	109	4	7	4	3	—	—	—	14
From pneumonia cases	741	398	109	54	53	61	20	24	24	286
Total	868	505	113	61	57	64	20	24	24	300



In other countries, Q fever has appeared as small or large epidemic. Many sporadic cases but only one epidemic was recorded in Turkey between the years 1947 - 1949. The epidemic of Ozancik was published previously (Payzin 1948, 14), will be discussed later.

Q fever is a pneumonia and it is necessary to accept the rôle of droplet infection in the mode of spreading. There are four cases among patients whose professions were medicine; all of them were not contracted from ticks, raw milk or animals. But there were close contacts between them and patients. We accepted these cases as droplet infection cases. Caminopetros (5) previously reported that he could isolate *C. burneti* on twelve occasion from patients sputum.

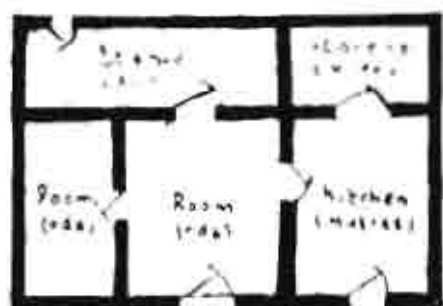
But droplet infection is not real cause of spreading of Q fever. The following table IV shows us the professions of patients, whose leading occupation involves animals and animal products.

*Table IV: Professions of the patients*

Cities	Farmers And animalous facts	Worker	Officials	Food traders	House wives	Doctors and Nurse	Total
Ankara	25	5	5	9	—	2	46
Izmir	11	10	3	1	4	2	31
Akarsoy	21	—	—	—	—	1	22
Total	57	15	8	10	4	5	99

These facts were the same for the Southern California endemic area. According to Huebner, Becke, Bell Shaw (29) the most of the 300 cases were (5/44) farmers, dairy men and others handling animals and animal products.

The Ozancik epidemic was a typical village epidemic. The people were very poor and lived rather closely with their animals.



A typical plan of a village house is shown. There were doors and close connection between living room, kitchen, animal barn, store room which contains sheep wool.

The epidemic broke out in may 1948 and during the sheep sheering time. Three women became ill suddenly and one of them died in the second week of the disease. This case was treated with penicillin and sulfadiazine, without success.

There were 21 cases in this village and they all were examined for insect bites, but in no case was a tick bite observed. Peasants were using D.D.T. and were not lousy.

We have gathered some lice and *pulex irritans* which were found later to be non-infectious. Many other insects, beyond ticks and *melophagum ovis*, were found to be non-infectious.

From sheep wool in the houses and stables we gathered *melophagum ovis* and *o. lahorensis* and *ixodes*. Most of the ticks were *ornithodoros lahorensis*; but there were few *ixodes*.

Ticks, *melophagum ovis* were rinsed in alcohol for two minutes and then crushed separately in a sterile agat mortar with sterile sand. For three ticks 5 ml. sterile saline were added. 1 cc. of insect suspension was injected into guinea-pigs subcutaneously.

Six or nine days later, following the injections, fever up to 40° C., 41° c. developed. Some of the guineapigs were killed and the others were kept for cross immunity tests. At necropsia splenomegaly, perisplenitis, and effusion in pleura was observed, but no rickettsia were seen in spleen smears. The same reactions but in a slighter degree were observed in *melophagum ovis* injected guineapigs.

Convalescent guinea-pigs were inoculated intraperitoneally with lethal doses of the Morocco strain of *C. Burneti*; two of four *o. lahorensis* injected guinea-pigs developed fever, but two remained normal. Two of four *m. ovis* guineapigs died and the other two developed typical fever. Although tick injected guinea-pigs were protected from death, they did not show absolute immunity. But *m. ovis* injected guinea-pigs were not immune.

Some *o. lahorensis* ticks were fed on infected guinea-pigs which previously had been inoculated with Ankara, Morocco, Izmir strains. Their infectivity was tested for different periods. Some of them were sent to the Rocky Mountain Laboratory and R.R. Parker could recover our strains from them. We found them still infective six and nine months later. Their faeces were also infective when injected subcutaneously into guinea-pigs. We used the same method described above. *C. burneti* strain, recovered from faeces, was adopted for developed chicken embryo. Some *ripccephalus sanguineus* ticks, infected with Morocco strain (on 8.IX. 1947) were sent us by G. Blanc. Twenty two months later some of these ticks were inoculated into guinea-pigs and caused fever; presence of *c. burneti* was demonstrated.

An interesting and very important observation was recorded during these experiments. Some *o. lahorensis* ticks, gathered from Ozancik, caused fever in guinea-pigs, three days after the inoculations. Spleen cultures and heart-blood cultures were positive and a motile and gram negative bacteria was isolated in every instance. Guinea-pig passages were the same and no rickettsia was isolated. A salmonella strain was causal agent. Some ticks and dried guinea-pigs spleen had been sent to R.R.Parker and he reported that he also had isolated a salmonellae. We and then Prof. Braun of Istanbul typed this strain as *Salmonella enteritidis* Gaertner (IX gm) (30). It was shown for the first time that *o. lahorensis* could be a reservoir for salmonellae. Previously Parker and his colleagues demonstrated its presence in *dermacentor andersoni* (31). This fact must be remembered during the Q fever examinations.

