

T Ü R K

# İJİYEN ve TECRÜBÎ BİYOLOJİ DERGİSİ

Cilt 5 — 1945

Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology  
Revue Turque d'Hygiène et de Biologie Expérimentale  
Türkische Zeitschrift für Hygiene und Experimentelle Biologie

Vol. 5 — 1945

BEFİK SAYDAM M. HIFZISSALAMET MÜESSESESİ İSTANBUL
Kayıt No.
Kayıt T.

İSMAİL ARGÜN MATBAASI  
İSTANBUL — 1947

## İÇİNDEKİLER — SOMMAIRE

- Dr. S. Payzın ve**  
**Dr. V. Köksel** ..... *Müren ve Coç tifüs aşularının korunma [\*] kudretleri hakkında düşünceler* .....
- Dr. Said Bilal Golem** *Lüleburgazda yeni bir tularemi epidemisi ... Une nouvelle épidémie de tularémie de 18 cas à Lüleburgaz* .....
- Dr. Enver Karadeniz** .. *Tecrübe hayvanlarının laboratuarlardaki önemi ve bu hayvanlar üzerindeki çalışmalarımız. (Erken gebelik teşhisinde sür'atli metot)* .....  
*Une méthode de diagnostic précoce de la grossesse* .....
- Dr. Said Bilal Golem** *Şarbon tedavisinde penicillin* .....  
*La pénicilline dans le traitement du charbon* .....
- Dr. Sadık Gören** ..... *Tetanoz anatoksini ve serom* .....  
*Sur l'anatoxine et l'antitoxine tétanique* ...
- Dr. İrfan Tuna** ..... *Yerli ve yabancı tifüs aşularının muafiye kudretlerinin karşılıklı mukavelesi* .....  
*La comparaison du pouvoir antigénique entre les vaccins anti-typhus exanthématique étrangers et turcs* .....

---

[\*] Bu etüd mecmuamızın bir evvelki nüshasında çıkmak üzere tertiplenmişken teknik bir sebepten dolayı intisar edememiştir, özür dileriz.

## MÜREN VE COX TİFÜS AŞILARININ KORUMA KUDRETLERİ HAKKINDA DÜŞÜNCELER

Asistan: Dr. Sabahattin PAYZIN

Dr. Vehbi GÖKSEL

Yurdumuzda son lekelihumma salgını başgösterdiği sıralarda Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha müessesesinde bulunmaklığımız bazı entere-san vak'alarla karşılaşmamıza sebep olmuş ve bunları da inceleyebilmek fırsatını vermiştir. Bu yazımızla muhtelif memleketlerde istihsal olunan tifüs aşılarının tatbik edildiği şahısların lekelihumma âmiline karşı mu-kavemetleri, böyle kimselerde hastalığın seyri, pratik tıp için önemli gö-rülen noktaların tespiti faydeli görülmüştür.

Ankara ve İstanbul Cezaevlerinde lekelihumma salgını çıkması üze-rine Sıhhat ve İctimai Muavenet Vekâleti tarafından mahkûmlar üzerin-de geniş ölçüde müren canlı virus aşısı tatbik edilmesi emredilmiş ve ya-pılmıştır. Böylece yurdumuzda ilk olarak tatbik edilen George Blanc'ın 1 sayılı canlı virus aşısının sonuçları ve bu arada zuhur eden vaksinal mü-ren tifusu vak'alarının klinik seyirleri de dikkate değer görüldüğünden kaydedilecektir.

1943 yılı Hazirln ayında müessesemiz hekimlerine, hükümetçe getir-tilmiş olan Alman tifüs aşısı 0,5 - 0,5 - 1 c.c. olmak üzere beşer gün ara ile tatbik edilmiştir. Arkadaşların bir kısmı bu sırada faaliyete başlayan tifüs aşısı laboratuvarında çalışmağa memur edildiler ve laboratuvar prodük-siyon safhasına girmiş oldu. Laboratuvarda çalışacak olan laborantlara da Temmuz ayı başlarında Amerika'dan gelen aşılardan tatbik edildi. Bilâ-hara laboratuvara verilen doktor arkadaşlara ve hademelere de labora-tuvarımızda hazırlanan yerli aşı tatbik edilmiştir. Her üç aşı ile de aşıla-nanlardan bazıları laboratuvar intanı sonuncu lekelihummaya yakalan-

mışlardır. Aşılanlardan hastalığa yakalananlar, değişik aşilarla bir defa veya mükerrer olarak aşı olmuşlardır. Aşı miktar ve aşılanma ile hastalanma zamanları arasında geçen müddetler şöyle idi:

Aşının cinsi	Mükerrer aşı	Hastalanma
4 kişi Alman aşısı	————	2—4 ay arasında
1 » » »	Yerli aşı ile 1 c.c.	Mükerrer aşidan 15 g. son.
2 » Amerikan»	————	1 ve 2 ay sonra
1 » Yerli »	————	5 ay sonra [1]
2 » » »	Yerli aşı ile 1 c.c.	Mükerrer aşidan bir hafta ve 20 gün sonra

Mükerrer aşılama, ilk aşidan iki ay sonra tatbik edilmekte idi. Laboratuvarımızda her iki ayda bir aşının son dozunu tekrar etmek esas kabul edilmiştir. Bu prensip ilk olarak mükerrer aşı tatbik edilmeden üç dört ay içinde intan alınma olaylarından sonra kabul edilmiştir. Fakat buna rağmen intana mâni olunamamıştır. Yalnız intana maruz kalma bakımından laboratuvarın her tarafında aynı şerait bulunmadığına ve her işin de aynı tehlikeyi arzemediğine de işaret etmeden geçemeyiz. Müessesede çalışan herkese aşı yapılmakta ve bu altı ayda bir tekrar edilmektedir. Bunlardan tamirci ustalar ve her hangi bir iş için laboratuvara girenler olmaktadır. Laboratuvarın içinde de hususiyet vardır. Sterilizasyon işlerine bakan ve asitfenikli sularda kalmış bulaşık patri kutularını ve kapları yıkayan hademeler, enfekte kobayların derecelerini alan ve onlara bakan hademeler daha az intana maruzdurlar; buna karşı pasaj yapan ve yumurtaların açılması işlerinde çalışanlar doğrudan doğruya intan menbaı ile karşı karşıyadırlar. Birincilerden yalnız hademe Satiye (mükerrer aşı olmamıştır) 5 ay sonra hastalanmış ve yedi gün içinde iyleşmiştir. Diğer hastalananlar ikinci kısma ait olanlardır, yani emülsiyon hazırlayan, yumurtaları eken ve açanlardandır. Hattâ şu nokta bile gözden kaçmamıştır: Doğrudan doğruya yumurta açmayan ve ekmeyen, yalnız ekilen yumurtaların deliklerini parafinlemek, yumurta taşımak gibi nispeten intana az müsait olan işle meşgul ve evvelce tifüs geçirmemiş olan bir hademe hâlâ hastalığa yakalanmamıştır. Keza tamirciler de

[1] Bu yumurtaların inoküle edilip açıldığı pasaj odasına girmeyen bir vak'adır.

arada sırada bu odada çalışmışlar, fakat hiç birisi hastalanmamışlardır. Halbuki hastalananlardan Doktor Asım İstanbullu yalnız bir gün için pasaj emülsiyonu hazırlamış, onbeşinci günü, bir daha pasaj odasına girmediği halde, hastalığa yakalanmıştır.

Görülüyor ki, kitle halinde intan alınabilen yerlerde aşı insanı koruyamamaktadır. Fakat aşağıda görüleceği üzere alınan hastalık âmininin çokluğuna rağmen hastalığın hafif seyretmesini de sağlayabilmektedir. Aşılanmış olan laboratuvar mensuplarımızda W. F. R. yapılmamıştır, fakat literatüre göre müstesna vak'alar hariç ekseriyetle W. F. R. menfi olmaktadır. Yalnız bir laborantımızda iki gün süren bir anjin esnasında ve bunun ilk gününde kan alınarak yapılan W. F. R. da 1/100 nispetinde müspet sonuç elde edilmiştir. Bu serum ya aşılama dolayısıyla bu titrede bir aglütinasyon veriyordu, veyahut ta anjin aglütininin husulünde kamçılayıcı bir etkiye bulunmuştur.

Blanc 1 aşısına gelince[2]: Ankara ve İstanbulda üçünü geçen sayıda mahkûmlar üzerinde tatbik edilmiştir ve beraberinde temizlik te yapılması sayesinde her iki cezaevinde artık lekelihumma vak'aları görülmez olmuştur. Ancak, gerek İstanbul ve gerekse Ankara'da aşı tatbikinden onbeş gün sonra vaksinal müren tifusu vak'aları görülmüştür. Ankara'da tarafımızdan takip edilen bu vak'alar %7 nispetinde idi ve 37 yi buluyordu. Bunların içinde çok hafif seyredip hastalığı ayakta geçirenler olduğu gibi, yirmi gün kadar hastanede yatanlar da olmuştur. Fakat hiç birisinde hastalık ağır seyretmemiş, gerek Ankara ve gerekse İstanbul'da hiç bir ölüm vak'ası olmamıştır. Bu itibarla Şili'de görülen olaya benzer bir hal olmamıştır. 37 hastadan hiç birisinde deliryum ve dalgınlık olmadığı gibi bilâhare sekel de kalmamıştır.

[2] G. Blanc'ın 1 sayılı aşısı, Riketsla Rikettseli ile enfekte edilmiş ve Nell Mooser teamülü müspet olan kobayların dalak, böbreklüsti bez, karaciğer ve testislerinin tuzlu sudaki 1/2000 nispetinde sübvəsi yapılmak ve %20 nispetinde safra (eteril) ile karıştırarak 15 dakika temasta bırakmak suretile virusun atenué edilmesi ile elde edilir. M. Deltoideus'le zerk suretile bir defa 1 cc. ilk dozla muafiyet temin eder. Aşı iki riketsiya arasındaki kurvaze muafiyet prensibine istinat eder. Uluslar Kurumu Sağlık Bürosu bu aşığı bilhassa üç defa ele geçirilmesi imkânsız olan muhacir halka tatbikini tavsiye etmektedir.

Bazı müellifler bu aşımın müren tifusu olmayan memleketlere bu hastlığı sokacağını iddia etmektedirler. Hâlen tifus laboratuvarı ile birlikte Nümune Hastanesi intaniye servisinde çalışmaklığım dolayısıyla biliyorum ki, intani hastalıklara tutulan mahkûmlar servisimize yatırıldığı halde, fare ve pirenin bol olduğu cezaevlerinden servlsimize bu güne kadar lekelihumma vak'ası gelmemiştir. Bu kanaat doğru olsa idi bu dokuz aylık zaman içinde bir kaç vak'anın çıkması icap ederdi.

Bu vak'alara ait müşahedeleri aşağıda zikredeceğiz.

### Vak'a 1

Fatma Akdağlı, 40 yaşında, W. F. 1/200.

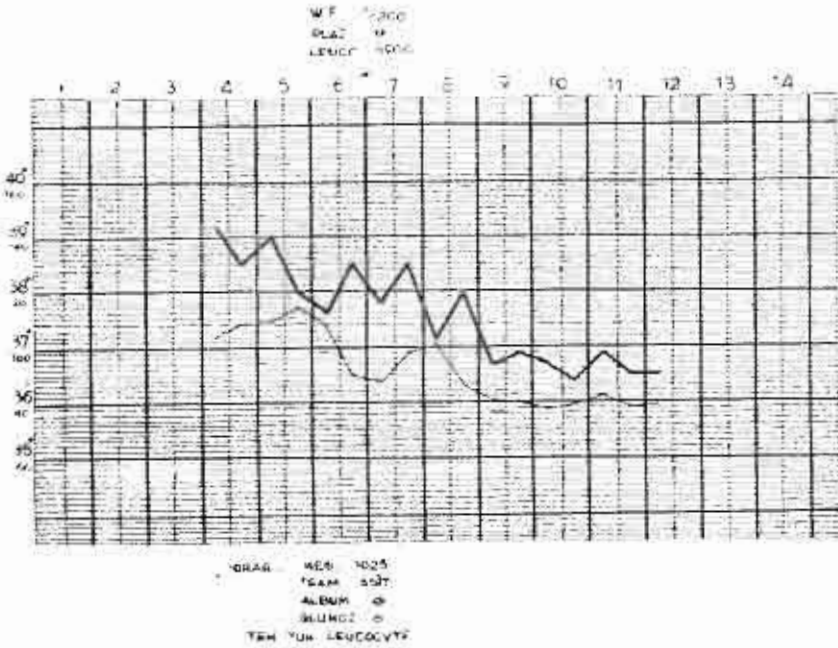
Şikâyeti: Ateş ve baş ağrısı.

Hikâyesi: 2 Mayıs 1943 günü hastalannuş. Ayın ikinci pazar günü arkası ağrımağa başlamış, aynı günün akşamı üşüme gelmiş. Bu üşüme iki gün arka arkaya tekerrür edip durmuş ve titreme derecesine varmış, başı da şiddetli ağrımağa başlamış, ağrı çok şiddetli imiş. Üç gripin aldığı halde tesiri olmamış. Dermansızlığı arttığından yatmak zorunda kalmış.

Bulgular: Yüz kırmızı değil, dil kırmızı renkte fakat kıyıları pash, hasta terli ve düşkün bir halde, bacağıın iç kısmında şüpheli lekeler mevcut.

Muayene: Dalak kıyıyı hafifçe geçiyor, yumuşak, ateşi 38,8, nabız 94 ve muntazam, diğer cihazlarda kayda değer bir şey yok.

Kan formülü: Genç 3 çomak, 44 parçalı, 28 lenfosit 21 monosit 4 Eo— Kan almarak 615 ve 614 sayılı kobaylara zerkedildi. Hiç bir reaksiyon hasıl olmadı, ateşi tabii seyretti.



## Vak'a 2

Rifat Nerin, yaşı 35, W. F. 1/200.

Şikâyetli: Başağrısı ve ateş ile.

Hikâyesi: 1 Mayıs 1943 günü kırıklık başlamış, gripin almış, terlemiş, sonra gene kırıklık devam etmiş. İki gün sonra titreme, ateş ve müt-hiş bir başağrısı gelmiş. Ateşi 40° ye çıkmış. Ertesi gün revire yatırılmış. Hâlâ tahammül edilemeyecek kadar şiddetli başağrısı varmış. Hareket ederken adaleleri ağrıyormuş. İştihası kesilmiş.

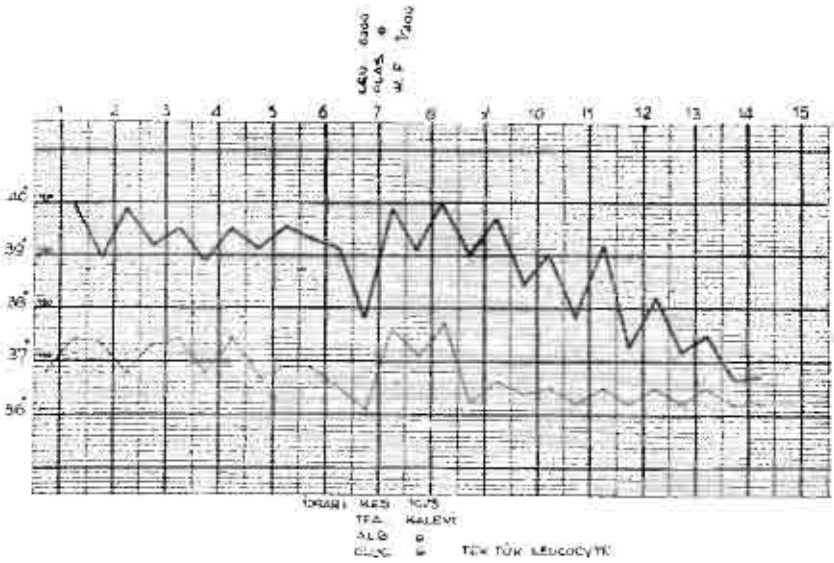
Bulgular: Gözle muayene: Hastada düşkünlük hali yok, yüz kırmızı değil, münzammalar kanlı, dil paslı, dalgınlık hali, agitation yok.

Önkolun iç kısımlarında, el ve avuçlarında, tabanlarında 1,5-4<sup>mm</sup> ara ile takriben 1-3<sup>mm</sup> kutrunda, beyzi, bastırmakla kaybolan pembe gül renkli lekeler var. Lekeler hastalandığının altıncı günü akşamı çıkmış.

Muayene: Harareti 38,3° ve nabızı 90 bulundu; muntazamdır. Dalak kıyıyı üç parmak geçiyor. Diğer cihazlarında bir şey yoktur.

Geçirdiği hastalıklar: 12 yaşında iken tifo, 23 yaşında iken de pnömoni geçirmiş.

Kan formülü: Genç 0, Çomak 58, parçalı 2, lenfosit 37, mono 3, Eo—



### Vak'a 3

Alim Cihan, yaşı 30, W. F. 1/100.

Şikâyeti: Ateş ve başağrısı.

Hikâyesi: 3 Mayıs 1943 de ateşle hastalanmış. O zamandanberi başı ağrıyormuş.

Bulgular: Kol avuç ve tabanda lekeler mevcut. Dalak biraz büyük.



#### Vak'a 4

Nafiz Yıldırım, yaşı 42, W. F. 1/100

Şikâyeti: Ateş ve başağrısı.

Hikâyesi: 1 Mayıs 1943 de üşüme ile hastalanmış. O zamandanberi başı ağrıyormuş. Kol avuç ve tabanda lekeler mevcut.

#### Vak'a 5

Lütfü Tahmaz, yaşı 31, Muayene günü 14/5/1943, W. F. (—)

Şikâyeti: Başağrısı ve ateş.

Hikâyesi: 8 Mayıs 1943 günü kırgınlık ve ateşle hastalanmış. Baş ağrımış, ateşi 38° ve 39° arasında devam ediyormuş.

Bulgular: Yüz soluk, conjunktivalar muhtekan, dil paslı, vücudunda ve el avuçlarında gül renkli lekeler var ve bunlar bastırmakla kayboluyor.

Muayene: Akciğer kaidelerinde tek tük sibilent râle'ler var. Dalak perkütabl, ateş 38°, nabız 100, başka uzuvlarında şayanı kayıt bir şey yoktur.

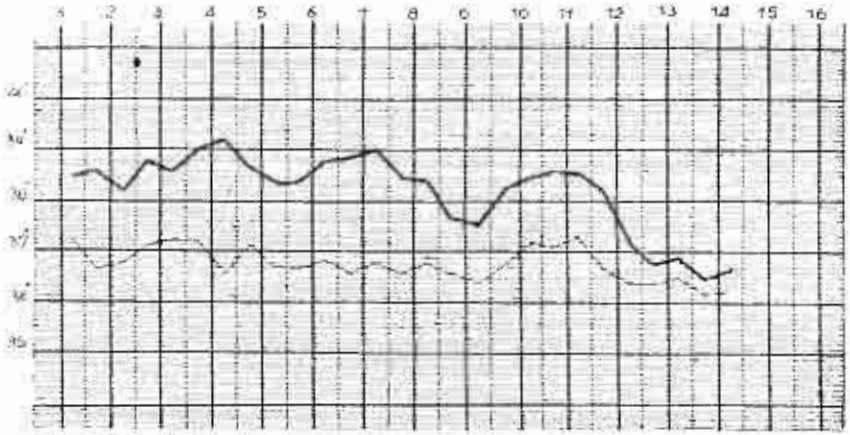
Formül: Çomak 59, genç 6, parçalı 22, Lympho 10, Monosit 3, Eozinofil 0.

Lökosit sayısı: 6800.

İdrar kesafeti 1023. Teamülü: asid. Albümin: eser. Glikoz: — her sahada 4-5 lökosit.

Bu hasta iki gün sonra hastaneye kaldırılmış ve orada yapılan W. F. teamülü 1/400 müspet bulunmuştur.

Hararet ve nabız trasesi:



#### Vak'a 6

Raşit oğlu Dursun, yaşı 29, muayene günü: 7/5/43, İlk W. F. (—)

Şikâyeti: Başağrısı, vücut kırıklığı ve ateş.