We concluded from these experiments that the cause of the Ozancik outbreak was the inhalation of infective wool dusts. The first three patients, who were woman were occupied with sheep and sheep wools; and the same cause and droplet infection may be accepted as modes of spread of the second or third series of cases. We could not investigate infectivity of milk in that village.

We have also tested immunological properties of different strains, isolated in Ankara, Izmir and Morocco. Results of cross immunity tests,



They told us that they were previously suffered from grippal infection in different times. One of them defined a pleuritis six month ago and Q fever antibodies was high as 1/164<sup>+</sup>.

We have infected ten goats with pleuro-pneumonia virus by via intracheally. Blood specimens were taken before inoculation and on the fifth day of the disease. In only three goats developed Q fever antibodies in a slight anticomplementary condition. Conglutinating C.A.T. were positive with this sera. The others were anticomplementary and conglutinating C.A.T. was negative. Smear preparations from lungs and spleens of the goats were negative. no rickettsia burneti have been observed.

Infected goat lung suspension and blood were inoculated subcutaneously into guinea-pigs; necrosis in the site of inoculations; but atypical fever and no rickettsia have been seen; only a pasteurella strain was isolated.

Some authors suggested that, there were a relation with pleuro-pneumonia capri disease and human influenza and the name of influenza Capri was given that disease. We inoculated white mice intranasally under ether anes thesia and made four mouse passage. No mice were died or showed any symptom of disease. No rickettsia have been found their lung smears. There were no relation between this disease and influenza virus, that our mice were very susceptible to native strains of human influenza.

Mosaic like broncho-pneumonia lesions, pleural and pericardium effusions have been observed in necropsia of the goats which died from pleuro pneumonia capri. Spleens were not enlarged. Caminopetros (5) was reported same findings in the Q fever inoculated goats and lambs; but the spleens were enlarged. He defined a severe fever and bronch-pneumonia in Q fever goats. We have also inoculated three of one year old Ankara white goat with Ankara and Morocco strain of Q fever. An atypical reaction, somewhat feverish, severe cough, but no other reaction have been observed and no death have occurred. Inoculations were made both intranasally and subcutaneously, induration in the inoculation site were seen but no c. burneti were demonstrated.

Ankara white goats are somewhat resistant against two disease. It is necessary more experiments and time to fulfill the problem. There are no ordinary goats in Ankara and we have faced with some difficulties from that reason.

LITERATURE

- 1) Derrick and Burnet: Communication in the 6 th congress of science, Pacific 1936, 745-747.
- 2) Hornibrook and Nelson: Pub. Health Rep. 1940, 55:1936-1944.
- 3) Duffalo and Hersdorffer: Amer. Jour. Med. Ass. 1941, 116, 1901.
- 5) Immhäuser: Zschr. f. klin. 1943, 142:488.
- 5) Caminopetros: Annals. de Parasitologie. 1948, 23.107.
- 6) Robbins and Ragan: Amer. Jour. Hygien. 1946, 44:6.
- 7) Smadel, Snyder, Robbins, Rustigian; Amer. J. Hygien. 1946:51.
- 8) Robbins, Rustigian; Amer. Jour. Hygien. 1946, 44:64.
- 9) Comssion on Acute Resp. Dis. Amer. Jour. Hygien. 1946, 44:88-103.
- 10) Feinstein, Yesner, Jerom. Marks Jour. Hygien. 1946, 44; 72.
- 11) Robbins, Warner, Gauld, Ross; Amer. Jour. Hygien. 1946, 44:23.
- 12) Gsell: Schweiz. Med. Wochschr. 1948, 72:1.
- 13) Payzın ve S. Bilâl Golem, Türk Hij. Tec. Biyol. Der. 1948, 8:1.96.
- 14) Payzın, Türk Hij. Tec. Biyol. Der. 1948, 8:11, 116.
- 15) Heni und Germer. Deutc. Med. Wochschr. 1948, 39-40:472.
- 16) Cumbiesco, e. Cumbiesco. Dumitresco, Popesco, Ann. L'Institut Past. 1949, 76:81.
- 17) Derrick Smith, Brown: 1942, d. Exp. Biol. Med. 1942, 20:214.
- 19) Blanc, Martin, Maurice. Compt. rendus., 1947, 224:1673.
- 20) Davis; Pub. Health. Rep. 1939, 54:2219.
- 21) Smith; Austr. J. Exp. Bio. Med., 1941, 19:133.
- 22) Parker and Kohles; Pub. Health Rep., 58:1510.
- 23) E. G. Rodaniche and A. Rodaniche, Amer. Jour. Hygien, 1948, 48,191.
- 25) Huebner, Beck, Shepard, Jellison, Parker, Pub. Health Rep. 1948, 63, 214.
- 26) Wegmann, Sweiz. Med. Wochschr. 1948:78.
- 27) Oliphant, Meis, Gordon, Parker, Amer. Jour. Hygien. 1949, 49, 76.
- 28) Bilâl, Payzın, Compt. Rendus 1948, 227:610.
- 29) Huebner, Beck, Bell, Shaw, Pub. Health, Rep. 1949, 49, No. 1.
- 30) Hugo Braun, Personal communication. 1949.
- 31) Parker and Steinhaus, Pub. Health Rep, 1943, 58, 1010.
- 32) Payzın, Türk Hij. Tec. Biol. Der. 1948, 8:111.

## MEMLEKETİMİZİN MUHTELİF MINTIKALARINDA YAPILAN VE SATIŞA ÇIKARILAN SİRKELELER ÜZERİNDE BİR TETKİK

**İsmail Göroğlu**

Konya Şubesi Mütchassısı

Memleketimiz, ziraat memleketi oluşu dolayısıyla imal edilen ve gıdalarımız arasında yer alan sirkenin halihazır vaziyetini, imal tarzlarını ve iptidai maddelerini gözönünde bulundurarak tetkik etmek üzere bağılığı ile meşhur ve diğer mntakalardan getirilen sirke nünuneleri umumî bir analiz ceryanına tâbi tutulmuş ve aşığıda zikredilen neticeler bulunmuştur.

Tabii sirke: İptidai maddesi muhtelif meyve usareleri olan kendine has kokulu ekşi lezzette bir mayıdır. Piyasada satılan sirkelerin hepsi tabii olmayıp bazıları sunî olarak hazırlanmışlardır. Bu asid asetik ile ekşiliği temin edilmiş normal kokusu ve lezzeti olmayan bir maydır. Sirke içerisinde karbon hidratları ihtiva eden maddelerin tahammürü ile elde edildiğine göre şöyle bir tasnif yapmak imkânı vardır:

- 1 — Şaraptan yapılan şarap sirkesi.
- 2 — Kuru üzümünden yapılan kuru üzüm sirkesi.
- 3 — Hususi maksatlarla sıraları alınmış eibrelerden yapılan eibre sirkesi.
- 4 — Çeşitli meyvelerden yapılan meyve sirkesi.
- 6 — Çimlendirilmiş arpadan yapılan malt sirkesi.
- 7 — Arpa, buğday gibi hububattan yapılan hububat sirkesi.
- 8 — Melaz sirkesi.
- 9 — İspirto sirkesi.

Yukarıda saydığım maddelerle yapılan sirkelerin hepsi tahammür sirkesi namı altında toplanır, fakat ispirotodan (alkolden) yapılan sirkede her ne kadar tahammür sirkesi ise de lezzet bakımından çok düşük evsiftadır. Sirkeye lezzet ekşilikten ziyade yapıldığı meyvelerden geçecek olan güzel aromatik kokular intikal eder. Şarap vya doğrudan doğruya üzümünden yapılan sirkede bu pek bârız olarak göze çarpar.

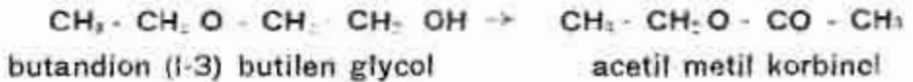
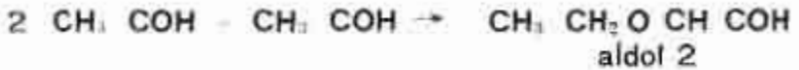
Memleketimizde umumiyet itibarıyla sirke satılmak için değil, ev ihtiyacını temin maksadiyle yapılır. Son zamanlarda bu biraz inkişaf etmiş ve ticaret maddesi haline geldiğinden itibaren hakiki sirke değil de buna

benzer mahlütlara da piyasada tesadüf edilmektedir. Kimya bakanlığın sirke havasının oksijeni vastasıyla alkoliin oksidasyonundan başka bir şey değildir.



Bu reaksiyonu sirke bakterileri katalize eder. Bakterilerin cinslerine göre kataliz keyfiyeti iyi veya fena olabilir.

Muhtelif meyvelerden çıkarılan şiralardaki meyve şekerleri tahammüre düşer olarak etilalkole sonra asetaldehite daha sonra da asit asitine kadar değişir. Bu ara fasılalardan tahammür geçerken bazı tâli mahsul-ler de teşekkül eder. Meselâ alkol tahammür edip aldehit teşekkül ettiği zaman bir kısmı aldehit alkol polimerizasyonuna uğrayarak aldol sonra butilen glikol daha sonra asetil metil karbinol teşekkül eder.



Sirke lezzet verici, güzel kokulu bir mayı olarak yemeklerimize ilâve edildiğine göre sun'î sirkenin bunu temin edemeyeceği aşîkârdır. Ancak meyva usarelerinin tahammürü ile elde edilmesi şayanı tavsiyedir. Bu bakımdan memleketimizdeki sirkecilik üzerine bir göz atarsak bazı istisnalar hariç gayet küçük mikyastadır. Ya evlerde hususi ihtiyaçlar için toprak kaplarda meyve usarelerinin tahammürü veya aynı şekilde daha büyük mikyasta ticaret maddesi olarak hazırlanmaktadır. Bazı gördüğümüz sirke imalâthaneleri maalesef gayet pis bir halde olduğu gibi gayri sıhhi usullerle çalışmakta ve imal edilen malları piyasaya arzotmekteler. Sirke, halkın yiyecekleri içerisinde konulan bir madde olması dolayısıyla yapıldığı yerden itibaren satışına kadar sıkı olarak kontrol edilmesi lâzımdır.