Hikâyesi: 1 Mayıs 1943 günü şiddetli başağrısı, vücut kırıklığı ve ürperme ile hastalanmış, ateşi 39,5° ye çıkmış, o gündenberi 38-39° arasında devam ediyormuş.

Bulgular: Dil paslı, dalak büyük, göğsünde lekeler mevcut. Ateş 39,2° nabız 130. Ayın 13 ünde hastaneye kaldırılmış ve orada W. F. 1/400+ bulunmuştur.

Kan formülü: Genç 2, çomak 40, parçalı 21, lenfosit 36, monosit 1, Eo 0.



#### Vak'a 7

Ahmet Tansu, yaşı 19, muayene günü 7/V/1943, W. F. teamülü 1/200

Şikâyeti: Başağrısı ve ateş.

Hikâyesi: 3/V/1943 günü üşürme ile birlikte ateşi yükselmiş. Baş ve bütün vücudu ağrımağa başlamış. Bulantı, kusma ve ishal olmuş.

Bulgular: Genel ahval iyi, dil hafif pashı, kol ve avuçlarında bastırma ile kaybolan lekeler var. Karın ve tabanında da daha az açık olmak üzere aynı lekeler görülüyor.

Kan formülü: Genç 0, çomak 56, parçalı 4, lenfosit 37, monosit 3, Eo 0.

#### Vak'a 8

Mustafa Salim, yaşı 33, muayene tarihi 14/V/1943, W. F. 1/100.

Şikâyeti: Başağrısı, halsizlik ve ateş.

Hikâyesi: 3/V/1943 günü ürperme, bacaklarında halsizlik ve başında ağrı ile hastalanmış ve ateşi yükselmiş, çok terliyormuş.

Bulgular: Dil pashı, yüz muhtekn değil. dalak yumuşak ve ele geliyor. Diğer cihazlar normal, ateş 39,5°, nabız 98.

Kan formülü: Genç 1, çomak 41, parçalı 40, lenfo 12, mono 6.

#### Vak'a 9

Mehmet Ertürk, muayene günü: 14/V/1943, W. F. teamülü: menfi.

Şikâyeti: Kırıklık, başağrısı ve ateş.

Hikâyesi: 8/V/1943 günü kırıklık, başağrısı, sırt ağrısı ve ateşle hastalanmış. O gündenberi bu şikâyetleri devam ediyormuş.

Bulgular: Yüz soluk, karın, kol ve tabanda lekeler mevcut. Akciğer kaidelerinde sibilan râle'ler var. Dalak kaburga kıyısını iki parmak geçiyor. Ateş 36,5°, nabız 60.

Kan formülü: Genç 8, çomak 50, parçalı 9, lenfo 28, monosit 5.

#### Vak'a 10

Abdurrahman Sayman, yaşı 25, muayene günü: 14/V/1943, W. F. teamülü: 1/200.

Şikâyeti: Başağrısı ve ateş.

Hikâyesi: 1/V/1943 günü titreme ve başağrısı ile hastalanmış, ateşi yükselmiş.

Bulgular: Vücudunda, avuç içlerinde ve tibanlarında lekeler mevcut. Dalak kıyırı geçiyor. Genel ahvali iyi. Diğer uzuvlar normaldir.

Kan formülü: Genç 0, çomak 19, parçalı 35, lenfo 46, monosit 0, Eo 0,

Mürin tifüsü vak'alarının incelenmesinden sonra, laboratuvarımızda tifusa yakalanan onbir arkadaşın, bazılarının müşahedelerini de kısaca kaydetmek suretille incelemek istiyoruz.

Dr. Asım İstanbullu, yaşı 28.

Müesseseden çıkarken birdenbire titreme ile hastalanmış. O gün ateşi 39° ye, ertesi gün 39,8° ye, üçüncü gün de 40,5° ye yükselmiş, nabızı ise 85 ile 95 arasında seyretmiştir. Hiç bir tarafından ağrı yok, başağrısı yok, gâlgınlık yoktu. İlk muayenede plasmodi menfi idi. Üçüncü gün hasta tarafımdan görülmüş, şunlar bulunmuştur:

Hastanın ateşi 40,5° olmasına rağmen nabızı 90 idi. Yüz soluk, şuur mükemmel, konuşma iyi ve muntazam, muhakeme iyi işliyor. Dil hafif paslı, kıyıları kırmızı, munzammaları muhtekandı. Başağrısı yok, gezinince baş dönmesi geliyordu.

Akciğerler tabii, baronşit yok, kalp sesleri muntazam, nabız dolgun, dikrotizm yoktu.

Karaciğer tabii sınırlarında, dalak kıyırı iki parmak geçiyordu. Karında garguyman vardı. Tifus teşhisile hastaneye kaldırıldı, hastanece tifo teşhisi konularak müşahedeye başlandı.

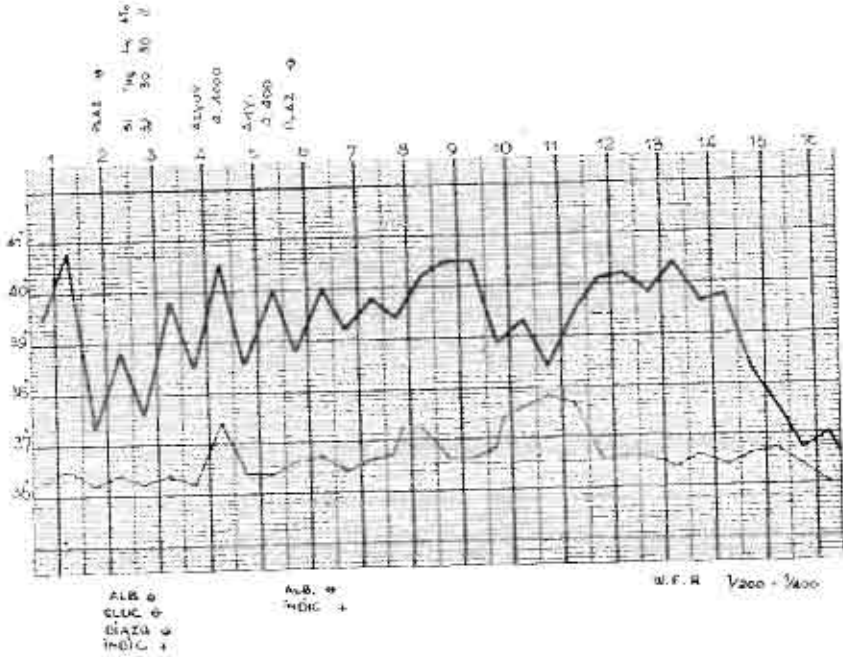
Derhal yapılan laboratuvar muayeneleri şöyledir:

İkinci gün Akyuvar F.	St. 13	Seg. 64	Lym. 21	Mo. 2		
Üçüncü » »	Gen. 6	32	48	18	9	
Beşinci » »	Met. 2	18	41	19	22	2

Beşinci günde yapılan saymada Akyuvar sayısı 4.400, alyuvarlar 4.400.000 idi. Vidal ve X19 menfi bulunmuştur. İdrarda diazo müspet idi.

Beşinci gün kol ve bacaklarda, ertesi gün de göğüste bastırmakla kaybolan lekeler çıktı. Müteakip günlerde bütün vücudu çok sık olarak kapladı. Tansiyonu 8.5-5.5 ğa kadar düştü. Hasta bir defa da kollaps geçirdi. İkinci hafta içinde W. F. R. 1/400 ve sonra da 1/800 e kadar yükseldi[3].

Onbeş gün devam eden ateş kriz ile düşmüştür. Diskordans halini göstermek için hararet münhanisini koyuyoruz.



[3] Lemler ve bazı Fransız müellifleri elsyası ve tabanlardaki lekeleri murin tifusuna has sayarlar, ve historik tifusta bunun ender olduğunu yazarlar. Gerek bu ve gerekse diğer iki vak'a ile bizzat kendimde el ve tabanlarda lekeler çok bariz olarak çıkmıştır. S. P.

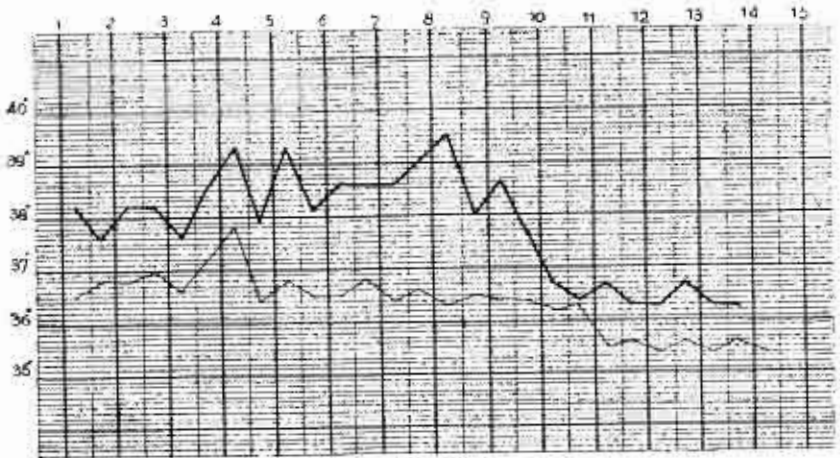
Dr. Sabahattin Payzın, yaş 27, W. F. R. 1/200-1/400.

İlkteşrinin 27 nci günü şiddetli titreme ile hastalanmış. Ertesi sabah ateş  $37.5^{\circ}$  ye düşer gibi olmuşsa da gene titreme ile yükselmiş. Şiddetli kalça ağrısı ve hafif başağrısı varken her ikisi de artmış. İkinci gün yapılan akyuvar formülünde Eo 0, St. 14, Seg. 61, Lym. 19, Mo 6 bulunmuş ve akyuvarlarda toksik granulasyonlar tespit edilmiştir. Beşinci günden itibaren vücudun muhtelif yerlerinde bastırmakla kaybolan pembe lekeler çıkmıştır. Başağrısı tahammül edilmez bir hal almış, hasta uyuyamaz olmuştur. Buna rağmen en ufak bir dalgınlık ârazı olmamıştır. Ateş  $39^{\circ}$  etrafında dolaştığı halde nabız 100 ü geçmemiştir. Hattâ son günlerde dikrotizm bile hasıl olmuştur. Tansiyon ona kadar düşmüştür. Hafif bronşit halli vardı, dalak ele geliyordu.

Dokuzuncu gün formül: Eo 0 St 4 Seg. 62 Lym. 31 Mo 3

Onbirinci günü W. F. R. 1/800 oldu. İdrarda diazo müspet idi.

Hararet münhanisi aşağıdadır.



Dr. Fehmi Ansal, yaş 29, İskeçe.

Başağrısı, vücudunda kırgınlık hissetmiş, ertesi gün üşüme ve titreme ile ateşi yükselmiş, başağrısı şiddetlenmiş. Beş gün ateşi  $38^{\circ}$  ile  $39,5^{\circ}$  arasında seyretmiş. Ateşi düşmediğinden servisimize yatırılmış.

Dil paslı, ratıp, titriyor, öksürük, balgam yok, karın derisinde tek tük lekeler var. Lekeler pembe renkte, bastırılmılla kayboluyor. Solunum aygıtında göze çarpan bir değişiklik yok, tabii. Kalp sınırları tabii yerinde, matite sahasında değişiklik yok, sesleri de tabii. Nabız muntazam ve dolgun.

İştıha yok, bulantı ve kusma yok, mideden şikâyeti yok. Karaciğer tabii sınırlarında, dalak perkütabl fakat cessedilemiyor. Hastalanmadan onbeş gün önce mükerrer tifüs aşısı olmuştur.

Hastalığın dördüncü günü yapılan lökosit formülü şöyle idi:

Eo 0 St. 49 Seg. 27 Ly 17 Mo 7

Tansiyonu 11,5-6,5 tu. Trasede oldukça bariz olarak ateşle nabız arasında diskordans görülüyordu. Ateş dokuzuncu gün düşmüştür. Onbeşinci gün formülde durum şöyle idi:

Eo 1 St. 23 Seg. 46 Ly 28 Mo 2

On üçüncü günü sabahı hasta birdenbire gelen çarpıntıdan şikâyet etmiştir. Yüz gayet soluk, nabız küçük, sayısı dakikada 140 olmuştur. Ateşi 39,4 e çıkmış, ertesi günü 37,8 e, nabız da 100 e düşmüştü ve zirvede âşikâr bir nefha duyuluyordu. Hafta sonunda genel durumu düzelmiş, ateş 37°. nabız da 100 etrafında dolaşmağa başlamıştır. İki gün sonra bu sefer sol böğrüne gelen sancıdan şikâyet etmeğe ve kanlı balgam çıkarmağa başlamış, ertesi gün sancısı artmağa ve sağ tarafta da daha kuvvetli hissedilmeğe başlamıştır. Radyografide her iki neede ihtikan: sağ kaidede zirvesi hilus'a doğru olan infarkus gölgesi görülmekte idi. İnfarktus şifa bulduktan sonra kısa bir zaman geçince Şubat 1944 ortalarında sol bacak vena femoralis hizasındaki ağrıdan şikâyete başladı, bacakta edem hasıl oldu ve flebit teşekkül etti. Bütün ârazile tam bir ay devam eden flebit salâh kesbederek 24/III/1944 te hasta taburcu edildi.

Dr. Hasbi Akyıldız, Protokol No. 6075.

3 gündür hafif ateş hissediyor, başağrısı ve kırıklığa rağmen dolaş-yormuş. Ateşi arttığından hastaneye nakledilmiş. Dil paslı, iştıha yok,

gözler ve yüz muhtekan, dalak büyük. Vücudunda dört beş tache rosée var. İdrarda diazo menfi. Dikkati çeken başka bir şey yok, dalgınlık yok. Şiddetli başağrısı devamlı. Ateş dokuzuncu günde düşmüştür. Ateş sabah ve akşam arasında bir dereceden fazla farklar yapmak suretile 39° etrafında seyretmiş, nabız ancak bir gün 110 a çıkmıştır.

Üçüncü günde yapılan akyuvar formülünde:

Genç 4 St. 42 Seg. 22 Lym 28 Mo 4

bulunmuş ve akyuvarlarda toksik granülasyonlar tespit edilmiştir.

Laboratuvar hademesi Bn. Safiye, Protokol No, 140/1328

Aniyan titreme ile hastalanmış ve hastaneye yatırılmış. Başağrısı ve hafif kalça ağrısı var. Akciğer kaidelerinde hafif bronşit var. Dalak büyük. Dördüncü günde vücudunda seyrek ve el ayasile tabanlarda da bulunan ve bastırmakla kaybolan lekeler çıkmıştır. Hastada dalgınlık ve şuur ziyayı görülmedi. Ateşli devre bir hafta kadar sürmüş, ateş 38-39° arasında seyrettiği halde ancak bir defa olmak üzere nabız 112 ye çıkmış, diğer günlerde hep 86-100 arasında dolaşmıştır. Kan formülünde de bariz sola inhiraf ve toksik granülasyonlar tespit edilmiştir.

Aşıllarda laboratuvar intanı sonuncu hasil olan 11 tifüs vak'asından beş tanesini kısaca kaydettik, Bulunan beldekleri topluca gözden geçirelim.

a — Ateşle nabız arasında diskordans ve hattâ bir vak'ada (Payzın'ın müşahedesi) diskordans bile tespit edilmiştir.

b — Menşei kat'i olarak historik tifüs olduğu halde elayaları ve tabanlarda lekeler çıkmıştır. Hiç bir hastada lekeler hemorajik vasıf almamıştır.

c — W. F. R. erkenden müspet olmaktadır, hattâ bazılarında üçüncü gün bile hafif te olsa müspet olmuştur.

ç — Onbir vak'adan yedisinde, müren vak'alarında olduğu gibi, akyuvarlarda toksik granülasyon tespit edilmiştir.

d — Onbir vak'ada da lenfosit sayısında dikkate değer bir değişiklik olmadığı halde nötrofillerde bariz bir sola inhiraf olmuştur. Bütün vak'a-



larda akyuvarların sayısı 9000 in üstüne çıkmamıştır. Halbuki akyuvar formülünde myelositlere kadar bütün şekiller tespit edilmiştir. Bu nokta önemlidir, zira pnömoninin formülünden iki özelliği ile ayrılır: Kızıl hariç, bütün intani hastalıklarda eozinofiller kaybolduğu gibi gerek pnömonide ve gerekse lekeli hummada da kaybolmaktadır. Fakat pnömonide lenfosit sayısı sekize kadar inebildiği halde lekeli hummada böyle bir şey olmamakta, 18 ile 35 arasında bulunmaktadır. Akyuvar sayısı, zatürriede formülün bariz olan inhiraf gösterdiği vak'alarda 15-25000 arasında olduğu halde tifüste 9000 in üstüne çok az vak'alarda çıkmaktadır. Tabiidir ki, lenfositler ile myelositler arasındaki nispet çok farklı olmaktadır. Tabii formül tifodakinden çok farklıdır. Lökopeni de bir ayırd teşkil etmektedir.

Aşağıdaki çizelgede görüldüğü gibi formülün bu bariz vasfı alması çok erken olduğundan teşhis bakımından önemlidir; hele aşılılarda çok görülen diskordansın bulunduğu ve lekelerin henüz çıkmadığı bir zamanda kıymetli bir teşhis vasıtası olabilir kanaatindeyiz. Normal şekilde lekeli hummaya yakalanan lâalettayin beş hastanın lökosit formülünü de bu listeye ilâve ediyoruz ki, bunların da aynı vasıfta olduğu görülmektedir.

Hasta adı	metamyel.	Co	Geoc	Stab	Seg	Lym	Mo
Dr. H. Akşıldız	--	--	4	22	42	28	4
Sefik Dargı	--	--	--	18	40	26	6
Ahmet Yılmaz	--	--	2	22	52	21	3
Asir	--	--	1	14	58	22	5
Dr. S. Payzın	--	--	--	14	61	19	1 3 üncü gün
	--	--	--	4	62	31	3 5 inci »
Dr. Asım İstanbullu	--	--	6	32	48	18	9 3 üncü »
	2	--	18	41	19	22	2 5 inci »
Dr. Fehmi Ansal	--	--	--	49	27	17	7 4 üncü »
	--	--	--	23	46	28	2 15 inci »

*Normal şekilde lekeli hummaya yakalananlar:*

Mehmet Ali (Grot. N. 1344)	--	--	18	53	24	5
Sevki ( » » 1441)	--	--	10	57	26	1
Şikrî ( » » 1414)	--	--	9	64	23	4
Sayman ( » » 1401)	--	--	22	48	23	7
Salım	--	--	18	54	24	3

e — Hastalık hafif seyretmesine rağmen, bütün bu vak'alarda müren olsun, hidtorik olsun, tansiyon düşmesi görülmüştür. 8 e kadar düşme kaydedilmiş, iki vak'ada kollaps görülmüştür. Şu halde hasta aşılı olmasına rağmen âminin muhiti deveran üzerine etkisi azalmamaktadır.

Yirmisekiz hastadan yapılan formül şu sonuçları vermiştir:

İSİM	Myeosit	Genç	Çomak	Parçalı	Lenfoosit	Monosit	Ek	Baso
1 — M. Sart	—	1	26	36	31	6	—	—
2 — C. Şerbetçi	—	9	30	19	40	2	—	—
3 — A. Tuncel	—	17	31	19	30	3	—	—
4 — L. Akdemir	—	2	38	20	30	3	—	—
5 — E. Karaserbetçi	—	21	34	28	12	5	—	—
6 — H. Çevik	—	20	37	7	29	8	—	—
7 — A. Devell	—	13	38	19	27	3	—	—
8 — L. Yüksel	—	6	51	20	23	—	—	—
9 — Markopulos	—	27	45	18	30	5	—	—
10 — İsmail	2	5	41	36	15	3	—	—
11 — Ahmet	2	25	44	15	12	2	—	—
12 — Bahri	2	2	48	22	23	3	—	—
13 — Doğan	2	2	48	22	15	11	—	—
14 — Nusret	—	4	49	25	20	1	—	—
15 — M. Ertürk	—	—	46	17	35	2	—	—
16 — H. Gökcegöl	—	8	50	9	28	5	—	—
17 — L. Tahmaz	—	6	59	22	10	3	—	—
18 — M. Salih	—	1	41	40	12	6	—	—
19 — A. Yamen	—	12	32	15	35	4	—	2
20 — M. Doğan	—	12	43	24	21	—	—	—
21 — I. Yücel	—	9	48	13	27	2	1	—
22 — A. Şayman	—	—	19	32	46	—	—	—
23 — M. Yalçın	—	—	40	33	10	15	2	—
24 — A. Hüseyin	—	1	41	27	37	—	—	—
25 — H. Öztürk	—	15	40	35	6	4	—	—
26 — M. Avşar	—	5	51	15	26	3	—	—
27 — F. Akdağlı	—	9	44	28	21	4	—	—
28 — R. Nerin	—	—	58	2	37	3	—	—

Vasfı: % 0,5 8 18 22 24 4 0,1 0,1

Formüldeki bağhca özellikler şunlardır:

- I — Çok açık bir sola inhiraf vardır.
- II — Eozinofiller, iki vak'a hariç, diğerlerinde tamamen kaybolmuştur.
- III — Diğer kan unsurlarında göze batan bir değişiklik yoktur.

Üçüncü hafta başında dört hastada lökosit sayılmış ve 6000-7000 bulunmuştur.

*Klinik ve Laboratuvar bulguların sonuçları:*

Vaksinal Mürin tifüsü olduğu klinik olarak (inkübasyon devri ve araz) çok kuvvetle muhtemel olan, tetkik edilmiş, 39 hastan kan alınarak Weil-Felix teamülü (X19 ile) yapılmıştır. Bunlardan ilk hafta içinde kan alınan 19 hastadan 10 tanesi menfi netice vermiş, 9 tanesi müspet netice vermiştir. Müspet olanlarda 1/200 titreye kadar yapılan teamül birisinde 1/200, diğerlerinde 1/100 nispetinde müspet bulunmuştur.

İkinci hafta içinde ve üçüncü haftanın başlarında (beş kişi) kan alınan 20 hastadan 3 tanesinde teamül menfi bulunmuş, 17 sinde ise 1/100 den 1/3200 e kadar değişen nispetler içinde müspet görülmüştür.

İlk hafta içinde teamülleri menfi çıkan 10 vak'adan hastaneye kaldırılanlar takip edilmiş, ve orada yapılan W. F. teamülleri kuvvetli nispetlerde (1/400-1/800) müspet çıkmıştır. Gene aynı hastalarda X<sub>2</sub> ve X<sub>k</sub> ile aglutinasyon yapılmış, ve yalnız ikisinde X<sub>2</sub> ile de 1/100 müspet netice elde edilmiştir.

Aşı olup ta hastalanmıyan ve evvelce tifüs geçirmemiş olduklarını söyleyen beş kişiden mukayese için aşlanmadan bir ay sonra kan alınmış ve yapılan W. F. teamülünde 1/20, 1/40, 1/80, 1/160 müspet sonuçlar elde edilmiştir.

I — Klinik olarak incelenen hastaların üçte ikisinde, çoğunun avuç içi ve ayak tabanlarında da olmak üzere lekeler görülmüş, yalnız vak'alarının üçte birinde leke tespit edilememiştir; fakat bütün bu vak'alar her gün, düzenli olarak takip edilememiştir.

Lekelerin özellikleri şunlardır: Gül penbesi renkte, yuvarlak veya oval, 2-4<sup>mm</sup> kuturda, oldukça dağınık olarak serpilmiş, birleşmeyen, üze-

rine basınca kaybolan, en çok karın ve önkolda görünen lekeleer halindedirler.

II — Hastaların çoğunda nabız ile hararet traseleri arasında bir diskordans tespit edilmiştir.

III — Hiç bir hastada agitation ve dalgınlık hali görülmemiştir.

IV — Hastalarda başağrısı şikâyeti kaidedir.

V — Hararet trasesi: Ateş titreme ile birdenbire yükselmekte, iki haftaya yakın bir müddet remittent bir gidiş gösterdikten sonra sūratlice liziz tarzında düşmektedir. Örnek olarak konulan traselerde bu durum gayet iyi görülmektedir.

VI — Hastaların hemen hemen hepsinde dalak elle hissedilecek kadar büyümüşür ve kıvamı da yumuşaktır.

VII — İki vak'ada bulantı ve kusma olmuş, bir vak'ada da ishal görülmüşür.

VIII — Hastaların çoğunun yüzünde ihtikan görülmemiş, yalnız conjunctiva'ları hafif derecede muhtekan bulunmuştur.

IX — Yalnız bir kaç hastanın akciğerlerinde kuru ve yaş râle'ler tespit edilmiştir.

f — Aşıların cinsinin önemine gelince: Evvelce söylediğimiz gibi laboratuvarımızda çalışanlar ilk partide üç muhtelif menşeli aşı ile aşılanmışlardır. Adetleri az olduğu için kesin bir şey söylemek imkânı yoktur. Fakat her üç aşı ile aşılananlardan hastalığa tutulanlar hemen hemen aynı miktarda olduğunu söylemeden geçmemeliyim.

g — Dikkate değer bir gözlemi de yazıyoruz: Laboratuvarımızda her preparattaki riketsiya miktarını + + + + ile ifade ediyoruz. Hastalananlar + + + lerin azim bir ekseriyet teşkil ettikleri, menfilerin nadirleştikleri günlere rastlamakta, bir iki ay kimse hastalanmadığı halde böyle günlerde hastalanmalar birbirini takip etmektedir. Demek ki laboratuvar randımanının arttığı günlerde intan tehlikesi de artmaktadır.

H — Hastalananlarda hastalık genel olarak daha hafif seyretmektedir. Yalnız, Dr. Niyazi Erzın ve Dr. Asım İstanbullu'nunki hariç ateş diğerlerinde bir hafta içinde düşmüştür. Hepsinde ekzantem çıkmış, fakat hiç birisinde hemorajik vasıf almamıştır. Dr. Asım hariç, diğerlerinde

lekeler seyrek ve elayalarında da vardı. İki vak'ada leke yok denecek kadar azdı.

İ — Aşının koruma kudreti şahsı ihtilatlardan koruyamamaktadır. Zira bir vak'ada görüldüğü üzere mükerrer aşı olduğu ve hastalık bir hafta gibi kısa bir zaman sürdüğü halde myocarditis, akciğerde infarktüs ve flebit gibi ağır ihtilatlar birbirini kovalamıştır.

Hülâsa: Aşı küçük dozlardaki intana karşı şahsı koruyabilmekte, koruyamadıklarında intan hafif seyretmektedir. Fakat klinik tabloda ateşle nabız arasında diskordans, bazan dikrotizm, lekelerin az çıkması, ısı eğre-cinde düzensizlik gibi değişmeler yapmaktadır. Buna karşı W. F. R. da erkenden müspetlik ve formül lökositlerde bariz olsa inhirafın ve toksik granülasyonun teessüsü teşhisi kolaylaştırıyor.

## LİTERATÜR

- Dr. H. Mückter, M. m. W. No. II, 1943 (Nafiz Uztuk, Türk H. T. B. M.)*  
*Smith, Felix ve Evans, R. Winston: Murin Typhus in British soldiers in West Africa, Lancet, 244: 142, January 30, 1943.*  
*Lemier, Maladie infectieuse, Paris, 1935.*  
*Kolle-Hetsch, John Eyre, Seventh ed. London, 1935.*  
*Topley and Wilson, Principles of bacteriology, 1936.*  
*Zinsser, Text-book of bacteriology, 1936.*  
*H. Braun, Ömer Özek, Mikrobiyoloji Kongresi raporu, 1944.*  
(Laboratuvar şafı Dr. Ali Menteseoğlu)

## LES RÉSULTATS OBTENUS AVEC LE VACCIN DE BLANC ET DE COX

Par Dr. Sabahattin PAYZIN et

Dr. Vehbi GÖKSEL

Les cas de Typhus exanthématiques ont été assez nombreux pendant l'année 1943. La maladie ayant fait son apparition dans la prison d'Ankara, les détenus ont été vaccinés avec le vaccin murin I de Blanc. Le même vaccin a été appliqué à la prison d'Istanbul. Le nombre des sujets vaccinés selon cette méthode s'est élevé à 3000.

7% des vaccinés d'Ankara et 5% des vaccinés d'Istanbul ont présenté une infection vaccinale murine. Parmi les vaccinés d'Ankara, 37 cas ont présenté une réaction post-vaccinale allant de un à cinq jours. Ces cas ont présenté une fièvre ne dépassant pas 39° avec céphalées et exanthèmes. Dix-huit d'entre eux ont présenté une réaction plus sérieuse et ils ont été alités à l'hôpital. Aucun de ceux-ci n'a présenté de prostration ou de coma. La maladie s'est déclarée juste 2 semaines après la vaccination. Tous sont guéris sans sequelles.

La formule leucocytaire de ces malades, dès le commencement (le 3<sup>e</sup> jour) a montré une déviation vers la gauche (Shift to the left). Le nombre des leucocytes n'est pas monté au dessus de 3000 et il n'y a pas eu de réduction dans le nombre des lymphocytes.

La vaccination avec le vaccin murin I. de Blanc a arrêté l'épidémie du typhus historique.

C'est en 1943 que notre Institut a commencé à préparer du vaccin par la méthode de Cox avec des Rickettsias Pro vazekî. Le personnel qui travaille dans ce laboratoire est vacciné et sa vaccination est renouvelée tous les deux mois. Les premières vaccinations ont été faites avec les vaccins

allemand ou américain. Après, on a continué avec le vaccin de notre laboratoire.

Treize membres du personnel de notre laboratoire ont contracté la maladie: 3 de ceux-ci étaient vaccinés seulement avec notre vaccin, les autres l'avaient été au commencement avec des vaccins étrangers. Malgré la répétition de la vaccination tous les deux mois, le vaccin n'a pas empêché les infections de laboratoire.

L'infection se produit dans la chambre d'inoculation des oeufs; excepté un, tous les cas d'infection se sont déclarés dans cette chambre. La maladie, ordinairement, se déclare vers le quinzième jour après l'entrée des sujets dans cette chambre d'inoculation. Le seul sujet qui ait présenté de l'infection sans avoir travaillé dans la chambre susdite, a fait une infection légère qui ne dura qu'une semaine.

Les vaccins allemand, américain et turc, n'ont présenté aucune différence au point de vue du pouvoir préventif. Tous les sujets vaccinés n'ont fait qu'une infection relativement bénigne. Aucun de ceux-ci n'a montré de prostration. On a noté un seul cas de collapsus, qui a fini par la guérison. Un de nos collègues a fait une infection légère d'une semaine, qui s'est aggravée tout d'un coup en myocardite, infarctuose pulmonaire, puis phlébite de vena femoralis, et qui se termina par la guérison. Donc, la maladie bénigne n'a pas empêché les complications.

Dans la formule leucocytaire, dès le début on a constaté une déviation vers la gauche; le nombre des leucocytes est resté presque au niveau normal; il n'y a pas eu de changement dans la proportion des lymphocytes.

La formule leucocytaire nous a permis le diagnostic précoce.

La répétition, tous les deux mois, de la vaccination n'a pas supprimé l'infection de laboratoire; l'infection s'est toujours présenté à l'état bénin, mais des complications n'ont pas toujours pu être évitées.

---

## LÜLEBURGAZ'DA YENİ BİR TULAREMİ EPİDEMİSİ

Dr. Said Bilâl GÖLEM

Tularemiye ilk olarak 1936 da gene Trakyada tesadüf edilmişti. Sonraları sporadik vak'alar halinde Konya, Haymana ve Tatvan'da da tesadüf edildiyse de geniş bir sahada epidemilere yalnız Trkyada tesadüf edilmiştir. Hastalığın daha ziyade Kaynarca deresi etrafında andemik bir hal aldığı görülüyor. Sıkı bir tarama yapıldığı takdirde her sene bir kaç vak'aya tesadüf edileceği muhakkaktır. Tularemi hastalığı selim seyir ettiği için nadiren hekime müracaat vukubulmaktadır. Hekimlerimizin de bu hastalıkla ünsiyetleri pek az olduğu için başka hastalıklarla karıştırılmaktadır. Nitekim bu son epidemi de evvelâ anlaşılammış, ancak vak'aların tevalisi üzerine, Çorlu Askeri Hastanesi Dahiliye Mütihassısı Dr. Ferruh tarafından hastalık teşhis edilmiştir.

Yukarıda arzettiğimiz gibi, hastalık selim seyir ettiğinden sağlık teşkilâtımızın gözünden kaçmaktadır. Lüleburgaz'da hükümet hekimi sivilerde hastalığın bulunmadığını temin ettiği halde, ufak bir araştırma neticesinde üç vak'aya tesadüf ettik. 1937 senesinde Trakyaya Bakanlıkça gönderilen Talât Öz, o havalide geniş bir epidemi meydana koyduğu gibi bu hastalığın uzun senelerdenberi de devam etmekte olduğunu ispat etti.

Lüleburgaz ilçesinde 1930 ve 1936 senelerinde, kemiricilerde ve bilhassa su sıçanlarında ölüm miktarının göze çarpar derecede artmasından sonra insanlarda tularemi zuhur etmiştir. Bilhassa 1936 senesinde pek çoğalmış olan su sıçanlarının zahmetsizce köpekler tarafından yakalanması yüzünden kasabanın köpekleri tarlalara yayılmış ve karınlarını doyurduklarından kasabaya dönmez olmuşlarmış. Kemiricilerin azalmasıyla insanda hastalık vukuatı da azalmıştır. Hastalığın azalmasında pirinç ziraatının menedilmesinin de büyük rolü olmuş.

Trakyada tulareminin mevcudiyetinin meydana çıkmasını askeri he-



kimlere medyun bulunuyoruz. Çorlu Askeri Hastanesi bu hususta öncü rolünü oynamıştır. 1945 senesi epidemisini de gene Çorlu Hastanesi ortaya koydu. 1945 senesi Eylülünde ismi geçen hastane tarafından, tularemiden şüpheli serumların serolojik muayenesi için müessesemize gönderilmesi üzerinedir ki bu epideminin mevcudiyetinden haberdar olduk.

Sağlık Bakanlığının emirleri üzerine 1/X. 1945 tarihinde Çorlu Askeri Hastanesine vardığım zaman tularemiden şüpheli 14 hasta buldum. Bu hastalardan ilki 5/6/1945 de ve sonuncusu 7/9/1945 de hastaneye yatırılmış bulunuyordu. Hastalar ya nekahat devresine girmiş veya taburcu edilmiş bulunuyordu. Biz hastaneye varmadan üç hasta taburcu edilmişti. Bizim orada orada bulduğumuz hastalardan okülo-gangliyoner şeklinde glanların da konjunktivitleri tamamiyle şifa bulmuştu. Gerek bu hastaların ve gerekse gangliyoner şeklinde tezahür etmiş hastalarda takayyüh etmiş gangliyonlar ya kendiliğinden açılmış, ya bezil edilmiş veyahut kendiliğinden reşf olmağa başlamıştı.

Serolojik muayeneleri yapılan bu 14 hastanın serumundan ikisi menfi teamül vermiştir. Serolojik teamülde menfi netice veren bu iki hastanın göstermekte oldukları klinik tezahürat da tularemiye benzememekte idi. Şu halde bu 2 vak'a bertaraf edildikte, evvelce taburcu edilen 3 tularemi vak'asıyla, hakiki tularemi vak'ası 15 i buluyordu. Hastaların hepsi Lüleburgaz garnizonuna ait erlerdi. Hastalar «lenf ukdesi dahamesi» kaydiyle hastaneye gönderilmişlerdi. Bu vak'aları ayrı ayrı arz ediyoruz:

### Vak'a 1

Nazif B., Memleketi Çanakkale, doğumu 1339; *gangliyoner*.

Lüleburgaz garnizonunda, atlı birlikten olduğu için beygirle Kaynarca deresine girmiştir. Hastalık evvelâ ısıtma ve boğaz ağrısı ile başlamış ve sonra sol taraf çene altı lenf ukdelerinde şiş başlamış, bir kaç gün kıt'asında yattıktan sonra 5/7/1945 de hastaneye gönderilmiştir.

Sero-aglutinasyon: 1/160 ++ 1/320 —

### Vak'a 2

Dede Y., Memleketi Koçhisar, doğumu 1341; *gangliyoner*.

Lüleburgaz garnizonundan. Kit'ası atsız olduğundan hayvınla teması yok. Kaynarca deresinde yıkandığını söylüyor. Hastaneye gelmeden 21 gün evvel ısıtma ile hastalık başlamış, boğaz ağrısı olmamış. Sol taraf çene altı lenf guddelerinde fazla şişlik olduğundan 7/6/1945 de hastaneye gönderilmiş. Bu hastada hastalık üç ay ısılı devam etmiştir. Hümma da diğer hastalara nazaran fazla yüksek olmuştur.

Sero-aglutinasyon 1/40 - + + + 1/80 —

### Vak'a 3

Nusret T., memleketi Karahisar, doğumu 1340; *gangliyoner*.

Lüleburgaz garnizonundan. Kit'ası atsız olduğundan beygirle alâkası yoktur. Çamaşır yıkamak üzere Kaynarca deresine giderlermiş. Suyu girmediğini bildirmektedir. Altı gün kadar devam eden ısıtma ve boğaz ağrısından sonra sol taraf çene altı lenf guddelerinde şiş başlamış. 15 gün kadar kit'asında yattıktan sonra 29/6/1945 de hastaneye gönderilmiş.

Sero-aglutinasyon 1/160 + 1/320 —

### Vak'a 4

A. Bekir E., memleketi Çankırı, doğumu 1341; *gangliyoner*.

Lüleburgaz garnizonunda atlı kit'ada olduğu için hayvan ile beraber Kaynarca deresinde yıkanmış.

Hastalık ısıtma ile fakat anjinsiz başlamış. İki gün sonra sol taraf çene altı guddelerinde şişme başlamış. 10 gün kadar kit'asında kaldıktan sonra 27/7/1945 de hastaneye gönderilmiş.

Sero-aglutinasyon: 1/40 + 1/80 —

### Vak'a 5

Husrev A., memleketi Balıkesir, doğumu 1341; *gangliyoner*.

Lüleburgaz garnizonunda atlı kıt'aya ait olduğundan hayvaniyle Kaynarca deresine girmiş.

Hastalık ısıtma ile başlamış, 3 gün sonra sol taraf çene altı lenf ukdeleri şişmeğe başlamış, anjin yokmuş. 10 gün kadar kıt'asında yattıktan sonra 27/7/1945 de hastaneye gönderilmiş.

Sero-aglutinasyon: 1/160 + 1/320 —

### Vak'a 6

Ahmet T., memleketi Bayramiç, doğumu 1339; *gangliyoner*.

Lüleburgaz garnizonunda atlı kıt'aya ait olduğundan atıyla beraber Kaynarca deresine girmiş.

Hastalık ısıtma ile fakat anjinsiz başlamış; bir kaç gün sonra sol taraf çene altı lenf ukdeleri şişmiş. 15 gün kıt'asında yattıktan sonra 27/7/1945 de hastaneye gönderilmiş. Hastaneye geldikten 5 gün sonra sağ taraf çene altı ukdelerinde şişmeler de başlamış. 28/8/1945 de her iki taraf ukdeleri bezil edilmiş.

Sero-aglutinasyon: 1/60 + + + + 1/320 —

### Vak'a 7

Servet Z., memleketi Tosya, doğumu 1341; *okülo-gangliyoner*.

Lüleburgaz garnizonunda atlı kıt'aya ait olduğundan atıyla Kaynarca deresine girmiş.

Hastanın evvelâ sağ gözü şişmiş. 3 gün sonra aynı taraf kulak önü ve çene altı lenf ukdelerinde şişme husule gelmekle beraber humma da olduğundan 1/8/1945 de hastaneye gönderilmiş.

Sero-aglutinasyon: 1/20 + + + 1/40 —

### Vak'a 8

İzzet B., memleketi Zonguldak, doğumu 1339; *ganqliyoner*.