Umumiyet itibariyle aşağıda yazacağım tahlii usulleriyle tesbit edilen maddelerin miktarları herhangi bir sirke hakkında hakikata yakın bir hüküm vermek imkânını bize verir.

**Kesafet:** Piknometre veya Wastphal terazisi ile tayin edilir.

**Mecmu asid:** 10 cc. sirke alınarak 100 cc. lik bir balon jojeye konulur ve su ile yüze iblâğ edilir. Bundan 10 cc. alınarak titre edilir ve netice asit asidi cinsinden verilir ki buradaki asidler meyvelerden geçen muhtelif cins asitlerin toplamıdır.



**Sabit asid:** Bir miktar sirke 200 lük beher glas içerisinde konularak evvelâ tebhîr sonra 105° derecede kurutulur ve hülâsaın asiditesi tayin edilerek aset asidi cinsinden netice verilir. Buradaki asitler asit tartarik, asid okzalik gibi asidlerdir.

**Uçucu asid:**

Mecmu asitten sabit asitin çıkarılmasıyla bulunur. Burada tayin ettiğimiz asit aset asididir.

**Kuru hülâsa:**

Direkt usul; 50 cc. sirke bir plâtin kapsüle konularak tebhîr edilir. Üzerine 50 cc. mayimukadder ilâve edildikten sonra tekrar tebhîr edilerek 105 derecede kurutulur.

**Mürci maddeler:**

110 - 100 lük bir balon joje içerisinde 100 cc. sirke konular. 10 cc. de kurton miyarı konularak (kurton miyarı = % 33 kurşun suasetat) defek edilir ve süzülür. Fehlenk mahlülü ile mürci maddeler tayin edilir. Buradaki tayin ettiğimiz mürci maddelerin en fazlasını meyve üsaresinden geçen meyve şekerleri teşkil eder.

**Kül:**

Bir miktar sirke plâtin bir kapsülde evvelâ kurutulur, sonra yakılır.

**Külün ihtiva ettiği ağır madenler:**

Kül, umumî bir analiz ceryanına tâbi tutularak kurşun, bakır, çinko, civa madenleri aranır. Bunların bulunmaması lâzımdır.

**Boya:**

Sirkelerdeki renk yapıldığı meyvelerden geçen tabii boyalardır. Hariçten renk vermek için, boya ilâve edilise, sirkeden alınacak 10 cc. üzerine 2 - 3 damla % 10 luk potasyum bisulfat damlatılır, 10 - 12 santimetre boyunda yağından temizlenmiş bir yün parçası atılarak kaynatılır. Yün parçası çıkarıldıktan sonra yıkanır. Kalevi, asid ve amonyak'a karşı renk tahavvülâtı olup olmadığı tetkik edilir. Hariçten katılmış bir boya yoksa zaten yün ipliği gayet hafif olarak boyanacak ve miyarlara karşı renk tahavvülâtı göstermiyecektir.

**Asetil metil karbinol:**

Teşhisi: 25 cc. sirke sodyum hidroksit ile tadil edilir, 37,5 cc. oluncaya kadar su ilâve edilir, bundan 25 cc. distile edilir. Destilâtın fehlink mahlülünü soğukta ve sıcakta irca etmesi lâzımdır.

### **Miktar tayini:**

Yukarıda söylediğimiz gibi tabii sirkelerde alkolün aside oksidasyonu sırasında ara mahsul olarak meydana gelen aset aldehitten asetil metil karbinol teşekkül eder ki; suni sirkelerde meselâ: İsparto sirkesinde aldehidin aset asidine oksidasyonu daha çabuk olması ihtimaline binacı bu madde teşekkül edemiyor.

W. Hammerle, M. Mohler tarafından asetil methyl karbinolün tesbiti üzerindeki çalışmalarını esas olarak alacağın.

### **Prencip:**

Sirkelerde bulunan bütülen glükolün demir-3-klorür ile tahmiz edilerek evvelâ asetil methyl karbinol ve sonra di asetile çevirmek bunu da sodyum asetad ile tampona edilmiş nikel klorür ve hidroksil amin hidroklorürü bir vasıttan geçirerek nikel di methyl glioksim halinde tartılabilir bir şekle sokmaktan ibarettir,

### **Lâzım olan mahlûller:**

- 1/ 10 Nikel klorür mahlûlü,
- 1/ 20 Hidroksil aminhidroklorür mahlûlü,
- 1/ 20 Sodyum asetad mahlûlü,
- 1/ 30 Demir-3-klorür mahlûlü.