Lüleburgaz garnizonunda atlı kıt'ada olduğu için atıyla Kaynarca deresine girmiş.

Hastada ısıtma ile beraber anjin başlamış. 5 gün sonra sol taraf çene altı lenf ukdeleri şişmiş. 1/8/1945 de hastaneye gönderilmiş.

Sero-aglutinasyon: 1/60— 1/320—

### Vak'a 9

Muhittin S., memleketi İstanbul, doğumu 1339; *okülü-ganqliyoner*.

Lüleburgaz garnizonunda atlı kıt'aya ait olup Kaynarca deresine girdiğini söylüyor.

Hastada ısıtma ve sağ gözünde ağrıların zuhurundan iki gün sonra, sağ taraf kulak önü ve çene altı ukdelerinde şişmeler husule gelmesi üzerine 1/8/1945 de hastaneye gönderilmiş.

Sero-aglutinasyon: 1/160++÷ 1/320—

### Vak'a 10

Niyazi E., memleketi Bayramiç, doğumu 1339; *ganqliyoner*.

Lüleburgaz garnizonu atlı kıt'alarından olduğu için hayvaniyle beraber Kaynarca deresine girmiş.

Hasta ısıtma ve sağ kulak ağrısından şikâyet ediyor. Üç gün sonra sağ taraf çene altı lenf ukdelerinde şişmeler başlamış. Bir hafta sonra 10/8/1945 de hastaneye geldiğinde kulak ağrısından şikâyeti varmış. Kulak ağrısı zail olmuş fakat ukdelere bezil yapılmış.

Sero-aglutinasyon: 1/80+ 1/160—

### Vak'a 11

Mahir K., memleketi Daday, doğumu 1340; *gangliyoner*.

Lüleburgaz garnizonu atlı kıt'a erlerindedir. Hayvaniyle Kaynarca deresine girmiş.

Hasta ısıtma hissetmediğini bildiriyor; yalnız sol taraf çene altı ukdelerinde şişik olmuş. 13 gün kadar kıt'asında kaldıktan sonra 28/8/1945 de hastaneye sevk edilmiş. Ukdelerde takayyüh olmamış. Klinikman tularemi olmadığı anlaşılmış, fakat, sera-aglütinasyon tularemi olduğunu meydana koymuştur.

Sero-aglütinasyon: 1/160+ 1/320—

6/XII/1945 de bu hastanın seromu getirilmiş ve yapılan aglütinasyonda 1/160+ 1/320— teamül alınmıştır.

### Vak'a 12

Mehmet M., memleketi Bartın, doğumu 1341; *gangliyoner*.

Lüleburgaz garnizonunda atsız bir kıt'aya ait olduğundan hayvanla teması yokmuş. Çadırılı ordugâhta çamaşır yıkamak için Kaynarca dere-sine gidirmiş.

Hastada, ısıtmasız sağ taraf çene altı lenf ukdeleri şiştiği için revirde 3 gün yatmış ve sonra (tularemi teşhisiyle) 7/9/1945 de hastaneye gönderilmiş. Bu tarihe kadar gönderilen hastalarda «lenf ukdesi dehamesi» kaydı vardı. Kıt'a hekimliğince hastalığın tularemi olduğu Eylülde öğrenildiği anlaşılıyor.

Bu hastada çene altı lenf ukdeleri açılmamış ve kendiliğinden reşf olmuştur.

Sero-aglütinasyon: 1/160+++ 1/320—

Bundan sonraki 3 vak'a, biz Çorlu Askerî Hastanesine varmadan taburcu edilmiş bulunuyordu. Bunlar hakkında arzedilen malûmat, hastaların tabelâlarından çıkarılmıştır.

### Vak'a 13

Halil Ç., memleketi Akhisar, doğumu 1338; *gangliyoner*.

Lüleburgaz garnizonunda atlı bir kıt'aya ait bulunuyor.

Isıtma ile beraber sol kulak önünde şişlikler husule geldiğinden 12 gün kadar kıt'asında yattıktan sonra 8/8/1945 de hastaneye gönderilmiş. Hastada iyileşme husule geldiğinden 26/9/1945 de taburcu edilmiş.

Bu hastanın serumunun tularemi bakımındaki muayenesi Deniz Hastanesi tarafından yapılmış ve 1/60+ aglütinasyon alınmış olduğu kayıtlı idi.

### Vak'a 14

Ahmet A., memleketi Aksaray, doğumu 1338; *gangliyoner*.

Lüleburgaz garnizonu atsız kıt'asındadır.

Ateşi çıkmış ve sol fekkî nahiyede şişme ile ağrı başlamış. 13 gün kıt'asında kaldıktan sonra 31/7/1945 de hastaneye gönderilmiş ve 21/9/1945 de taburcu edilmiş.

Bu hastanın da serumu Deniz Hastanesi tarafından muayene edilmiş ve 1/32 nispetinde aglütinasyon alınmış olduğu kayıtlı idi.

### Vak'a 15

Tahsin D., memleketi Gerede, doğumu 1340; *okülo-gangliyoner*.

Lüleburgaz garnizonu atlı kıt'asına aittir.

Gözde tezahürat başlamadan takriben 10 gün evvel sağ kulağın arkası ağrımış. Göz ağrısıyla beraber kulak önü ve çene altı lenf ükdelelerinde şişme olmuş. 10/8/1945 de hastaneye geldiği zaman; sağ kulak sayvanında dermit, sağ gözde konjonktivit ve aynı taraf kulak önü ve çene altı lenf ükdelelerinde şişlik şarmış. 24/9/1945 de hasta taburcu edilmiş.

Deniz Hastanesince yapılan sero-aglütinasyonda 1/60+ müspet olduğu bildirilmiş.

Yukarıda arzedilen 15 vak'a Lüleburgaz garnizonuna ait erler olup Corlu Askeri Hastanesinde tedavi görmüşlerdir. Bundan sonra arzedilecek olan 3 vak'a Lüleburgazdaki sivil halka aittir. Bu vak'alar hakkında tafsilât almak mümkün olamamıştır. Bunların her üçünde de hastalık gangliyoner şeklinde tezahür etmiştir. Vak'aların ikisi erkek çocuk, üçüncüsü kâhîl bir erkektir. Kâhîl ile çocuklardan birisi kasabalı, ikincil çocuk ise merkez ilçesine bağlı Kayabey köyünden idi.

Yukarıda ayrı ayrı arzettiğimiz erlerden 12 vak'ası gangliyoner tipinde idi. Bunlardan dördünde hastalık bir anjinle başlamıştır. Hattâ birisinde kulak ağrısı da varmış. Üç vak'ada hastalık okülo-gangliyoner şeklinde zuhur etmiştir. Tezahürat evvelâ gözde başlamış, sonra lenf ükçelerinde şişler husule getirmiştir. Gerek asker ve gerekse sivil vak'aların hiç birisinde ülser kaydedilmemiştir. Tifo şekline zaten memleketimizde, bugüne kadar, hiç tesadüf edilmemiştir. Bu şekilde seyir etmekte olan tulareminin, tifo gibi ateşli hastalıklarla karıştırıldığını sanıyoruz.

Tularemilli erlerden onbirinin atlı bir kıt'aya ait olmaları, hastalığın intişarında beygirin bir rol oynaması ihtimalini akla getirmektedir. Atlı kıt'aya ait olmayan 4 er ise üç muhtelif kıt'adan idi. Bunlardan ikisi bir kıt'adan, diğer ikisi de ayrı kıt'alardandı. Bu sonuncuların kışları atlı birliklerin kışlarından ayrı idiyse de çadırli ordugâhta atlı birliklerin kışlarının arkasında bir tepede toplu olarak bir sahada yaşamışlardır.

Lüleburgaz garnizonunu gidip bizzat gözden geçirdiğimizde beygirlerden ziyade suyun rol oynadığına kanaat getirdik. Süvari kışlası Kaynarca deresine yakındır. Bu derenin tularemi intişarındaki rolü, 1937 senesinde Kemâl Hüseyin ve Talât Vasfi tarafından ispat edilmişti. Atlı birlik, hayvanlarını bu derede suladığı gibi, daha derince bir yerinde de hayvanlarını yıkamış. Erler hayvanlarını yıkamak için soyunup bu suya girmekte imişler. Çadırli ordugâhtaki erler de çamaşırlarını gene bu suda yıkamışlar ve bu vesile ile derede de yıkanmışlar. Zaten hasta erlerin hepsi Kaynarca deresine girmiş olduklarını itiraf etmişlerdir. Diğer taraftan erlerin Kaynarca deresine temasları kesildiği anda hastalığın durması da suyun rolü hakkında güzel bir fikir vermiştir.

Yapılan soruşturmada ne erlerin ve ne de sivil hastaların, yabani

kemiriciler veya tavşan gibi ev hayvanlarıyla temas etmemiş olduklarını bildirmişlerdir.

Birleşik Amerika Devletlerinde, Rocky Mountain Laboratory direktörü Dr. Parker bize yazmış olduğu bir mektupta, kendi laboratuvarlarına yakın bir dereeden 16 ay müddetle, fasılasız, her mevsimde, sudan tularemi bakterisini ayırmış olduklarını bildirmektedir. İsmi geçen âlim derenin suyunun devamlı surette enfekte kalmasının sebeplerini izah edemiyor.

Memleketimizde tularemi mikroplarına rezervuar zavifesi gören hayvanlar tespit edilmiş değildir. Bu nokta meçhul kaldıkça bu hususta bir karara varmak güçtür. Lüleburgaz Hükümet veterineri Haydar Topaç, o havalide avlanmış olan yabani tavşanların karaciğer ve dalaklarını gliserin içinde bize göndermek lütfunda bulundu. Bu materiel ile yaptığımız tecrübe hayvanı telkihatı bir netice vermedi. Biz Lüleburgaza vardığımız zaman soğuklar başlamış bulunuyordu. Bundan dolayı kış uykusuna yatan kemirici hayvanlar tedarik edemedik. Bu hususta araştırmalar yapmak üzere Lüleburgaz'da bir laboratuvar kurup en müsait mevsimlerde her türlü haşerat, kemiriciler ve diğer hayvanlar üzerinde araştırmalar yaparak tulareminin rezervuarlarını tayin etmek ve bu rezervuar hayvanların insanların infeksiyonunda bilvasıta veya bilâvasıta oynadıkları rolleri tespit etmek icap etmektedir.

Tulareminin intişarında haşeratin rolü malûmdur. Çadırılı ordugâhta sıvrisinek varmış fakat tahtakurusu yokmuş. Dr. Rauf Özyürek'ten süvari kışlasından tahtakuruları getirterek kobaylara telkih ettiysek de, bir netice alamadık.

Atlı kıt'a erlerinde tulareminin fazlalığı ve bu hastalığın, Kaynarca deresinde hayvanlarla yıkanma neticesi alınmış olduğuna kanaat getirilmesi üzerine, beygirlerin enfekte suya girmesi ve bu sudan içmesi neticesi bunların kanında tularemiye karşı antikorların husule gelip gelmediğini aramayı düşündük. Garnizon veterineri Reşat Akün vasıtasıyla bölük beygirlerinin serumu getirtilerek tularemiye karşı aglütininer arandı. Yirmi altı hayvanın serumunda 1/10 nispetinde dahi, tularemi aglütininerine rastlanmadı. Bu hayvanların barındıkları ahırlardan toplanmış stomokolar gliserin içerisinde getirtilmiştir. Bu sineklerin ezmesiyle yapılan kobay telkihatı menfi netice vermiştir.



Hükümet veterineri, Lüleburgaz havalisinde, asabi âraz gösteren ve sığırlarda yüksek ölüm yapan meçhul bir hastalıktan bahsetmişti. Bu hastalıkla tularemi arasında bir münasebet olup olmadığını aramak maksadiyle veteriner Haydar Topaç'tan, hastalığı geçirmiş olanlardan serum göndermesini rica etmiştik. Bize göndermek lütfunda bulunduğu on adet sığır serumunun serolojik muayenesinde, 1/10 nispetinde tularemiyi aglütine etmediği görüldü. Binaenaleyh, bu hastalığın tularemi ile hiç bir münasebeti olmadığı meydana çıkmıştır.

On bir tularemi vak'ası zuhur etmiş olan süvari bölüğünden, hastalığın zuhur ettiği yaz mevsiminde garnizonda bulunan ve kışa kadar terhis edilmemiş olan erlerden serum istedik. Dr. Rauf Özyürek tarafından gönderilen 30 erin serumu tularemi bakımından muayene edildi. Bu serumlardan birisi tularemi geçirmişlerden olduğu için bertaraf edildi. Tularemi hastalığına yakalanmamış olan 29 serumdan dördü, tularemi bakterisini 1/10 ile 1/80 arasında aglütine etmiştir. Bu erlerden 1/40 aglütinasyon veren Ahmet K., memleketi olan Adapazarında, 1938 de bir ay kadar devam eden ateşli bir hastalık geçirmiş olduğunu bildirmiştir. Tulareminin diğer tezahüratına benzer hiç bir âraz tarif etmemiştir.

Aglütinasyonu yapılan 29 erin serumundan dördü aşağıdaki nispetlerde teamül vermişlerdir:

Abdi Ö.	1/10 + + +
Oruç Y.	1/20 + + +
Ahmet K.	1/40 + + +
Mehmet Ö.	1/80 + + + +

Abdi, Oruç ve Mehmet malariadan başka hiç bir hastalık geçirmemiş olduklarını Dr. Özyürek'e bildirmişlerdir.

Daha evvelki araştırmalarımızda tularemidde inapparant infeksiyonun mevcudiyetini bildirmiştik. Yukarıki erlerde tulareminin klinik ârazı husule gelmediği halde serumlarında antikorların mevcudiyeti, bu gençlerde tularemi infeksiyonunun inapparant olarak seyretmiş olduğuna bir delildir.

## HÜLÂSA

Lüleburgaz garnizonunda 1945 senesi Mayıs ayında başlayıp Eylülde nihayet bulan 15 kişilik ufak bir tularemi epidemisi çıkmıştır. Bunun üzerine kasabada yapılan basit bir soruşturmada, hastalık üç sivilde de tespit edilmiştir.

Garnizonda teşhisi yapılamayan hastalar, Çorlu Askerî Hastanesine gönderilmiştir. Hastaların temadisi üzerine tularemi olduğu anlaşılmıştır. Hastanede yatmış olan 15 hastanın on ikisi gangliyoner ve üçü okülogangliyoner şeklinde tezahürat göstermişlerdir. Sivil olan üç vak'ada hastalık gangliyoner şeklinde tezahür etmiştir. Tulareminin diğer şekillerine tesadüf edilmedi.

Hasta erlerin hepsi Kaynarca deresi ile temasa gelmişlerdir. Aracı hayvanların ve kemircilerin, rolü görülmediğinden, hastalığın zuhurunda suyun rol oynadığına kanaat getirilmiştir.

Vak'aların on biri bir süvari bölüğünde çıkmıştır. Bu bölük erlerinden hastalanmamışlardan 26 erin serumu muayene edildi. Bunlardan 4 erin serumu 1/10 ile 1/80 arasında aglütinasyon vermiştir. Buerler tularemiye yakalanmışlarsa da, infeksiyon bunlarda inapparant seyretmiş olduğundan nazarı dikkati celbetmemiştir. Evvelce böyle iki vak'a daha bildirmiştik.

Hastalığın çıktığı erlerin koğuşundan toplanan tahtakurularında tularemi mikrobu bulunamamıştır.

Hasta erlerin on biri beygirleriyle Kaynarca deresine girmişti. İnsan için infektan olan sudan içen ve içinde yıkanan beygirlerin serumunda aglütininler aranmış ise de bulunamamıştır. Keza, bu beygirlerin ahırlarından toplanan stomoksların kobaylara telkîhi menfi kalmıştır.

Trakyada, yazın, sığırlarda asabi âraz gösteren hastalıktan kurtulmuş 10 sığırın serumunda tularemi aglütininlerine rastlanmadı. Bu hastalıkla tularemi arasında bir münasebet olmadığı görülüyor.

Lüleburgaz havalisinde avlanmış bir kaç tavşanın kebet ve dalaklarıyla yapılan kobay telkîhatı menfi kalmıştır.

Memleketimizde tulareminin hangi hayvanlarda idame edildiği ve ne vasıta ile suların kirlendiği meydana konmamıştır.

BİBLİYOGRAFYA - BIBLIOGRAPHIE

- Ömer Bican, İrfan Tüz ve Mustafa Kurtaran* — Tularömi, 26 Ekim 1936,  
İstanbul (Brochure).
- Kemâl Hüseyin* — Tedavi Seririyatı, No. 1, 1936.
- Talat Yaşlı Öz* — Türk Hıfzıssıhha ve Tecrübi Bilyoloji Mecmuası, cilt 1,  
No. 1, 1938.
- Server Kâmil Tokgöz ve Said Bîdî Golem* — Türk Hıfzıssıhha ve Tecrübi  
Bilyoloji Mecmuası, cilt 1, No. 1938.
- Kemâl Dirik* — Türk Hıfzıssıhha ve Tecrübi Bilyoloji Mecmuası, cilt 2,  
No. 1, 1940.
- Kemâl Hüseyin* — Tedavi Kliniği ve Laboratuvarı, cilt 7, No. 27, 1937.
- Said Bîdî Golem* — Poliklinik, Sene 9, No. 101, S. 144.
-

**UNE NOUVELLE EPIDEMIE DE TULAREMIE: 18 CAS  
à LÜLEBURGAZ (Turquie d'Europe).**

**Par Saïd Billâl Golem**

C'est depuis 1936 que la tularémie est connue en Turquie: nous en devons la découverte aux médecins militaires(1-2). En 1936 cette maladie est encore décelée en Thrace(3) et en Anatolie centrale(4), puis, en 1938, en Anatolie orientale(5). Depuis, elle n'était pas réapparue. Or, vers le mois de mai 1945, un premier cas de tularémie se déclarait chez un soldat de cavalerie appartenant à la garnison de Lüleburgaz. Un après l'autre, les cas de tularémie se succédèrent, jusqu'au 7/9/1945. Onze soldats de l'escadron furent atteints (8 cas ganglionnaires, 3 cas oculo-ganglionnaires). En outre, 4 autres cas furent signalés dans d'autres escadrons motorisés (sans chevaux), tous les quatre de forme ganglionnaire.

Au mois d'octobre, j'ai eu pour mission de rechercher l'origine de cette épidémie. Durant mon enquête à Lüleburgaz, j'ai trouvé 3 cas de tularémie parmi la population civile (chez deux citoyens, et chez un villageois de Kayabey). Dans ces 3 derniers cas également, la maladie avait pris la forme ganglionnaire.

Ni la forme ulcéro-ganglionnaire, ni la forme typhique ne furent constatées. Nous croyons que la forme typhique de la tularémie se confond avec d'autres maladies de mêmes symptômes et reste non diagnostiquée.

Nos recherches tendant à mettre en évidence le rôle des ectoparasites et des rongeurs sont restées vaines. Selon nous, le foyer de la maladie est le petit ruisseau de Kaynarca. Avec l'eau de ce ruisseau, on avait déjà, à plusieurs reprises, infecté des cobayes en 1937 (3-6). Tous les malades étaient entrés en contact avec ce ruisseau. L'interdiction d'en approcher a enrayé l'épidémie parmi les soldats.

Pour nous, la tularémie existe à l'état endémique parmi la population

civile de la région de Lüleburgaz. La maladie gardant une forme bénigne, les malades se présentent rarement au médecin, si bien que les cas restent inconnus. C'est après l'apparition du mal chez les soldats que nous en apprenons l'existence, comme ce fut le cas en 1936; c'est ainsi que se révèle son extension dans le pays. L'enquête faite en 1937 dans toute la Thrace par un des membres de notre Institut, le Dr. Öz (3), a pu établir que la maladie y sévissait déjà depuis longtemps.

Nous avons fait venir les serum des 29 soldats restés indemnes dans l'escadron où s'étaient déclarés les II cas de tularémie. Quatre de ces serum ont agglutiné le Bact. tularense, respectivement à 1/10, 1/20, 1/40 et 1/80. Nous pensons donc que 4 soldats ont fait une infection inapparente de tularémie. Nous avons déjà constaté 2 cas d'infection inapparente au cours de nos recherches (7).

Des punaises prises dans le dortoir des soldats de l'escadron en question ont été triturées et inoculées à des cobayes. Ceux-ci ont résisté à l'inoculation, et aucun anticorps ne s'est formé dans leur serum.

Les onze soldats malades et les quatre qui ont fait une infection inapparente sont entrés avec leurs chevaux dans le ruisseau de Kaynarca. Nous nous sommes demandé si ces chevaux ne s'étaient par infectés au contact de l'eau, infectante pour l'homme. Les essais d'agglutination faits avec le serum de 26 de ces bêtes ont donné des résultats négatifs. Donc, l'abreuvement et le lavage avec une eau infectante pour l'homme ne produisent pas d'infection parmi les chevaux.

De même, les cobayes n'ont pas été infectés par l'inoculation de stomoxes prélevés dans l'écurie de ces chevaux.

Une maladie nerveuse des bovidés sévissant en Thrace pendant la saison chaude, nous avons voulu rechercher s'il y avait une relation entre ce mal et la tularémie. Pour cela, nous avons fait venir le serum de 10 bovins guéris de cette maladie inconnue; aucun n'a agglutiné le Bact. tularense.

Nous avons essayé d'inoculer le foie et la rate de lièvres chassés aux alentours de Lüleburgaz (ces organes nous avaient été envoyés dans de la glycérine par le vétérinaire du district). Cette tentative n'a pas produit de résultats.

---

## TECRÜBE HAYVANLARININ LABORATUARLARDAKİ ÖNEMİ

### VE BU HAYVANLAR ÜZERİNDEKİ ÇALIŞMALARIMIZ

(ERKEN GEBELİK TEŞHİSİNDE SÜRATLİ METOT)

Asistan Dr. Enver KARADENİZ

Bugün laboratuvarlarda, bilhassa bakteri laboratuvarlarında tecrübe için kullanılan otokton tecrübe hayvanları kobay, tavşan, beyaz fare ve sıçanlardır. Kuduz laboratuvarlarının ise koyun, tavşan ve köpeklerdir. Fizyoloji laboratuvarlarının en önemli hayvanı kurbağadır.

Diğer hayvanlarda maymunlar, bilümm ehlî hayvanlar ve kümes hayvanları tecrübe için kullanılmış ve kullanılmaktadır. Fakat bunlar daha ziyade hususî maksatlar için kullanılır. Meselâ danalar çiçek aşısı istihsalinde, atlar serum istihsallerinde, koyun, tavşan kuduz aşısı istihsallerinde kullanılmaktadır. Halbuki kobay, beyaz fare ve sıçanlar ve ehlî tavşanlar bugün âdeta laboratuvarların elzem bir unsuru haline girmişlerdir.

Kobayların ana memleketi Cenubî Amerika'dır. Amerika'nın keşfinden sonra İspanyalılar tarafından Avrupaya getirilmişlerdir. Bu hayvanlar Avrupada ilk zamanları gıdaî maksatlar için üretilmiş ve kullanılmıştır. Sonradan tababet ilerleyip canlı hayvanlar üzerinde tecrübenin lüzumuna kanaat hasıl olduktan sonra tecrübe hayvanı olarak kobaylar da kullanılmağa başlandı. Üretilmesinin kolaylığı ve hastalıklara karşı hassasiyetinin fazlalığı dolayısıyla çok önem kazanmış, gıdaî unsur olmaksızın kurtulup tecrübe kurbanı olarak lâboratuvarlarda yer almıştır.

Beyaz fare ve sıçanlar ise albinismus sıçanlardan mutasyan suretile ve seleksiyone edilerek bugün lâboratuvarlarda kullandığımız hale getirilmişlerdir. Yine seleksiyonla virüslara karşı hassas ve 7-8 gramdan fazla

gelmiyen tarla sıçanları elde edilmiştir. Bunlar son zamanda viruslar üzerinde araştırmaların ilerlemesiyle Amerika'lılar ve Ruslar tarafından laboratuvarlara sokulmuştur. Diğer taraftan gelinciklerin de hastalıklara ve bilhassa viruslara karşı olan hassasiyetten dolayı Amerikalılar tarafından son zamanlarda laboratuvara sokulmuş ve üretilmeye başlanmıştır.

Ehli tavşanlar: bunlar çok eskiden laboratuvarlara girmişlerdir. Bu hayvanlara memleketimizde Ada tavşanı denmektedir. Yabancı cinsleri yoktur, Avrupada ise yabancı cinsleri de bulunmaktadır. Bizdeki yabancı tavşanlarla bu ehli cinsleri birleştirmek suretile melez bir tavşan cinsi meydana getirmek mümkün değildir.

### CANLILAR ÜZERİNDE DENEYLER

Hayvanlar üzerinde tıbbi tetkikat ilk defa Milattan 30 asır evvel Mezopotamyada Sumerlerde başlanmıştır. İlk defa amprık tıp ilmi de bu memlekette doğmuştur. Bunlar bilhassa kuzu uzuvlarının insan uzuvlarına muadil olduğuna inanırlardı ve bu hususta bir Sumer manzumesi de vardır. (Kuzu beşeriyeti temsil eder) ifadesiyle başlar. Sumerler bilhassa karaciğere çok ehemmiyet verirlerdi. Birisi hastalandı mı bir kuzu alınır merasimle ilâhenin önünde kesilerek karaciğeri tetikk edilir. Renk, şekil ve vaziyetinden ilham alarak hastalığını pronostığı hakkında karar verirlerdi. Doktorluk öğrenenlere karaciğerden fal bakmak usulünü göstermek için kilden yapılmış karaciğer heykelleri vardı. Bunlardan biri İngilterede British Muzeum'de hâlen mevcuttur. Bunlar gösteriyor ki ilk teşrihi araştırmalar hayvanlar üzerinde başlamıştır. Bu yoldaki araştırmalara Milâttan evvel 2000 senesinde Anadoluada Etilerde de görüyoruz.

İlmî bir surette tecrübe hayvanları 18 inci asırda laboratuvarlara girmeye başlamışlardır. Fizyolojinin bakteriyolojiye tevafuk etmesi dolayisile tecrübe hayvanları ilk defa fizyoloji laboratuvarlarına girmiştir.

Hayvanların hepsi fizyoloji araştırmalarına yarayabilir. Çünkü hayat ve hastalıklar her yerde aynı hassaların ve aynı âfetlerin neticesi olarak görülürler. Bununla beraber fizyoloğ'un işine en ziyade yarayan hayvanlar kolayca tedarik edilenlerdir. Kedi, köpek, koyun, tavşan, at,

domuz ve kümes hayvanları v.s. gibi. Fakat ilme yaptığı hizmetler nazarı itibare alınırsa kurbağa en başta gelmiye lâyık hayvandır. İlimin bütün noktalarında en büyük ve en çok keşifler yapılmasında kurbağanın işe yaradığı kadar hiç bir hayvan işe yaramamıştır. Bugün de kurbağa olmazsa fizyoloji ilmi yapmanın imkânı yoktur. Kurbağa fizyolojinin eyyubudur. Yani tecrübe yapanlar tarafından en ziyade fena muamele gören hayvan olmakla beraber tecrübe yapanların ilmi şöhretlerine hiç hilâfsız olarak en ziyade iştirak etmiş olan hayvan yine odur.

Diri hayvanlar üzerinde ilk teşrih usulünü kuran Galien'dir. Gerçi daha eskiden canlılar üzerinde tecrübeler yapılmıştır. Milâttan evvel Sumerlerde ve Milâttan sonra 15 inci asrın ortalarında Türk âlimleri bir çok deneyler yapmışlardır.

İlmi görüşlerde eser bakımından Yunan tıbbı ve İslâm skolâstiği hâkim ise de arasına bu zincirleri kıyma çalışan büyük zekâ tiplerimiz de görülmüştür. Fatih devri hekimlerinden Sabuncuoğlu Şerefettin bunlardan birisidir. Bu zat ilimde tecrübenin lüzum ve değerini ilk kavrayanlardan birisi olduğu gibi canlı bir varlık üzerinde ilk biyoloji deneyini yapanlardandır. Mücerretname adlı eserinden aldığımız şu satırlara bakınız:

Tiryak'ı faruk'un havası bu tiryakta mevcuttur demişler. Şerefettin eyüdü Kütüzü Tıbdan envai kütüp celp etmiştir. Nagâh bu tiryakın ter-gibine muttali oldum. Bu tiryakı tecrübe ettim. Her hasiyet kim tiryak'ı faruk'da beyan etmişlerdir. Bu tiryakta buldum amma yılan zehirine mukavemet eder mi deyu tefekkür de kalmıştım. Bir gün gördüm bir yılanı geldi: «—Bir iyi kuvvetli ef'i yılanem vardı» dedi. Ol kişiye eyittim: «— Benim bir tiryakım vardır, var ola ef'i getir ol tiryakı tecrübe edelim» dedim. Ol kişi vardı, ol yılanı getirdi, gördüm bir semnâk ef'idir. Şöyle ki zehiri dişlerinin dibinde eski inci tanesi gibi durur. Ol saat bir horoz hazır edip bir budunu yoldum. Yününü giderdim, ol ef'i ve ol horozu tutuverdim üç kere ısırtdı. Bu tiryaktan bir pare ol horozun boğazından aşağı soktum. Ol horozu bir hücreye bıraktım, bir zamandan sonra geldim, ol horozu tuttum, buduna nazar ettim, gördüm ki horozun ol yılan ısırıldığı budu yeşil yaprak rengine dönmüş. Bu halî görücek bir şüpheye vardım kim tiryakı az vermişim, mukavemet edemedi diye öyle olsa



ol horozu yine hücreye bıraktım, ertesi gün geldim, gördüm horoz banlar ve gezer. Öyle olsa ol horozu tuttum, yılan vurduğu buduna nazar ettim, gördüm ki ol yeşillik gitmiş, ağarmış ama yılanın dişleri yeri kızılca olmuş. Andan sonra bu tiryakin baki tecrübelerinden dahi ettim. Tiryak'ı faruk'un mecmuu faidesini bu terkipte buidum amma yolunca kursu ef'i dizup bir cizü kursu ef'iden dahi katıp terkip ettim.»

Aynı müellif kendi vücudunda tehlikeli tecrübeler yapanlardan biridir:

«Bir vakit de bir yılanı geldi, bir kuvvetli ef'i vardır dedi.» Var ol ef'i getir dedim. Öyle olunca ben bu tiryaktan yemiştim, elinden alıp sol elimin baş parmağından tuttum, ısirttum, andan sonra bu tiryaktan bir şerbet dahi istimal ettim ve ol yılanın ısırıldığı yere dahi bağladım. Ol yılanın avusu ne kendime tesir etti ne de parmağım şişti.»

Bu küçük ölçüde bir tecrübe zihniyeti ifşa eder. Asıl büyük çapta biyoloji tecrübelerini yapan Claude Bernard ondan 400 yıl sonra gelmiştir. Başka bir misal Erzurumlu İbrahim Hakkı'dır. Bu zatın Marifetname adlı eserinden şu cümleleri görelim:

Ve amma hayvanat ile insan arasındaki mutavassıtların esheri maymundur ve bu mutavassıtların vücudunda ki hikmet budur ki her biri kendi mertebesi esfelinden nihayet alâsına vasıl olup meratibi mevcudat ol teselsül birle mürettep olan ve mertebeli insaniyette nihayet bulan,

Bu şüphesiz tekâmül nazariyesinin kendisi değildir. Fakat şunu unutmamalıyız ki onun muasırlarından olan İsveç'li Linne de henüz uzviyetlerin birbirine istihale edebilecekleri fikri yoktur. Bu fikir ilme 50 yıl sonra Goethe ve Lamarck'la girmiştir. İbrahim Hakkı böylece hayli erken bir çağda uzviyet nevelerinin birbirine istihale edebileceğini ilk sezenlerden brisidir.

18 inci asır sonlarına kadar taassup ve ölüye hürmet zihniyeti hâkim olduğundan insanlar üzerinde teşrih ve tecrübeler yapılamamıştır. Yalnız rivayet edildiğine göre İran hükümdarları ölüme mahkûm olanların üzerinde hekimlerin tıbbi faidesi olabilecek diri diri teşrih yapmaları için o mahkûmları hekimlere teslim ederlerdi. Galien'in söylediğine bakılırsa 3 üncü Attale ile Bergama'da Milâttan 130 yıl evvel padişahlık etmekte

olan Filometor ölüme mahkûm olan caniler üzerinde zehir ve panzehirleri tecrübe ederlerdi. Batlamyus'ların rizasile Herofil ve Erasistrat'ın canlılar üzerinde diri diri teşrih yaptıklarını Çelsus zikretmektedir. Onun kanaatına göre milyonlarca masumlara asırlarca faide temin edecek tecrübeler için bir kaç caniyeye işkence yapmak zalimce bir hareket değildir.

Toscana Büyük Dükası Pisa teşrih hocası olan Fallop'a bir canı teslim ederek onu kendisinin istediği gibi öldürmesine veya teşrih yapmasına müsaade vermişti.

Diri hayvanlar üzerinde ilmi bir surette teşrih usulünü kuran Galien ilk tecrübelerini maymunlar ve domuz yavruları üzerinde yapmıştır. Galien murdar iliği muhtelif yerlerinden keserek uzviyetteki değişiklikleri ve nervus recurrent'ı keserek husule gelen değişiklikleri tetkik etmiştir. Bundan sonra hayvanlar üzerinde tecrübe yapanlar Descartes, Graaf, Harvey, Pacquet, Haller v.s. vardır.

Harvey Birinci Charles'in krallık parklarında kendisine teslim ettiği alageyikler üzerinde tecrübeler yaparak kanın uzviyetteki dolaşımını keşfetmiştir.

Descartes fizyolojide tecrübenin lüzumunu ilk defa ortaya atanlardandır.

Nihayet 19 uncu asrın bidayetlerinde Magendie'nin tesiri ile diri üzerinde teşrih âdet hükmüne gelmiş ve tetkik için zaruri bir tarz olarak fizyolojiye ve tubba kat'i surette girmiş ve talebesi Claud Bernard ile tekâmül etmiş, Pasteur ve Robert Koch ile son inkişaf safhasını bulmuştur.

Pasteur kuduz âmilini ve aşısını bulmak için binlerce hayvan üzerinde tecrübeler yapmıştır. Bundan başka aynı zamanda M. Roux ve M. Galtier de aynı mevzu üzerinde çalışıyorlardı. M. Roux şöyle diyordu: Kuduzun alâmetleri takip edildiği vakit insan, virus'un kuduz hayvanın sınırlarında yayıldığını görüyormuş gibi olur. Sincabi kısrın tenbih edilmesinden ileri gelen endişe ve tehevür halinden sonra seste değişiklik, yutmakta güçlükler görülür, demek oluyor ki basala ile oradan çıkan sınırların tutulmak sırası gelmiştir. En sonra da murdar ilk istilâ edilir ve kuduz manzarası felç ile nihayet bulur.

Kuduz virusu sinir merkezine varmadan vücudun başka bir noktasında haftalarca ve aylarca kalabilir. Bazı tefrih devirlerinin uzaması ve bazı kuduz ısırıklarının tehlikesiz kalması böyle izah edilebilir.

1881 de veteriner M. Galtier de yaptığı tecrübeler ile kuduz virusunun köpeğin ancak dil guddeleri ile ağızındaki ve yutakındaki muhati gışada bulunduğunu bildirmiştir.

Pasteur yaptığı tecrübeler ile kuduz virusunun yalnız salyada olmadığını, sinir sisteminde daha fazla bulunduğunu ve asıl yeri sinir merkezi olduğunu bulmuş, ondan sonra virusun asıl yerine konduğu zaman yine kuduzun olacağını ve tefrih devrinin de kısacağını düşünüyordu. Bunun üzerine bir köpeği eterle bayılttı ve dimağına kuduz bir köpeğin murdar ilik emilsyonundan iki damla zerketti (Diri üzerinde teşrih aleyhtarları olanların sesleri çıkmasını diye köpeği narkoz ile bayıldıktan sonra kafatasını delmiştir). 14 gün sonra hayvanda kuduz meydana çıktı: Mütehevvir kuduz hastalığının habercisi olan ulumalar, köpeğin huyunun değişmesi, köpeğin yattığı yeri yırtması ve yutması, korkunç ve zalim bakışlı olan gözlerinin önünden dehşetli düşmanlarının geçtiğini görüyormuş gibi, gittikçe daha ziyade sıklaşan hayaletler, köpek kuduzun mukadder sonu olan felç ile öldü. Demek oluyor ki bu, kuduzu muhakkak bir surette ve kısa bir zamanda vermek için en iyi usuldü.

Pasteur 30 Mayıs 1881 de Tıp Akademisine verdiği bir muhtıradaki «ne kadar kafa delindi ve telkih yapıldı ise o kadar kuduz vak'ası tahakkuk etti ve sür'atle inkişaf etti» demiştir.

Pasteur kuduz virusunu sun'î vasatlarda yetiştiremediği için tavşan beyninde pasajlar yapmayı düşündü. Evvelâ bir kuduz köpek murdar iliklerinden emilsyonunu tavşan dimağına zerketti. 14 gün sonra hayvan kudurdu. Bu sefer onun murdar iliklerini başka bir tavşan dimağına zerketti. Bu şekilde gittikçe tefrih müddetlerinin kısaldığını gördü. İlk hayvanda hastalık 14 gün sonra meydana çıktığı halde 100 hayvan pasajından sonra bu müddet 7 güne hattâ 5 güne kadar indi ve virusun burada fikse olduğunu ve aynı zamanda virülansının arttığını gördü. Bundan başka bu tecrübeyi yüzlerce kobay ve köpekler üzerinde de denedi. Bu buluşlardan sonra Pasteur, kuduzdan ölen bir tavşanın virus fiksli murdar iliklerinden

bir parça çıkararak içinde potas kostik çubukları bulunan isteril bir şişenin içine astı. Ağzını pamukla kapadı ve harareti 23 derece olan bir etüve koydu. İlik kurudukça virus kuvvetini daha ziyade kaybediyordu. Bu şekilde 14 gün sonra büsbütün sönüyordu, tersersiz kalan bu ilik saf su içinde ezilerek köpeklerin derisi altına şırınga ediliyor, ertesi gün bu köpeklere 13 günlük kurutulmuş ilik şırınga ediliyor ve bu suretle birbirini arkasından virus kuvvet derecesi yukarı çıkarılarak 14 gün sonra o sabah henüz kuduzdan ölmüş tavşandan çıkarılan virus şırınga ediliyor. Bu hayvanlar kafesler içinde bir kaç dakika kendilerine arkadaşlık eden kuduz köpeklere ısırtılıyor ve bir kaç tanesinin de dimağına ve kara kan damarlarına canlı viruslu ilik emilşyonları şırınga ediliyordu. Bu aşılı köpekler ile beraber aşısız köpeklere de kontrol olmak üzere aynı şekilde zerkler yapıldı. Kontrollardan beynine telkih yapılanlar 14 gün sonra kuduz felcine tutulmaya başladılar. Bu felçler bilhassa arka bacaklarda büyük bir zafiyet ile belli oluyor. Hayvanlar en küçük darbeden yıkılıyorlar ve tekrar ayak üzerine basmak için büyük bir güçlük çekiyorlar.

Pasteur ilk tecrübesini 19 şahit köpeğe karşı 23 dayanıklı (Aşılı) köpek kullandı. Kontrollarda ısırma neticesi 6 köpekten 3 tanesi kudurmuş, kara kan damarına telkih neticesi olarak 8 köpekten 6 tanesi ve kafa tası delinerek telkih neticesi olarak 5 köpekten 5 i de kudurmuştur. Isırma neticesi tefrih devrinin uzayabileceği nazarı itibare alınırsa kuduranların adedi tabii daha fazla olacaktır. Dayanıklı köpeklerden hiçbiri hastalanmamıştır.