### **Yapılısı:**

300 cc. lik dibi düz yena bir balon içerisinde 50 cc. sirke üzerine 50 cc. demir-3-klorür mahlûlü ve kaynamayı mütecanis bir şekilde temin etmek için bir iki kaynama taşı atıldıktan sonra içerisinde 1 cc. nikel klorür mahlûlü 2. cc. hidroksil amin hidroklorür ve 3 cc. sodyum asetad mahlûlü bulunan bir beherglası soğutucunun ucunu mahlûle batacak bir şekilde koyduktan sonra 60-70 cc. si taktir edilir. Burada dikkat edilecek bir noktâ soğutucunun helezoni yapılaşta olması ve ucunun beher glastaki mayı içerisine girmesi lâzımdır.

Miktarı küfi taktir edildikten sonra beherglas alınarak mahlûlün kalevi reaksiyon gösterinceye kadar amonyak damlatılır ve su banyosu üzerinde yarım saat bırakıldıktan sonra sabit vevne kadar iyice tartılmış nordun veya goç krozesinden süzülür. 105 derecede kurutularak tartılır. Bulunan miktar 0,61 ile çarpılarak asetil methyl karbinolün miktarı bulunmuş olur. Sirkenin iyi tahammür edip etmediğine göre bu maddenin miktarı ve yapıldığı meyvelerin cinsine göre 0,1 - 1,5 gram arasında tahavül eder.

Sirkelerde aranılacak daha başka unsurlar varsa da yukarıda bahsettiğim unsurların tesbit ve tayini ile bir neticeye varabilmenin imkân dahilinde olduğunu bilhassa tebarüz ettirmek isterim.

Yukarıda muhtelif vilâyetlerden gelen sirkelerin tahlil sonuçları ve neden yapıldıkları sarîh olarak gösterilmiştir. Bunları tetkik edecek olursak bazılarının çok düşük neticeler verdiği görülür. Bu hususu tebarüz ettirmek için şöyle bir tasnif yapmak ve misal vermek herhalde mevzuu aydınlatacaktır:

1 — Tamamiyle tahammür etmiş lezzet ve rayihası güzel ve tabii bir sirke olarak birinci sirkeyi alacağım. Bunun tahlil sonucuna bakarsak mecmuu asit normal ve eksilik verecek miktarda, sabit asitki meyva üsarelerinde bulunan asit tartarik ve okzalik gibi asitlerdir. Bu da normal miktardadır. Bunun azlığı ve olmayışı sirkenin doğrudan doğruya aset asedile veya sulandırılmış olduğunu gösterir.

Kuru hülâsa normal miktarda mürci maddeler yani meyve şekeri de içerisinde mevcut olduğundan normal bir şıra içerisindeki şekerin kısmen tahammür etmiş ve kısmen de sirke içerisinde kalmış olduğunu, diğerleriyle beraber mürci maddenin de bulunuşu sirkenin tabii olduğuna delil teşkil edebilir.

Asetil metil karbinol miktarına gelince, bu isim yalnız tahammür sirkelerinde teşekkül eder. Muhtelif literatürlerde ve yaptığım tecrübelerde tahammür sirkesi olmayan bir mahfûtta bu madde bulunmaz, sulandırılmış tabii bir sirkede bu madde az bulunacağı gibi diğer maddelerde bir nisbet dahilinde azalır. Muhtelif müelliflere göre bu maddenin sirkelerdeki miktarı litrede 0,5 - 1,5 gr. arasında tahavvül ettiği yazılmakta ve yaptığım tecrübelerde de 0,6 ilâ 1,5 gr. arasında olduğunu gördüm. Adı geçen sirkede bu madde 1,504 gramdır.

2 — Yarı tahammür etmiş bir sirke olarak 8 No. lu sirkeyi alırsak mecmuu asidite noksan, kuru hülâsa ve mürci maddeler, asetil metil karbinol miktarı da yüksek olduğu görülür. Asidite noksanlığı diğer maddelerin yüksek oluşu dolayısıyla sirkenin tam tahammür etmediğini gösterir.

3 — Sulandırılmış tahammür sirkesine misal olarak 12 No. lu sirkeyi alırsak dansite asit miktarı az olmakla beraber kuru hülâsa ve mürci maddeler de diğerlerine nisbeten çok azdır. Asetil metil karbinol miktarındaki düşüklük de nümunenin çok sulandırılmış bir tahammür sirkesi olduğunu gösteriyor.

4 — Sunî sirkeye misal olarak 11 No. lu sirkeye ait tahlil sonuçları normalden çok aşağı olduğu gibi asetil metil karbinol teamülünü de vermemektedir.

#### **Nefice:**

Yukarıda tahlil usullerini, tahlil sonuçlarını ve muhtelif sirkelere ait

verdiğim izahat ve hükümleri şöylece toplayabiliriz. Memleketimizde henüz sirke sanayii diye bir şey olmadığı gibi satış ve imal usulleri de geri vaziyettedir. İptidai maddeleri çok bol olan memleketimizde bu iş daha ehemmiyetle nazara alındığı takdirde iyi neticeler verebileceğini ve halkın gıdalarında kullandığı bir madde oluşu dolayısıyla de kontrolü daha kolay olabilir. Yukarıda incelenen ve piyasada satılan sirkelerin içerisinde tağşiş edilmiş ve sun'î olarak imal edilmiş olanları da vardır. Tabiidir ki bu gibileri halkı aldatmaktan başka bir iş göremez; temiz olması, ve kontrolü bakımından açık olarak sirke satılmasının pek çok mahzurları vardır. Bu bakımdan mutlak olarak ağızları kapalı ve üzerlerinde imal edenlerin alâmetleri bulunan şişelerde satılması çok doğru bir hareket olur.