Pasteur bu tecrübelerini yapmadan önce 1877 de şarbon hastalığının tabiatı ve bir yıl sonra da tavuk kolerasının sebebi hakkında tıp ilmine yeni bilgiler katmıştır. Bütün bu tecrübelerini mütevazı şartlar içinde çalışarak yapıyordu. Fransa ona yardım etmek, onun adına yakışacak tarzda bir Enstitü binası yapmak üzere bir milli yardım komisyonu kurdu. Bu komisyon az zamanda hariçten de bir çok yardımlar görerek âdeta milletlerarası bir mahiyet almıştı. Türkiye dahi bu insanlık hareketine vaktinde iştirak etmekte tereddüt etmedi. Türkiye aynı zamanda Pasteur'un işlerine de merak sardırılmıştı. Hem bunları öğrenmek hem de kurulacak Enstitü için ayırdığı parayı teslim etmek üzere ufak bir heyet göndermeyi düşündü. Doktor Zolroz Paşa ve Hüseyin Remzi Bey Paris'e gönde-

rildi. Enstitü binası masrafına yardım olmak üzere 1000 altın ve Pasteur için hazırlanan birinci rütbeden müressa bir kıt'a Mecidi nişanını da beraber götürdüler. Pasteur Enstitüsü 14 Kasım 1888 de açılırken Türkiyenin yardımı şükranla söylenildi. Doktor Zoïroz Paşa, Pasteur Enstitüsünde yeni keşifler hakkında bilgiler aldığı gibi kuduz aşısı hakkında da incelemelerde bulundu. Pasteur'ün kendisi Türkiyeli doktorun yetişmesi için hayli yardımlar etti ve Zoïroz Paşa memleketimize döndüğü vakit Pasteur'ün özel yardımları sayesinde olgun bir halde bulunuyordu. Türkiyeli doktor Paris'ten dönerken Pasteur ona kendi elle kuduzu aşıladığı iki tavşan verdi. Hesapça bu tavşanlar İstanbul'da kuduracaklardı ve öyle oldu. Bu tavşanlar Türkiyeye ilk aşığı verdiler. Türkiyede ilk Kuduz aşısı Kurumu 1889 Ocak ayında İstanbul'da Demirkapıdaki Askerî Tıbbiye Mektebinin Dahiliye Seririyatının bir köşesinde açılmıştı.

Görülüyor ki beşeriyete keşifleri ile en büyük hizmetleri yapan âlimlerin en önemli yardımcıları tecrübe hayvanları oluyor. Pasteur o büyük keşiflerini, R. Koch unutulmaz şöhretini hep bu lâboratuvar hayvanlarına medyundur.

R. Koch verem basilleri hakkındaki o büyük keşfini yapmadan evvel kolera ve şarbonun âmillerini bulmuştu. Gerçi 1839 da Ren civarında doğan Pollender, kanın mikroskopla muayenesinden şarbon basilini hareketsiz cisim olarak görmüştür. Branell bunun şarbon hastalığına mahsus olduğunu söylemiş ve Fransız doktoru Delafond bakteri olduğunu bildirmiştir. Pasteur, şarbon kadavralarının kanında lâmda ve mikroskop altında kültür yaparak basilleri üretti. Nihayet R. Koch 1876 da basilleri sığır gözünün mayiinde saf olarak üretti ve bu saf kültürle hayvanları enfekte ederek bunun şarbon âmili olduğunu kat'i bir surette ispat etti. Kezalik şarbon basilinin sporunu ve spordan basilin teşekkülünü dahi meydana çıkardı.

R. Koch veremden ölen insanların akciğerlerindeki beyaz tüberküllerden alıp hayvanlara enjekte etmek suretile onları hasta etmeye muvafak olmuştu. Bunun üzerine R. Koch veremin âmilini görebilmek için uğraşmaya başladı. Bu hastalıktan ölen insanların akciğerlerindeki tüberküllerden küçük parçalar alır, binlerce lâm üzerine yayar. Onar onar gruplara ayırır, her bir grupu muhtelif usullerle boyatır ve mikroskopta tet-

kik ederdi. Bu şekilde bir kaç yüz grup boyadıktan sonra nihayet basili görmeye muvaffak oldu. Bunun üzerine ikinci bir iş hatırına geldi, basill sun'i vasatlarda üretmek. Bu işi de başarmak için yüzlerce muhtelif vasatlar yapar, fakat bir türlü basilleri üretmeye muvaffak olamaz. En son hatırına hayvan serumu gelir. Bunu hazırlamak için inek kanının serumunu çıkarır, her gün 58 derecede bir saat sterilize eder ve bu şekilde bir hafta devam eder. Sonra 65 derecede ısıtarak katılaştırır. Bu serum Kuagüle'ye verimli bir kobayın çiğirinden aldığı bir tüberkül muhteviye-timi eker. 37 derecelik etüve koyar. R. Koch her gün gelir, vasatı kontrol eder. Hiç bir üreme göremez. Böylece dört hafta her gün kontrol etmek suretile sabreder. Nihayet vasatın sathında minimini koloniler belirmiye başlar. 30 uncu günü bu kolonilerden preparat yaparak boyar ve mikroskopta tetkik eder. Basillerin büyüklükleri uzviyettekinden 30-40 defa daha büyük, şekilleri iğ ve ekserisi S şeklinde olduklarını gördü.

R. Koch verem basilinin kültürünü de yapmaya muvaffak olduktan sonra tek bir şey kalmıştı, o da sun'i vasatta ürettiği basiller ile sağlam hayvanlarda hastalık tevlit edip edemeyeceğini mülahade etmektir. Bunun için evvelâ 6 kobay satın alıp bunlardan 4 ünün karnını miliar tüberkülozlu bir insanın akciğerinden elde edilip 54 gün müddetle ve arka arkaya 5 defa üretilmek suretile elde edilen basil kültürlerinden aşladı, diğer ikisine dokunulmadı, kontrol olarak kaldılar. Aşılmalardan biri 32 gün sonra, diğerleri 35 gün sonra öldüler. Ölen bu kobayların dalağında ve akciğerinde yüksek derecede vereme rastlandı. Aşılmalardan iki hayvanda ise hiç bir verem izi görünmedi. Bu ilk tecrübeden sonra bu şekilde 13 tecrübe daha yaparak hastalığın fare, kirpi, hamster, güvercin, kurbağa gibi henüz vereme tutulduğu görülmemiş hayvanlara da nakletmeyi denedi. Hamsterler ile farelerde, keza kedi ve köpekte muvaffakiyet hasıl oldu.

Bu suretile 1882 de verem basilinin üzerindeki kâbus perdesi R. Koch tarafından yırtılarak atıldı. Verem basilinin keşfini seri adımlarla diğer bazı bakteriyolojik çalışmalar takip etti. R. Koch'un himmetile asistanları Löffler ilk defa difteri basilini bulup kültürünü yaptı, Eberth ilk defa tifo basilini buldu ve Gaffky de kültürünü yaptı.

Kısaca izah ettiğim bir kaç âmilin keşiflerinde, tecrübe hayvanlarının önemleri tebarüz etmektedir. Bu hayvanların lâboratuvarlara sokulmuş olmasa idiler, beşeriyet hâlâ bu hastalıkların kâbus pençesi altında inlemeye mahkûm olacaktı.

Bunlardan başka bir çok hastalıklarda hayvan tecrübelerinin önemli yerleri vardır. Meselâ ruamda *Bacillus Mallei*'nin mikroskobik muayeneler ile her zaman teşhisine muvaffak olunamaz. Zira hastalık mahsulâtında az miktarda basil bulunur. Bu da mikroskopla kolaylıkla görülemez, onun için hayvan tecrübeleri teşhis için çok önemlidir. Şüpheli madde müteaddit erkek kobayın peritonuna şırınga edilirse Straus reaksiyonunun husulü mümkün olduğu gibi hayvandaki cerahattan veyahut ölen hayvanların dalağındaki hubeybattan âmilin kültürü yapılarak hastalık kat'i olarak teşhis edilir. Ruamda hayvan tecrübesi için kediler de kullanılabilir. Kedilerde iki üç gün sonra evvelâ mevzî enfiltrasyonlar, yaralar ve sonra ölümle neticelenen yüksek humma ile müterafik umumî intan husule gelir.

Boğmacada *Bacillus Pertussis*'in teşhisinde hayvan tecrübelerinin oldukça önemi vardır. Tavşan veya kobayların derisi altına öldürülmüş veya canlı boğmaca basilleri şırınga edilirse mevzî olarak şiddetli bir iltihap husule gelir. Periton içine şırınga edilirse, karındaki uzuvlarda hiperemi ve yağ istihalesi ile plevra ve perikartta su toplanması, peteşi'ler, ekimozlar husule gelir. Bütün bu tezahürler damar andotellerinin tegayyürlerinden ileri gelir.

Basillerin damara şırıngasından sonra da tamamen aynı tegayyürler husule gelir. Bu tegayyürler basilin andotoksininin tesiri ile husule gelir. Çünkü basillerin süzölmüş buyyon kültürleri, toksik değildir. Canlı basillerin intratracheal şırıngası veya inhalasyonu ile maymunlarda, yavru köpek ve kedilerde tipik boğmaca öksürüğü husule getirilebilir.

*Vebada* *Bacillus pestis*'in teşhisinde ve virülansının tayininde kobay ve fare tecrübeleri çok önemlidir. Fare, sıçan ve sincaplar spontan olarak vebaya, maymun, tavşan, kobay, kedi, gelincik ve yarasalar tecrübi olarak kolaylıkla enfekte edilebilirler. Teşhis noktasında en mühimmi kobay ve sıçanlardır. Kobaylar virülân bir veba kültürünün en az miktarı ile

dahi, deri altına şırıngadan sonra bir kaç günde ölürlür. İntan mahallinde kanlı bir eksüda bulunur. Buraya mücavir lenf ukdeleri ziyadesile şişerler, dalak çok büyür, bütün sathında beyaz, esmer hübeybat vardır. Lenf ukdelerinde olduğu gibi bu hubeybat içinde fazla miktarda veba basilleri bulunur. Dalağın bu manzarası veremdekine benzediği için bu patalojik teğayyüre psödo tüberküloz denilir. Kobaylarda veba intanı tipik bir septicemî husule getirmektedir. Keza periton içine kültürün en az bir miktarının şırıngası dahi hayvanı muhakkak bir surette öldürür. Periton içinde husule gelen eksuda gayet tipiktir. İplik gibi uzar ve içinde mebzul veba basilleri bulunur. Kobayların veya sıçanların tıraş edilmiş cildine mikrop emilasyonu uvularak da hayvanı enfekte etmek mümkündür. Bu hayvanlar enfekte edilmiş veba suşlarının idantifikasyonunda dahil çok önemlidir. Bilhassa Suptilis ile enfekte olmuş suçlar ancak kobayların peritonuna şırınga ederek ölüm veya bir iki gün sonra öldürülen hayvanın periton mayiinden saf veba basillerini tecrit etmek mümkün olur.

*Soduko* yani sıçan ısırığı hastalığında *Spirillum Morsusmuris*'in teşhisinde en mühim vasıta hayvan tecrübesidir. Hastanın ateşli devrinde 3-5 cc. kan alınıp sıçan veya kobayların peritonu içine şırınga edilir ve vahut hastanın şiş ukdelerinden birine ponksiyon yapılarak alınan mazazi hasılat enjekte edilir. Muhtelif tefrih devirlerinden sonra hayvanın kanında spiriller çoğaldığından kolaylıkla görmek mümkün olur.

*Difteri* de Löffler basilinin bilhassa patojenitesini tayin için hayvan tecrübesi çok önemlidir. Burada da en muvafık hayvan kobaydır. Patojen difteri basillerinden az bir miktarda hayvanın cildi altına şırınga edilirse şırınga mahallinde nezfî bir enfiltrasyon husule gelir. Üç dört gün sonra hayvan ölür. Plevra ve perikard boşluğunda bir eksuda toplanır. Barsak ve mide mukozasında kanama mihrakları görülür. Bilhassa böbrek üstü bezleri şişer ve kızarır. Bu çok karakteristiktir. Bundan başka hayvanın karın cildi içine bir miktar basil şırınga edilirse kokart reaksiyonu husule gelir. Eğer tecrübe hayvanlarına ölüm dozundan daha az basil şırınga edilirse hayvan ölmez fakat ekseriya felçler husule gelir.

*Weil* hastalığında yani *Spirochaeta ictero-haemorrhagia*'nın teşhisinde hayvan tecrübesinin mühim mevkiî vardır. Bu spirochaetler dünyanın



her kıt'asında mevcut olup bir sıçan parazitidir. Parazitler enfekte hayvanın idrar ve gaitasile harice çıkarlar. Bu parazitlere karşı en hassas hayvan kobaydır. Hastalığın ilk günlerinde alınan ve defibrine edilen kandan yarım ilâ 2 cc. kobayın peritonuna veya kalbine şırınga edilirse dördüncü veya beşinci günü hararet, zayıflama, sarılık, cilt ve konjunktivalarda kanamalar görülür. Bu zamanda hayvandan alınacak kanda mebzulen spirochaeta'ları görmek mümkün olur. Hayvanın kanından maada bütün dahili uzuvlarda bilhassa karaciğerde ve idrarda parazitler bol miktarda mevcuttur.

*Variola* yani çiçek hastalığı erken teşhisinde ve buna benzeyen ekzantanli hastalıklarla bilhassa varicella, kızamık ve püstüllü sifilid ile teşhisi tefrikide en mühim vasıta hayvan tecrübesidir. İlk tecrübeyi yapan Paul olmuştur. Paul tavşan korneasını bir lanset ile hafifçe sepetvari çizdikten sonra çiçek püstülünün muhteviyatından sürmüş, 48 saat sonra tavşanın gözünü çıkararak süblimeli alkole koymuş. Enfekte kısmının diğer yerlerden daha evvel bulandığını görmüştür. Diğer püstüllü hastalıkların hiçbirinin muhteviyatı ile bu hâdisenin vukua gelmediğini tecrübe etmiş. Bundan sonra Paul tecrübesi kliniklere en mühim diagnostique diferantiel olarak girmiştir.

Paul tecrübelerini tavşan korneasında yapmış ve bu şekilde taammüm etmiştir. Halbuki biz kobay ve sıçan kornealarında yaptığımız tecrübelerde çok iyi neticeler aldık ve netice olarak şuna kani olduk ki Paul tecrübesi için muhakkak tavşan korneası intihap etmeye lüzum yoktur. Aynı zamanda Paul'ün yaptığı gibi üzerinde tecrübe yapılan hayvanı öldürerek gözlerini çıkarmaya lüzum yoktur. %1 Floresceine mahlûlü damlatılarak makraskopik olarak, gözdeki çizgiler istikametinde teşekkül eden püstülleri görmek gayet kolay ve basittir.

*Tifüs* son senelerde tifüs aşısının keşfinden sonra aşı istihsallerinde *Richetsia*'ların idantifikasyonlarında tecrübe hayvanları bilhassa tavşan ve kobaylar tifüs lâboratuvarlarının en önemli unsurları haline gelmişlerdir. Tifüslü hastaların kanında doğrudan doğruya *Richetsia*'ları görmek mümkün değildir. Fakat tifüslü hastanın hummalı devrinde 4-5 cc. kan alıp kobayın peritonuna enjekte ederek hayvanı enfekte etmek mümkün-

dür. Fakat yine kobayda da tifüs âmilini görmek kabil değildir. Bir iki kobay pasajından sonra bir veya bir kaç yumurta pasajı da yapıldıktan sonra ancak görmek mümkün olur. Bu şekilde tecdit edilen muhtelif suşlarla usulü ile yumurtalardan veya tavşanları aspirasyon suretiyle enfekte ederek akciğerlerinden aşu istihsal edilmektedir. Bundan başka aşının muafiyet derecesini ve zararsızlığını tayin için hayvan tecrübesine muhakkak surette lüzum vardır.

Bu kısa izahatlar ile tecrübe hayvanlarının lâboratuvarlardaki önem derecesi kolayca aydınlatılmış olmaktadır.

### ERKEN GEBELİK TEŞHİSİ ÜZERİNDEKİ TECRÜBELER

*Gonodotropin'lerin Over'ler üzerine olan Hyperemia tesirleri ve gebelikte kullanılan sür'atli lâboratuvar teşhisi:*

Bernard Zondek, Felix Sulman ve Rivka Black'in Flistindeki tetkikleri:

Gebelik hormon test'i aşağıdaki tetkikler üzerine kurulmuştur:

1 — Enfantil kemiricilerde yumurtalıkların gonodotropik reaksiyonları:

a) «Pituitaria anterior reaction I» folükülün kemale gelişi ve vaginal estrusun başlamasını temin eder.

b) «Pituitaria anterior reaction II» yumurtalığın hiperemizasyonunu ve folükül kanamalarının husulüne sebep olur.

c) Pituitaria anterior reacton III» corpora luteanın teşekkülünü temin eder.

2 — Gebe kadın, maymun ve atlarda (diğer memeliler hariç) gonodotropik hormonun fazla miktardaki secesion ve excretion tarzı aynıdır.

Yumurta nidasyonu andometriyumda başlar başlamaz gayet sür'atli olarak fazla miktarda gonodotrop hormon sekresyonu husule gelir ve kandaki hormon titrajı yükselir ve bu hormon sekresyonu gebelik devam ettiği müddetçe bakı kalır. Gonodotrop hormon evvelâ kana ve kandan

da idrara geçer. İşte bu kan ve idrardaki hormon mevcudiyetinden istifade ederek yukarda bahsedilen gebelik test'ini yapıyoruz.

İnsanlarda idrardaki hormon kesafeti kana nazaran daha fazla olduğundan gebelik test'i yaparken daima idrar tercih edilir. Bununla beraber kan ile de yapılabilir.

*Gebelik hormon tatbikatının test'i ve tadilatı:*

Umumiyetle hormon gebelik testi enfantil kemiricilerin yumurtalıklarında husule gelen değişikliklere istinat eder. Gebelikte Hipofiz'in ön fusunda üç türlü hormonal reaksiyon husule gelir ve bu reaksiyonlar iki faktöre tâbidir.

Birinci faktör, folükül hormon stimulation'u olup pituitaria anteriorun birinci reaksiyonu tesmiye edilir. İkinci faktör corpusluteum hormonu olup Pituitaria ant'm ikinci ve üçüncü reaksiyonları ismini alır. Bu reaksiyonların döl örgenleri üzerindeki tesirleri ileride izah edilecektir.

Gebelik teşhisinin inkışafında Pituitaria Ant'm II ve III üncü reaksiyonları daha ziyade rol oynar. Yani yalnız fazla miktarda lutein hormonunun mevcudiyeti gebeliğin kesin alâmetidir.

Kan ve idrarda *folükül hormonlarının çoğalması* yalnız gebelikte değil Polyhormonal amenorrhœa, climax ve tumor'lerde de husule gelebilir. Binaenaleyh gebelik teşhisinde pt. ant. reaksiyon I tatbiki %10 kadar bir hataya sebebiyet verir. Bu da pratikte teşhisi altüst eder.

Pt. ant. reaksiyon I, biraz sonra izah edileceği şekilde şüpheli gebelik hallerindeki teşhisler için ehemmiyetlidir.

Bütün enfantil kemiricilerde chorion gonodotropin reaksiyonu aynı tarzda tezahür etmez. Gonodotropic reaksiyonların overlerde husule getirdiği hemorrhaji'ler kolaylıkla gözle görülebilirler. Gebelik hormon teşhisi için enfantil fındık fareleri intihap edilmiştir. Sebebi ise bu hayvanlarda hemorrhagique lekeler gayet âşıkâr olarak görülmektedir. Orijinal Aschheim - Zondek reaksiyonları bu hayvanlarda şu şekilde yapılır: 1,8-2,4 cc. idrar 6 injection'da yapılır ve 96 saat sonra hayvanlar açılarak tetkik edilir. Binaenaleyh bu şekilde test 4-5 gün almaktadır.

(Aschheim - Zondek reaksiyonlarının tekniği ileride anlatılacaktır).

Bu rötör daha kısa bir metodun araştırılmasına sebebiyet vermiştir.

*Gebelik hormon testinin modification'u:*

Gebelik reaksiyonlarının müddetini kısaltmak için bir çok tecrübeler yapılmıştır. 1930 senesinde Zondek sür'atli test için prespite gonodotropin kullanmıştır. Bunun için idrardaki gonodotropini alkol ile tersip etmiş ve eterle yıkamış, elde edilen bu prespitat su ile dilue edilerek farelere şırınga olunmuştur. Bu suretle fazla miktarda hormon enjekte etmek mümkün olmuştur. Bu tarzda yapılan reaksiyonda neticeyi 50 saat sonra okumak mümkün olmuştur. Bu modifikasyon orijinal Aschheim - Zondek reaksiyon müddetini yarı yarıya kısaltmış bulunuyor. Bu metodu bilâhare Eberson, Silverberg ve Latzka incelemişler, iyi netice aldıkları için bu metodun kullanılmasını tavsiye etmişlerdir. Yalnız bu metodun mahzuru hormon prespitasyonunun fazla zaman alması reaksiyonu komplike bir hale getirmektedir.

Diğer bir âlim Friedman, gebe idrarını, farelere deri altına şırınga edecek yerde tavşanların veritlerine şırınga etmiştir. Bu usule göre 46-48 saat sonra tavşan yumurtalığında husule gelen kan lekelerinin okunması mümkün olmuştur. O halde bu metod dahi Pt. ant. deac. II test'inin temelini teşkil etmektedir. Bu test için tavşanlar dört hafta kadar ayrı kafeslerde saklanarak gebe olup olmamasına dikkat edilir. Aksi halde tea-mül yanlış netice verir.

Friedman reaksiyonu enfantil tavşanlarda da iyi netice vermiştir. Yalnız çok küçük olmaması ve gebelik reaksiyonlarına cevap verecek kadar döl örgenlerinin inkişaf etmiş olması lâzımdır. Bunun için de tavşan yavrularının ağırlığı 800 gramdan aşağı olmamalıdır. Zondek ve arkadaşlarının bu husustaki tecrübelerine nazaran tropik iklimlerde (Filistin gibi) yaşayan tavşanlar fena netice vermektedir. Bu da bilhassa ilkbahar ve yaz mevsimlerinde sıcak rüzgârlar (Sirocco) estiği zaman tavşanların yumurtalıklarında âni hiperemizasyon ve folekül kanamaları husule geliyor. Biz yaptığımız Friedman tecrübelerinde böyle bir reaksiyona rastlamadık. Yalnız Refik Saydam Hıfzıssıhha Müessesesinde bir arkadaşımız geçen yaz yaptığı bir Friedman tecrübesinde reaksiyon gayet bariz şe-

kilde müspet çıkmış ve tavşan da emin bir surette tecrit edilmiş bulunduğu halde hasta gebe çıkmamıştır. Bu hâdise gösteriyor ki bizim memleketimizde de tavşan tecrübelerinde böyle paradoks reaksiyonlara rastlanabiliyor. Onun için Friedman reaksiyonlarında kaydı ihtiyatla hareket etmeli, icap ederse tecrübeyi tekrarlamalı veya başka reaksiyonla kontrol etmek muvafık olur.

*Gebelik teşhisinde chorionic gonodotropinin hyperemique tesirleri:*

Aschheim - Zondek yaptıkları tecrübeler ile enfantil kemiricilerde gebe bir kadının plenta veya pituitaria'nın ön lobunu transplante etmek suretile veyahut idrarını enjekte etmekle overlerde kuvvetli hiperemi ve folüküllerde kanamalar husule geldiğini göstermişlerdir. Bu (Pt. ant. reac. II) dir. Burada aynı zamanda vaginal estrus (Cornification) tevlit eden (Pt. ant. reac. I) ile yumurtalıktan luteinisation'u tevlit eden (Pt. ant. reac. III) de müştereken husule gelir.

Şunu da kaydetmek enteresan olur ki kemirici hayvanların hepsinde gonodotrop hormon reaksiyonları aynı değildir.

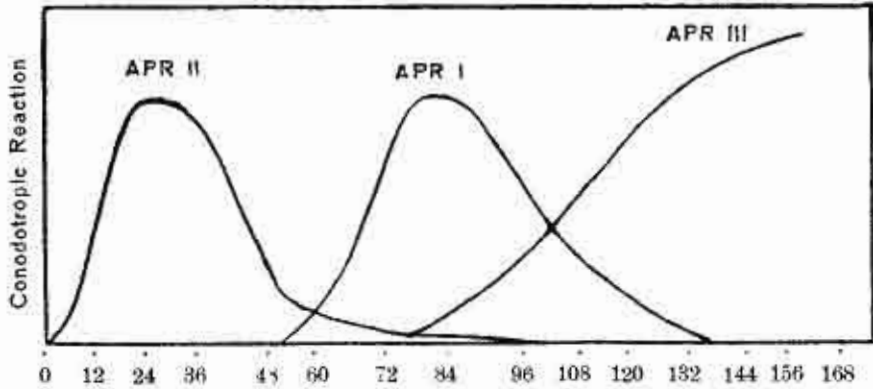
Enfantil beyaz farelerde overler aşağı yukarı hiperemiktir. Bu hiperemia gonodotropik hormon vasıtasile daha fazla barizleşir ve aynı zamanda emorajik noktalar da husule gelir. Enfantil sıçanlarda vaziyet daha başka türdür. Bu beyaz sıçanların yumurtalıkları normalman anemiktir. Gonodotropinler vasıtasile bunların yumurtalıklarında emorajik noktalar yani kan lekeleri nadiren teşekkül eder. Fakat çok zaman geçmeden bütün yumurtalık sathında âzamî bir hiperemi husule gelir. O suretle ki soluk renkte olan uterus ve tüplerden kendisini karakteristik bir surette tefrik ettirir. Enfantil tavşanlarda da yumurtalıklar anemiktir. Fakat sıçanların aksine olarak bunlarda gonodotropinler tesirile yumurtalık sathında umumi hiperemiya değil, daima yer yer kan lekeleri yani hemorajik noktalar husule gelir.

Yukarıda zikredilen üç cins kemiricide müşterek vasıf gonodotropin tahriki ile husule gelen corporalutea'dır (Pt. ant. reac. III). O halde kan lekeleri (Pt. ant. reac. II) gonodotropin reaksiyonu için elzem bir vasıf değildir. Eğer gonodotropin mevcudiyetini tesbit için kan lekelerinin te-

şekilli araniyorsa test için tavşan veya beyaz fare tercih edilmeli, yok endikatör olarak hiperemi reaksiyonu araniyorsa sıçanları intihap etmek daha doğrudur.

*Zaman faktörü:*

Enfantil sıçanlarda gonodotropinler tesiri ile yumurtalıklar üzerindeki gonodotropik reaksiyonlar zamanla ayrı şekilde tezahür eder. (Pt. ant. reac. I. III). Yani gonodotrop hormon tesiri ile yumurtalıkta husule gelen estrus 60-80 inci, saatler arasında ve corpus luteum teşekkülü ise 86-112 nci saatlar arasında husule gelir. Halbuki overlerin hiperemia reaksiyonu 2 saatte hattâ bazan 15 dakika sonra da husule gelmektedir. (Gebe kısraklarda kan gonodotropininin mevcudiyetinden 3-4 saat sonra overlerde hiperemizasyon başlar). O halde sıçanlara gonodotrop hormon zerkesilince yumurtalıklarda ilk görülen reaksiyon hiperemidir. Bu reaksiyon 24 üncü saatta âzami hadde vasil olur. Ondan sonra gittikçe azalmaya başlar ve 46-48 saat sonra büsbütün kaybolur. Aşağıdaki grafikten de anlaşılacağı veçhile sıçanlarda hiperemi reaksiyon için asgarî zaman çok azdır.



— Reaksiyonun zamanla münasebeti —

APR. II Over hiperemiası, APR. I estrus, APR. III corpora lutea teşekkülü

## HYPEREMIA ÜNİTESİ, ESTRUS ÜNİTESİ VE CORPUS LUTEUM ÜNİTELERİ ARASINDAKİ MÜNASEBET

Bir hiperemia ünitesi enfantli kız farelerin yumurtalıklarının altında 24 saat zarfında hiperemi husule getiren gonodotropik hormon miktarıdır.

Bir estrus ünitesi 96 saat sonra vaginada cornification husule getiren gonodotrop hormon miktarıdır ki bu da hiperemia ünitesine müsavidir.

Corpus luteum ünitesi ise 124 saat sonra overlerde corpus luteum husule getiren asgari hormon miktarıdır ki bu hiperemia ünitesinin üç mislidir.

Yalnız bu üniteler muhtelif hayvan hormonları için değişiktir. Meselâ gebe kısırakların kanındaki gonodotropik hormon ile estrus husule getirmek için hiperemi husule getiren miktarın on misli lâzım olduğu halde gebe kadın idrarındaki gonodotropik hormonun hiperemi husule getiren miktarı ile estrusta husule getirilebilir. Yalnız luteinisation için üç misli hormon lâzımdır. Yani gebe kısırağın kanındaki gonodotropik hormon diğerlerine nazaran daha zayıftır.

Sıçanlara kâfi miktarda folükülü tenbih eden hormon veya luteinizasyonu temin eden hormon enjekte etmekle de overlerde hiperemi husule getirilebilir.

İnsanlarda chorion neseinin husule getirdiği hormon daha ziyade luteinizasyon yapan hormondur. Halbuki gebe kısırakların kanı başlıca folükülüzasyonu temin eden hormonu ihtiva eder. Halbuki pituitaria anterior'un ifraz ettiği hormon hem luteinizasyon hem de folükülüzasyonu temin eden hormon ihtiva eder. O halde pütüiterya'ya ait olan gonodotropin zerki ile sıçan yumurtalıklarında, az bir dozajla ve kısa bir zamanda Pt. ant. reac. II'yi husule getirebiliriz. Halbuki daha ziyade folükülü stimüle eden hormon ihtiva eden gebe kısırak kanındaki gonodotropin ile aynı reaksiyonu elde etmek için çok fazla dozajda zerk yapmak icap eder. Bu da hiperemiyi uyandıran luteinizasyon hormonudur. Folükülüzasyonu temin eden hormon ise aktivatör rol oynuyarak tesiri yükseltir.

(Gebe kadınların chorion'u ise daha ziyade luteinizasyonu temin eden hormon ifraz eder.)

Zondek'in fikrine göre, âzamî hiperemiayı husule getiren ve folükül kanamasını tevlit eden, lüteinizasyon ve folükülüzasyon yapan hormonların müşterek tesirleridir.

Yapılan tecrübelerden şu netice elde edilmiştir ki gebelerin idrarındaki gonodotropin ile hiperemiya hormon gebelik testini, lüteinizasyon için lâzım olan hormon miktarının 1/3 ile tecrübe etmek mümkündür. Bu gösteriyor ki hiperemiya hormon gebelik testi, bilhassa gebelik teşhisi için çok hassastır.

### GEBELİK HORMON HİPEREMİA TESTİ'NİN NETİCELERİ

Chorion gonodotrop hormonunun husule getirdiği hiperemiadan istifade ederek gebelik teşhisine yarayacak bir test elde etmek için bir çok âlimler araştırmalar yapmışlardır.

İlk tecrübe 1933 de Reiprich ve 1931-1935 de Zondek tarafından nesredilmiştir. Reiprich infantil sıçanlara 10-14 cc. idrar enjekte ederek 24-30 saat zarfında müspet reaksiyonlar elde etmiştir. Zondek ise bu kadar fazla idrar miktarının yanlış bir netice verebileceği kanaatindedir. Bilhassa folükülü stümüle eden hormonun yüksek olduğu hallerde «Tumor, Menopose».

Hiperemia reaksiyonu gebelik teşhisi olarak 1938 de Walkers, ve Falls, 1940 da Kelso, 1941 de Frank ve Berman, 1942 de the Salmons, Geist, Frank ve Poole, 1943-1944 de Kupperman ve arkadaşları, 1944 de Kaminester tarafından müteaddit değişiklikler ve yenilikler yapmışlar ve nihayet 1944 de Klime, Farris, Salmon, Frank ve sonra 1945 de Filistin'de Zondek ve Felix Sulman tarafından gebelik hormonlarının sıçan overlerinde hiperemia reaksiyonu üzerinde bir çok tecrübeler ve modifikasyonlar yaparak sür'atli metodla gebelik teşhisi diye bir test ortaya atmışlar, yaptıkları tecrübeler ve neticeleri aşağıda lazh edilecektir.

Hakikî bir gebelik teşhisi için tam bir idrar doza; kullanmak lâzımdır. Az veya çok kullanmak tecrübeyi bozar.

Gebe olmayan bir kadının idrarından fazla miktarda enjeksiyon yapılırsa yanlış olarak müspet neticeler alınır. Çünkü fonksiyonel olarak



kadın kanında folükülü stimüle eden yani olgunlaştıran hormon az miktarda daima mevcuttur. Bu gebelikte arttığı için az miktarda bir idrar ile gebelik reaksiyonu elde ediyoruz. Gebe olmıyan kadının fazla idrarını zerkettiğimiz zaman reaksiyon verecek kadar folükülü stimüle eden hormon zerketmiş oluruz. «Fakat bu hiç bir zaman lüteinizasyon husule getiremez.»

Yeni gebe bir kadının idrarının bir litresinde 20.000 sıçan «veya estrus» ünitesi gonodotropin mevcuttur. Luteinizasyon hormon ise litrede 1000-5000 ünedir. Estrus veya sıçan ünitesi hiperemiya ünitesine müsavı olduğuna göre 1 cc. erken gebe kadın idrarında 20 hiperemiya ünitesi mevcuttur. Zondek geçen sene yaptığı yüzlerce tecrübeden sonra enfantil dişi sıçanlarda test için en muvafık idrar dozajı birer saat fasıla ile iki defada 4 cc. zerketmeyi muvafık bulmuştur. Halbuki Amerikan uzmanları bir defaya mahsus olmak üzere 2 cc. zerki kâfi görmüşlerdir. Belki bu test Amerikan sıçanlarında ve ikliminde iyi neticeler veriyor. Bizim memleketimizde hususiyile Ankarada, aşağıda yaptığımız tecrübelerden bahsederken zikredeceğim veçhile Zondek'in fikrine tamamen iştirak ederiz.

Zondek üçyüz muhtelif kadın idrarı ile tecrübe zerkleri yapmış, bu vak'aların 200 tanesinin teşhisi onlar için meçhulmüş. Neticeleri Tablo I de görüldüğü üzere gebelik hormon teşhisini fareler üzerinde yaptıkları tecrübelerle tahkik etmişlerdir. Diğer 100 vak'a Tablo II de görüldüğü üzere kendi hastanelerindeki hastalardan idrar nümuneleri olarak yapmışlardır. Bu hastaların da klinik teşhisleri lâboratuvarca malûm değildi. Nisaiye servisinden muhtelif vak'alardan gönderilir ve gebelik teşhisi istenirmiş. Tablo I ve II de vak'aların etüdleri: Erken gebelik, geç gebelik, düş gebelik, abortion, benign, ve malign tümörler, menopause, polyhormonal rahatsızlıklar, primary ve secondary, amenorrhœa, ateşli enfeksiyonlar ve normal mevzular üzerinde yapılarak elde edilmiş neticelerdir. Burada zikredilen tümörlü hastalar laparatomî ile tümörleri çıkarılarak tahkik edilebilenlerin testleridir.

**TABLO I: 2, 6 ve 24 saatlik hyperemia test'inin 200 gebelik vak'asında Orjinal Aschheim-Zondek reaksiyonu ile mukayesesi**

Vak'a No	2 saatlik test		6 saatlik test		24 saatlik test		Orig. Aschheim-Zondek Gebelik testi		
	Dogru	Yanlis	Dogru	Yanlis	Dogru	Yanlis	Pos.	Neg.	
							A— Pos. B—	A— Pos. B—	A— Neg. B—
80	53	27	75	5	80	0	80	0	0
13	11	2	13	0	13	0	13	0	0
4	1	3	3	1	24	0	4	0	0
4	4	0	4	0	4	0	0	4	0
4	3	1	3	1	4	0	4	0	0
9	9	0	9	0	9	1*	0	9	0
13	13	0	13	0	12	0	0	6	7
10	10	0	10	0	10	0	0	3	7
7	7	0	7	0	7	1**	0	4	3
19	19	0	19	0	18	0	0	13	6
10	10	0	10	0	10	0	0	0	10
27	27	0	27	0	27	0	0	0	27
200	167	55	195	7	198	2	101	59	60

Tablo I de (\*) işaretli gösterilen miyomlu bir vak'ada orijinal Aschheim-Zondek gebelik reaksiyonu 5 faredede menfi idi. Halbuki idrarda prolan A mevcut idi. 24 saatlik hiperemiya gebelik testi'nde kullanılan 3 sıçandan birisinde reaksiyon müspet çıkmıştır. 2 ve 6 saatlik test'te ise menfi idi.

(\*\*) İşaretili bir vak'ada corpus luteum mevcudiyeti devam ediyordu. Hastada mutad hormon gebelik testi' (Original Aschheim-Zondek) menfi çıkıyordu. Halbuki hastanın idrarında 500 M. U. prolan A ve 250 M. U. prolan B. mevcuttu. İdrardaki prolan B miktarı 417 M. U. dan aşan olan vak'alarda Aschheim-Zondek reaksiyonu menfi çıkıyor. Hiperemiya gebelik testi' bu vak'ada 2 ve 6 saatlik test'te menfi, 24 saatlik test'te ise her üç faredede müspet idi.

Tablo I deki 200 vak'anın teşhisleri şunlardır:

Erken gebelik (1-3 aylık)	80	vak'a
Gec gebelik (4-9 aylık)	13	>
Dış gebelik	—	
Lutein hormon (B) müspet	4	>
Folikül stimülating hor. A. Müs.	4	>
Düşük	—	
Lutein hormon (B) müspet	4	>
Folikül stimülating hor. A. Müs.	9	>
Benign tumor	13	>
Malign tumor	10	>
Menopouse	7	>
Polyhormonal bozukluklar	19	>
Tali amenorrhoea (1,4-10 sene)	10	>
Normal şahıslar	27	>
200		>

**TABLO II: Teşhisleri bilinen 100 vak'ada hiperemiyâ gebelik hormon test'inin neticeleri**

DİAGNOSİS	Vak'a No.	2 saatlik test		6 saatlik test		24 saatlik test	
		Doğru	Yanlış	Doğru	Yanlış	Doğru	Yanlış
Erken gebelik (1-3 aylık)	18	12	6	17	1	18	0
Geç gebelik (4-9 aylık)	17	12	5	14	3	17	0
Dış gebelik	2	0	2	1	1	2	0
Ateşli infeksiyon	4	4	0	4	0	4	0
Benign tümör'ler	15	15	0	15	0	15	0
Malign tümör'ler	13	13	0	13	0	12	1*
Menapause	3	3	0	3	0	3	0
Primary amenorrhœa	1	1	0	1	0	1	0
Polyhormonal bozukluklar	12	12	0	12	0	12	0
Normal şahıslar	15	15	0	15	0	15	0
<b>YEKÜN</b>	<b>100</b>	<b>87</b>	<b>13</b>	<b>95</b>	<b>5</b>	<b>99</b>	<b>1</b>

Zondek, hiperemiyâ reaksiyonu en hakiki şekilde gösterecek zaman fasılasını şu şekilde tespit etmiştir. Sıçanlar şiringadan 2, 6, 18, 24 saat sonra öldürülerek overlerin tetkikinin en muvafık şekil olduğunu söylüyor.

Biz de burada yaptığımız tecrübelerde 2, 6 ve 24 üncü saatlarda sıçanların açılmasının en iyi reaksiyon verdiği zamanlar olduğunu tespit ettik. İlk zerkten 18 saat sonra açmayı, gece yarısına rastladığı için tercih etmedik.