7 9/1942 ve 18542 sayılı kararname ile negredilen gıda maddelerinin ve umumî sıhhati ilgilendiren eşya ve levazımın hususî vasıflarını gösteren nizamnamenin sirkeye ait bendindeki maddeler aşağıya bir fikir vermesi bakımından yazılmıştır.

Madde 357 — Üzüm, incir, elma, armut gibi şekerli meyvaların, önce alkol tahammürüne ve sonra sirke tahammürüne arzedilmesinden hâsıl olan maddeye (sirke) denir.

Madde 358 — Asetik asit veya sirke ruhu denilen kimyevî madde ile sirke yapılması veyahut bu maddenin tabii sirkeye katılması yasaktır.

Madde 359 — Sirkede tahammürden mütevellit olmak üzere en az yüzde 4 nisbetinde asetik asit mevcut olacak ve haemen yüzde 1 den fazla alkol bulunmayacaktır.

Madde 360 — Sirkenin bir litresinde şeker maddesi hariç olmak üzere en az 10 gr. hülâsa ve en az 1 gram kül (madenî maddeler) bulunacaktır.

Madde 361 — Sirkede, tahammürden mütehasıl asetik asitten başka diğer uzvî veya madenî asitlerin bulunması ve içine biber vesair acı ve ekşi maddelerin konulması ve herhangi bir madde ile boyanması yasaktır.

### **Investigation on vinegars in Turkey**

Vinegar Production is very Limited in Turkey and can only meet home requirements. An investigation was made on different samples of vinegars sent to our institute from various parts of the country. The results can be seen in the table.

Medyasın geldiği	Neden yapıldığı	+ 15° de kışafeti	% meymon asit	% uçucu asit	% sabit asit	% kuru hüman (Gökür hüny)	Dry extract oksöpt şugar	% şeker (Mürl mad-daberi)	% asitli mür (Kahınl mük-ları)
Origen	Made of	Düncü ml + 15° C.	Total acide	%	Persisting acide	(Gökür hüny)		Sugar (budu-şirv material)	Amount of asitli mürbyl carbanol
Ankara	Kuru üzüm	1017	1,5 Gr.	4,24 Gr.	6,26 Gr.	18,5	4,9	5,3 Gr.	1,504 Gr.
"	" " pelincezi	1015	1,7 "	4,28 "	0,92 "	16	"	4,5 "	0,756 "
"	Bozuk şarap ve kuru üzüm	1023	1,4 "	1,12 "	0,28 "	20	"	18,5 "	1,31 "
"	Feküvez kuru üzüm, bozuk ga-raş.	1022	3,9 "	2,63 "	0,17 "	25,5	"	4,1 "	0,84 "
Nigde	Şarapları dönme	1005	1,27 "	1,07 "	0,13 "	22	"	6 "	0,768 "
Akhisar	" "	1012	2,7 "	2,28 "	0,42 "	22,5	"	4,1 "	0,844 "
Kula	" "	1011	2,4 "	2,08 "	0,32 "	28,4	"	4,4 "	Yapılmadı.
Kenya	Calımdan	1022	1,9 "	1,65 "	0,25 "	34	"	1,2 "	Yapılmadı.
"	"	1022	3,2 "	2,85 "	0,35 "	6,1	"	3,1 "	1,51 Gr.
"	"	1003	1,2 "	1,01 "	0,19 "	18,2	"	2,6 "	1,52 "
Samsun	"	1007	1,4 "	1,338 "	0,012 "	0,48	"	0,41 "	Yok
"	"	1008	2 "	1,976 "	0,024 "	7,8	"	1,4 "	0,036 "
"	"	1023	3,2 "	2,9 "	0,3 "	30	"	12 "	Yapılmadı
"	Üzüm	1017	5,3 "	5,201 "	0,096 "	22,2	"	5 "	1,56 Gr.
"	"	1017	3,1 "	2,77 "	0,33 "	26,5	"	5 "	"
"	"	1023	4,2 "	3,96 "	0,26 "	31,6	"	6,5 "	"
"	Kara üzüm	1019	3,2 "	2,94 "	0,26 "	27,8	"	4,1 "	Yapılmadı
İstanbul	Üzüm	1025	3,1 "	4,82 "	0,58 "	27,8	"	8 "	1,51 Gr.
"	"	1021	3,2 "	2,92 "	0,28 "	22,8	"	6,5 "	Yapılmadı
"	"	1019	2,5 "	2,3 "	0,20 "	28	"	4,4 "	"

## B. C. G. SUŞUNUN MUHAFAZASI

Bu mecmuanın Cilt 8, sayı 2 nüshasında Dr. Şebib Say tarafından yazılmış olan (Danimarka'da Tüberküloz savaşı ve B. C. G. aşısı) adlı makalesi münasebetiyle:

Hazırlayan

**Dr. F. Van Deinse**

Paris, Pasteur Enstitüsü B. C. G.

Şube Şefi

Dr. Say tarafından yazılmış olan ve Danimarka'da Tüberkülozla Mücadelede B. C. G. aşısı hakkındaki güzel çalışmaları açıklayan makalesinin pek enteresan İngilizce hülâsasında işaret etmek istediğim iki nokta mevcuttur.

Dr. Say'ın dediğine göre Jensen şunları bulmuştur:

2 — (B.C.G. nin virülansı safrahlı patateste yapılan devamlı pasajlarla artmakta, buna mukabil Sauton vasatındaki mükerrer pasajlarda azalmaktadır) ve,

5 — (Suşun pek virülan ve pek avirülan olmaması lâzımdır. Aşının optimal bir şekilde muhafaza edilebilmesi ancak B.C.G. suşunu Sauton vasatında üretmekle ve virülansı azalmaya başlayınca safra pasajları yapmakla mümkündür.)

Prof. K. A. Jensen (1) ve kendisinden sonra da Dr. J. Holm (2) gu mütalâayı hakikaten ileri sürmüşlerdir: B.C.G. suşları Sauton vasatında normal surette neşvünema edemediği zamanlarda aşığı tatbik eden çocukların, aşılanan çocukların tüberküline karşı allerjik olmadıkları hakkında şikâyetleri zamanıyla beraber olmuştur. Bu hâdiseyi suşlarının virülansını kaybetmiş bulunduğuna atfetmişler ve aynı zamanda suşun safrahlı patatesli vasatta yapılan birkaç pasajı mütekip normal Sauton kültürlerinin tekrar elde edilebildiğini ve bunların normal allerjik hassalarını tekrar kazandıklarını bildirmişlerdir.

(1) Jensen K. A.: *Acta Tuberc. Scandinav.*, 1946, 20, 1.

(2) Holm.: *BCG vaccination in Denmark, Pub. Health. Rep.*, 1946, 61/1208.

Jensen ve Holm'a göre hakikaten safralı patates vasatının aynı B.C.G. suşunun virülansını artırması ne kadar acayip görülmektedir. (Bizzat Jensen bu paradoksa işaret etmiştir; ve safralı patates vasatını Calmette ve Guérin bu güdülü non virülan B.C.G. suşunu eklemek için virülan bovin suşlarının virülansını azaltmak için kullanmışlardır.)

Ben Miss A. Petrova ile birlikte Danimarkalı müelliflerin bu garip buluşlarını bir seri tecrübeye kontrol etmek fırsatını buldum. Neticecek başka yerde negredilmiştir. (3), (4).

Yaptığımız araştırmaların sonuçlarını ve Jensen ile Holm'un zahiren paradoksal bulgularının izahını burada kısaca vermek istiyorum.

Danimarkalı müellifler B.C.G. suşlarını Sautou vasatında idame ederler; bu vasat bilhassa yalnız ilk pasajlarda tüberküloz basilleri ve B.C.G. için umumiyetle mükemmel bir vasattır. Uzun zaman için ise, neşvünema faktörlerinden mahrum bulunan şimik sentetik olan bu vasata pasaj yapılan suşlar dejenerasyon belirtileri gösterirler: Zarlar mayilin sathını kaplayamaz ve aynı zamanda mariz bir manzara arzeder. Böylece Sautou vasatında birbirini müteakip yapılan birçok pasajlardan sonra B.C.G. suşu hayatiyetini kaybeder, fakat virülansını değil. Hayatiyet ile virülans birbirlerinden tamamiyle farklı şeylerdir. Safralı patates tüberküloz basilleri için fevkalâde güzel bir vasattır. Yalnız bu vasatta da uzun zaman kalacak o'urlarsa virülanslarını kaybederler (Misal: B.C.G.). Fakat bu basillerin hayatiyeti bozulmaz. Binaenaleyh Jensen ile Holm'un kültürlerine hakikatte âriz olan şey, Sautou'da pek sık yapılan pasajlar neticesi hayatiyetlerinin bir kısmını kaybettikten sonra safralı patatesteki bunu tekrar kazanmış olmalarıdır. (Bir pasaj kâfi gelebilirdi). Şüphesizdir ki hayatiyeti azalmış Sautou kültürlerinden hazırlanmış bir aşî allerjik hassaları bakımından memnuniyet veremeyecektir. Çünkü böyle bir kültür, kısmen, ölü ve dejenere basillerden terekkiip eder. Buna mukabil safralı patatesteki birkaç pasajdan sonra hayatiyetlerini kazanmış olanlar iyi bir kalite arzedeceklerdir.

Azlığıyor ki muhtelif B.C.G. nümunelerinde fazla veya daha az virülans meselesi değil, fakat az veya çok hayatiyetli basil meselesi mevzu bahisdir.

Pasteur Enstitüsünde ve dünyanın B.C.G. laboratuvarlarının pek çoğunda B.C.G. kültürleri patates vasatlarında idame edilir ve Sautou vasa-

(3) Van Deinsse, F.; and Petrova, A.: *Ann. de l'Inst. Pasteur*, 1948, 74, 171.

(4) Van Deinsse, F.: *Amer. Rev. Tuberc.* 1948, 58, 571.

tına ancak aşı ihzarı için geçirilir; fakat Sauton'a yapılan bu pasajlar en fazla 2-3 ü hiçbir zaman geçmez. Suş gliserol-sulu patates, Sauton-Patates veya safralı patatesten muhafaza edilir. Eğer Danimarkalı âlimler bu ekme şeklini takip etmiş olsalardı, birçok güçlüklerden kurtulmuş olacaktılar ve ellerinde fiks, stabil ve değişmeyen bir aşı bulunacaktı. Nitekim Calmette ve Guérin'in yukarıda bildirilmiş olan tekniklerinin takip edildiği bütün B.C.G. merkezlerinde vaziyet böyledir. B.C.G. de virülans artırma ve azaltma meselesi yoktur. Ancak gayri müsait kültür metodlarına bağlı hayatiyet değişiklikleri olabilir.

Çeviren **Dr. Orhan Balkan**



### The préservation of the B.C.G. strain

"à propos of the article "The control of tuberculosis and B.C.G. vaccination in Denmark" by Dr. Šebib SAY in No. 2 vol. 8 of this Review).

by

Dr. F. van Deinse

Chief of the B.C.G. Department,

Institut Pasteur, Paris

In the very interesting Summary in English of the article of Dr. Say, exposing the beautiful work on BCG vaccination against tuberculosis accomplished in Denmark, there are two points I would like to emphasize. Here they are:

Dr. Say states that Jensen found that.

2 — "The virulence of BCG increases through continuous transfer on bile potatoe, while it decreases through continuous passage on Sauton's medium"; and,

5 — "The strain must not become too virulent and too avirulent. To keep the vaccine at the optimal level of effectvity can be done only by growing the BCG strain on Sauton medium and interposing some bile passages when the virulence commances to decrease".

Prof. K. A. Jensen (1); and after him Dr. J. Holm (2) stated indeed that certain periods when their BCG strain failed to develop normally on Sauton medium coincided with complaints from vaccinating pediatricians that the vaccinated children failed to become allorgic to tuberculin. They attributed this phenomenon to a loss of virulence of their strain. They stated further that the insertion of some passages of the strain on bile potatoe medium resulted in a return to normal development on subsequent Sauton cultures and to normal allergizing properties of their strain.

Now it seems extraordinary (and Jensen himself emphasizes the paradox) that it is precisely the bile potatoe medium (which has served Calmette and Guérin to attenuate their virulent bovine strain to obtain the non virulent BCG strain of to-day), which, according to Jensen and Holm, causes an increase of virulence of this same BCG strain.

I have had the occasion, with Miss A. Petrova, to control these cu-

(1) Jensen, K.A.: Acta tuberc. Scandnav., 1946. 20. I.

(2) Holm, J.: BCG vaccination in Denmark. Pub. Health Rep., 1946. 61. 1298.

rious findings of the Danish authors in a series of experiments, published elsewhere (3), (4).

May it be sufficient here to resume briefly the results of our investigations and the explanation of Jensen's and Holm's seemingly paradoxical findings.

The Danish authors maintain their BCG strain on Sauton's medium, which is an excellent medium for tubercle bacilli in general and for BCG in particular during the first passage only. In the long run, when transplanted exclusively on this chemical synthetic medium which lacks growth factors, the strain shows signs of degeneration: films fail to cover the surface of the liquid, and take a sickly appearance. So after a long series of successive transfers on Sauton, the BCG strain loses part of its **viability** (and not virulence, which is not the same thing at all). Bile potatoe is an excellent medium for tubercle bacilli with this restriction that they lose their virulence on this medium in the long run (exemple: BCG). But the viability of the bacilli remains in good condition. So what really happened to Jensen's and Holm's cultures was, that having lost part of their viability after too frequent passages on Sauton, they recuperated their viability by some passages (one would have been sufficient;) on bile potatoe. Of course a vaccine prepared from such less viable Sauton cultures will prove unsatisfactory as for its allergizing properties, being composed in part of dead or degenerated bacilli, whereas cultures which, after some passages on bile potatoe, have taken a new start, will show quite satisfactory qualities.

So there is no question of more or less "virulence" in different BCG vaccine batches, but only of more or less viable bacilli.

At the Institut Pasteur, and in the vast majority of BCG laboratories in the world, BCG cultures are maintained on potatoe medium, and transplanted on Sauton exclusively in view of vaccine production, because of the cultures on this medium; but such transfers on Sauton are never continued farther than two or three passages at the utmost. The strain is maintained on potatoe, be it glycerol-water potatoe, Sauton-potatoe or bile potatoe. If the Danish scientists had followed this method of cultivation, they would have been spared lots of trouble and they would have at their disposal a fixed, stable and unchanging vaccine, just as is the case in all the BCG centres in the world, where the above mentioned technique indicated by Calmette and Guérin is followed. There is no question of increasing or decreasing "virulence" in BCG. There may only be question of changes of viability due to inappropriate culturing methods.

(3) Van Deinsse, F.: and Petrowa, A.: Ann. de l'Inst. Pasteur, 1948, 74, 171.

(4) Van Deinsse, F.: Amer. Rev. Tuberc., 1948, 58, 571.