Zondek tecrübe yaptığı 300 vak'ada şu neticeleri bulmuştur. (Tablo I ve II):

1— İki saatlik test. — 98 erken gebelik (1-3 aylık) vak'asında 33 tane sinde reaksiyon yanlış menfi netice verdi, 30 tane geç gebelik tecrübesinde (4-9 aylık) yalnız 7 tane yanlış menfi netice vermiştir. Burada 128 gebede 40 tane hatalı netice alınmıştır ki %31,2 kadar bir hata 2 saatlik hiperemiyâ test'inde kendini göstermektedir. Bundan da şu netice çıkar ki 2 saatlik test'te reaksiyon müspet ise kıymeti vardır. Hasta hakikaten gebedir. Reaksiyon menfi ise gebelik hakkında kat'î bir şey söylenemez.

(\*) Bir Pseud. myxoma ovarii vak'asında hiperemiyâ test'i 2 ve 6 saat sonra menfi, 24 saat sonra ise kullanılan 3 sıçandan biri müspet çıkmıştır.

Bu iki saatlik test'te gebe olmıyan kadınların idrarı ile hiç bir zaman müspet reaksiyon alınamaz.

— 6 saatlik test. — 6 saatlik test 2 saatlik test'e nazaran çok daha iyi neticeler vermiştir. 300 tecrübeden yalnız 11 tanesi yanlış netice vermiştir ki hata %3,7 dir. Burada 98 erken gebelik vak'alarındaki tecrübelerde 6 tane hatalı menfi vak'a çıkmıştır. 30 tane geç gebelik vak'alarındaki tecrübelerden 3 tanesi hatalı menfi netice vermiştir. Bu 6 saatlik test'te hepsi 120 vak'a kullanılmış, 9 tane hatalı menfi netice alınmıştır. Burada hata nispeti %7,8 dir.

— 24 saatlik test. — Bu metod çok daha mükemmel ve en emni olanıdır. 24 saatlik metodun yapılan 98 erken gebe ve 30 tane geç gebelik vak'asında test'lerin 128 i de müspet correct netice vermiştir. Bu 24 saatlik metodda reaksiyonun doğruluk nispeti %100 dür. Bundan şu netice anlaşılmaktadır ki hasta normal ve yalnız gebelik şüphe ediliyorsa 24 saatlik metod %100 emindir. Eğer hastada patolojik bir şeyde şüphe ediliyorsa o zaman %100 emin değildir. Zira gebe olmıyan bir çok vak'alar üzerinde yapılan tecrübelerde 3 tane yanlış müspet netice alınmıştır ki bunlardan bir tanesi myom, ikincisi pseudo mixoma ovarii, üçüncüsü ise corpus lutea mevcudiyetinin teannüt ettiği bir vak'a idi. İşte bu gibi patolojik hallerde müspet yanlış neticeler alınabilir. Zondek tecrübe yaptığı 300 vak'ada 3 tane böyle yanlış netice alınmıştır ki %1 hata mevcut demektir.

Klinikal maksatlar için 24 saatlik hassas test'e müracaat etmelidir ve bu test klinik ihtiyacı karşılamıya kâfidir. Nadiren âcil vak'alarda netice aynı günde istenirse iki saatlik ve 6 saatlik test'ler tecrübe edilir.

Şunu da unutmamalıdır ki 2 saatlik veya 6 saatlik test'ler müspet oldukları zaman kıymetlidirler. Menfi oldukları zaman kat'i neticeyi söylemek için 24 saat beklemek icap eder.

*Technic:* Zondek'in tekniği şöyledir: Her vak'ada 3 tane diş sıçanı kullanılır. Yaşları 3-5 haftalık, ağırlıkları 25-35 gramdır. Birer saat ara e ense cilt altına 2X2 cc. idrar zerkeder. Bir sıçanı 6 saat sonra, diğer

ikisini 24 saat sonra açar, iki sıçandan birinin yumurtalığında hiperemiya görürse vak'ayı müspet kabul eder.

Sıçanlar kloroform, eter veya havagazi ile öldürülerek açılır. Yumurtalıklar fazla yağ ile kapatılmış ise itina ile temizlemek lazımdır. Yumurtalıklar güneş ziyasında veya parlak gün ışığında veya kuvvetli elektrik ziyası altında teftiş edilebilir. Teftiş esnasında dalak veya böbrek renkleri ile mukayese etmeyi ihmal etmemelidir. Eğer reaksiyon müspet ise yumurtalıklar, muhitindeki organlardan daha parlak olup çilek rengine çok yakın bir renktedir. Hiperemiya yalnız tek folüküllere münhasır değil, bütün yumurtalık sathına dağılmış olmalıdır. Müşahit operatör buradaki renkleri bariz bir surette tefrik edebilmek kabiliyetini haiz olmalıdır.

#### MOLHYDATİFORME VE CHORİON EPİTHELİOMA

Patalojik hallerde gebelik hormon testleri hususî bir mahiyet kazanmıştır. Molhidatiform'da gonodotropik hormon ifrazı çok fazla yükselir. İdrarda Chorion gonodotrop hormonunun miktarını tayin etmek çok mühimdir. Zira chorion epitelyoma ile molhidatiformun teşhisi tefriksinde hususî bir mahiyet arzeder. Yine bu vasıta ile idrarda gonodotrop hormonu tespit etmekle maligne testis tumorlarının teşhisi mümkün olur. Hattâ bu metoduyla tümörün hangi örgüden menşе aldığını meydana çıkarmak kabil olur.

Zondek iki chorion epitelyoma vak'ası ile bir tane molhidatiform vak'ası üzerinde mutad Aschheim-Zondek reaksiyonu ile hiperemiya gebelik hormon test'ini mukayeseli olarak tecrübe etmişlerdir. Bu tecrübelerde idrar sulandırılarak zerkedilmiştir.

Vak'a I, Molhydatiforme. — Bu vak'anın bir litre idrarında folükülü olgunlaştıran ve vaginal estrusu temin eden (Pt. ant, reac. I) hormon miktarı 1.000.000 fare ünitesi, yumurtalık hiperemizasyonunu, folükül emorajisini, ve lutein teşekkülünü temin eden (Pt. ant. reac. II, III) hormon miktarı 500.000 fare ünitesi, hiperemiya gebelik hormon test'i ile over hiperemizasyonu (Pt. ant, reac. II) 500.000 sıçan ünitesi vardı.

İkinci molhidatiforme vak'asında original Aschheim-Zondek usulü ile yapılan tecrübeye folükülü olgunlaştıran ve vaginal östrüsü temin eden (Pt. ant. reac. I) hormon miktarı litrede 200.000 fare ünitesi, over hiperamizasyonu ve corpus luteum teşekkülünü temin eden (Pt. ant. reac. II, III) hormon miktarı 100.000 fare ünitesi idi. Hiperemiya hormon gebelik test'i ile over hiperamizasyonu (Pt. ant. reac. II) temin eden hormon miktarı litrede 200.000 sıçan ünitesi idi.

Vak'a III: Chorion epithelioma. — Bu vak'anın bir litre idrarında folükülü olgunlaştıran ve vaginal estrüsü temin eden (Pt. ant. reac. I) hormon miktarı 6.000.000 fare ünitesi, yumurtalık hiperamizasyonunu, folükül emorajisini ve lutein teşekkülünü temin eden (Pt. ant. reac. II, III) hormon miktarı 3.000.000 fare ünitesi idi. Hiperemiya gebelik hormon test'i ile yapılan deneyde (Pt. ant. reac. II) 3.000.000 sıçan ünitesi olduğu tespit edildi. Bu vak'ada gonodotropin ifrazı hususile çok yüksektir. Çünkü vak'a multipl metastas idi.

Bu tecrübeler gösteriyor ki hiperemiya hormon gebelik test'i aynı zamanda Molhidatiform ve koryon epitelyomanın teşhisinde de kullanılabilir. Bu vak'aların azlığı dolayısıyla maalesef henüz üç vak'ada bu tecrübe yapılabildi. Şunun üzerinde durmalıyız ki koryon epitalyoma vak'asında müspet hiperemiya hormon gebelik reaksiyonu sadece 0.0003 cc. idrarla elde edilmektedir. Molhidatiform'un teşhisi için folükülü tenbih eden hormon ifrazının artması diyagnostik kıymeti haizdir.

#### HYPEREMİA TEST KÂFİ MİDİR?

Sıçanlarda hiperemiya test'ini gebelik teşhisi için yeter derecede kat'idir. Fakat ârizaya uğramış gebeliklerde (dış gebelik ve ruptür, düşük tehdi ve gözden kaçmış düşüklükler) bu vak'alarda idrardaki koryon gonodotropinin titresi azalır ve lüteinizasyon hormon (Prolan B) bulunmaz. Fakat (Prolan A) folükülü stimüle eden hormon mevcuttur.

Klinisyen folükül stimülasyon hormonunun mevcudiyeti ile plâsenta nescinden bir kısmının kan deveranı ile hâlâ temasta olduğu neticesine varır. Tablo I de A reaksiyonunun müspet olduğu, 4 tane dış gebelik vak'a-

sının mevcut olduğu gösterilmiştir. Bu bize uterus'un yanındaki bir tümör'ün dış gebelik olacağını lhas ettirmiş ve laparatomide fikrimizi teyit etmiştir. Bu çok mühimdir. Zira düşük vak'alarında içerde plâsenta parçasının mevcut olup olmadığını bu suretle tayin edebiliriz. Zondek tetkiki ettiği 13 düşük vak'asından 9 tanesinde prolan A'yı müspet bulmuştur.

Şunu da hatırlamalıdır ki folükül stimülasyon hormonunun mevcudiyeti polihormonal bozukluklardan ve malin tümörlerde ehemmiyetli bir rehberdir. Molhidatiform'da ve koryon epitelyomada yukarda işaret edildiği gibi aynı haller doğrudur. Gebelik tayinine ait bir soru karşısında kaldığımız zaman sıçanda hormon hiperemiya gebelik test'i yapmak kâfi gelir. Eğer ârızaya uğramış bir gebelik şüphesi varsa, meselâ bir kadında gayri muayyen bir sebepten kanamada olduğu gibi, burada mutad hormon gebelik test'i ile teşhis yapılamaz. Zira prolan B mevcut değildir. Bu bilhassa bozulmuş dış gebelikler ile yumuşak miyom kanamalarının teşhisi tefrikisinde kıymetlidir. Şimdiki halde Zondek sıçanda stimulan folükül hormon «A» test'ini inkişaf ettirmektedir. Öyle ki istikbalde, ârızaya uğramış gebelik teşhisi vak'alarında sıçan test'ini alternatif olarak da kullanabileceğimizi ümit ediyoruz. Bu maksatla 6-24 saatlik test için kullanılan 3 sıçana 2 sıçan daha ilâve ediliyor, bunlar dört gün sonra açılıyor. İlâve edilenlerden bir tanesine 2X2 cc. idrar birer saat fasıla ile, diğerine 1X1 cc. birer saat fasıla ile zerkedilir. Bunlar 6-24 saat test'ini kontrole ve folükül stimülasyon hormon ifrazının tayinine yarıyor. (Bu teknik ile elde edilen neticeler şimdilik 80 vak'aya istinat etmektedir. Her iki sıçan luteinizasyon hormon için müspet reaksiyon verirse (Pt. ant. reac. III) hastada gebeliği teyit eder). Bu iki sıçan sadece folükül stimülasyon hormonu için müspet reaksiyon verirse (Vaginal estrus Pt. ant. reac. I) bu takdirde de vazifevî bir bozucu düşünülebilir. (Poli hormonal amenore, klimaks) tümörler ve ârızaya uğramış gebelik (patlamış dış gebelik, düşük tehdidi, gözden kaçmış veya gayri tam düşük).

Büyük doz alan (2X2 cc.) da B müspet ise ve küçük doz alanda A müspettir. Fakat B menfi ise coryon gonodotropinin kesafeti az olduğunu bariz olarak gösterir. Bu ekseriyetle ârızaya uğramış gebelikte ve arasıra da tümörlerde vaki olur. Bu bulgular klinisyeni hastanın yeniden bilhassa muayenesi için ikaz eder.

## ÖZET

1 — Kemiricilerde koryon gonodotrop hormonu iyi bilinen (Pt. ant. reac. I, III) bu reaksiyonlardan en erkeni enfantil sıçanda yumurtalığın hiperemisiidir. Hiperemi, şırıngadan 6 saat sonra gibi çok erken hasıl olur. 24 saat sonra âzamisine varır. 48 saat sonra kaybolur. (Pt. ant. reac. II) nın ilk safhası hiperemidir. İkinci safhası da folükül kanaması (Blood dot) dır.

2 — Yumurtalıkların hiperemisi bütün kemiricilerde aynı şekilde hasıl olmaz, enfantil sıçan bunlar içinde en iyisi olup hiperemiya test için enfantil fare veya tavşan kullanılamaz.

3 — Sıçanda (Pt. ant. reac. II) hiperemik tesiri kabul edilmelele hipofizin ön lobunun gonodotropik hormonu ziyadesile faaldır. Gebe kısarak gonodotropini ise en az faal olanıdır. Gebe idrarındaki koryonik gonodotropinin faaliyeti ise ikisinin ortasındadır. Vaginal estrusu hasıl eden hormon miktarını müsavi miktardaki koryon gonodotrop hormonu hiperemide husule getirebilir. Halbuki luteinizasyonu husule getirmek için 3 misli hormon lâzımdır.

4 — Hiperemi luteinizasyon hormonu tarafından âşikâr olarak kıs-kartılabilir. Folükül stimülasyon hormonu ise destekleyici faktör olarak rol oynar.

5 — Enfantil sıçanda hiperemi hormon gebelik test'i gebeliğine erken teşhisi için kullanılır. Burada zamanın büyük rolü vardır. İki saatlik reaksiyon ileri derecede şayanı itimat değildir. Öyle ki gebelik teşhisi, vak'aların %69 unda doğru konulabilir. Halbuki 6 saatlik reaksiyonda vak'aların %92,02 sinde ve 24 saatlik test'te ise %100 ünde doğru teşhis koymak mümkündür. Bununla beraber arasıra gebe olmıyan hastalarda müspet reaksiyonlar zuhur eder (Tümörler). Bu ise % 1 nispetinde 24 saatlik test'te hataya sebep olur. Zondek tetkik ettiği 300 vak'ada böyle 3 vak'aya rastlamıştır. Erken gebelik teşhisi test'inde 2-6 saatlik reaksiyonlar müspet olduğu takdirde kıymeti vardır. Eğer menfi çıkarsa kat'i kararı vermek için 24 saati beklemek icap eder.



6 — Enfantil sıçanlarda hiperemitya test'i zarara uğramamış gebeliklerde iyidir. Arızaya uğramış gebeliklerde (patlamış dış gebelik, düşük tehdidi, tam olmıyan veya gözden kaçan düşükler, molhidatiform ve koryon epitalyoma) orijinal Aschheim-Zondek reaksiyonu bu zamanda uygun netice vermez.

7 — Hipereml hormon gebelik test'i sıçanlarda pturitaria anterior reaksiyon II'nin görülmesine dayanır ki orijinal Aschheim-Zondek test'indeki karar verici prensiplerden birisidir.

### ORİJİNAL ASCHHEIM - ZONDEK TEST'İ

Gebelik şüphe edilen hastanın sabah idrarı sonda ile alınır (Bu kaide üğıldir. Çünkü fareler idrar enfeksiyonlarına karşı oldukça mukavimdirler). Eğer idrar uzağıa gönderilecek ise temiz bir şişeye konur ve her 25 cc. idrara bir damla trkresol ilâve edilerek çalkalanır. 30 cc. idrar tecrübe için kâfidir. İdrarı zerketmeden evvel reaksiyonuna bakılır, kalevi veya nötral ise acetique acide damlatılarak turnusol kâğıdı ile asit reaksiyon vermesine dikkat edilir. Eğer idrar bulanık ise filtre kâğıdından süzülür veya santrifüje edilir.

Beyaz farelere idrar zerki üç gün devam eder ve bu günler zarfında altı zerk yapılır. Beşinci gün fareler açılır.

#### *Teknik:*

5 tane, üç haftalık, 6-8 gram ağırlığında beyaz fareler alınır. Bunların bazıları zerkler esnasında idrarın toxique tesiri ile ölebilirler. Gebelik alâmeti bazan farelerin bir yumurtalığında müspet diğesinde menfi olabilir. Müspet vak'alarda overler büyük hiperemik ve kan lekeleri veya emorajik noktalar denen kan lekeleri gözükür. Mikroskopik muayenede folüküler büyümüş, içlerinde kanama ve corpus lutea görülür.

Zerkler farelere şu şekilde yapılır. Eğer pazartesi sabahı başlanırsa cuma günü, salı sabahı başlanırsa cumartesi otopsi yapılır.

<i>GÜN</i>	<i>Sabah saat</i>	<i>Öğleden son. saat</i>	<i>Akşam saat</i>
Pazartesi	11—12	—	5
Salı	10	1	5
Çarşamba	10	—	—

*Enjeksiyonlar:*

<i>Fare No.</i>	<i>İdrar miktarı</i>	<i>6 defa</i>
1	0,2 cc.	»
2	0,25 cc.	»
3	0,30 cc.	»
4	0,35 cc.	»
5	0,40 cc.	»

Görülüyor ki mutad gebelik hormon test'i yapılırsa 5 gün beklemek lazımgeliyor. Son harp yıllarında Amerikalılar ve Filistinde Zondek bu zamana kısaltmak için yukarıda zikrettiğimiz bir çok tecrübeler yapmışlar ve bu tecrübelerin bilhassa beyaz sıçanlar ve kurbağalarda iyi neticeler alındığını müşahede etmişlerdir. Bu tecrübelerden ilham alarak Türkiye'de ilk defa Ankara Nümune Hastanesinde Şefim Bakteriyolog Doktor Ali Korur ile beraber seri halinde bir çok tecrübeler yaptık ve bunların neticeleri hakkında ileride izahat vereceğim.

**ERKEN GEBELİN TEŞHİSİNDE SÜR'ATLI METOD**

Bu metotta netice asgari iki saat, azami 24 saatte correct neticeler alınır.

*Tecrübe için:*

1 — 3 tane beyaz sıçan alınır. Bunların ağırlıkları 25-45 gram, yaşları 3-5 haftalık olmalıdır.

Sonda ile alınmış gebelik şüphe edilen hastanın sabah idrarı santrüfüje veya filtre edilerek 2 cc. idrar cilt altına zerkedilir. 2 saat sonra bir

tanesi açılır ve yumurtalıkları tetkik edilir. Eğer vak'a müspet ise yumurtalıklar hiperemik olarak görülür. Menfi vak'alarda overler beyazdır. Eğer birinci sıçan menfi ise 6 saat sonra ikincisi açılır. O da menfi ise 24 saat sonra üçüncüsü açılarak karar verilir. Bu tetkik edilen sıçanlarda bir tanesinin müspet çıkması vak'anın müspet olduğuna delâlet eder. Bu sür'atli metotta Amerikalılar sıçanlara ense cilt altından bir defaya mahsus olmak üzere 2 cc. idrar zerketmeyi, Zondek ise birer saat fasıla ile 2X2 cc. zerki muvafık bulmaktadırlar.

### NÜMUNE HASTANESİNDEKİ TECRÜBELERİMİZ

Vak'a 1: 16/1/1946 da miadında gebe üçüncü çocuğuna hâmile bir kadının idrarı:

5 tane 30 gram ağırlığında ve 25 günlük sıçan alınmıştır. Bir tanesi kontrol kalmış diğerlerine zerk yapılmıştır.

A — Sıçanların 2 tanesine bir defaya mahsus olmak üzere ense cilt altından 2 cc. santrifüje edilmiş, sabah idrarı zerkedilmiştir. (Teamül acide).

B — Diğer 2 tanesine birer saat ara ile 2X2 cc. miktarda idrar zerkedilmiştir. A ve B sıçanlarından birer tane ilk zerkten 2 saat sonra açılmıştır. Aynı zamand kontrol da açılarak mukayese yapılmıştır.

Yapılan makroskobik muayenede A ve B sıçanlarının her ikisinin de overlerinde bariz hiperemi ve hipertrofi görüldü.

6 saat sonra B sıçanlarının ikincisi açıldı. Burada overlerdeki gebelik alâmetleri daha fazla tebarüz etmişti. 24 saat sonra son olarak kalan A sıçanının diğeri açıldı. 6 saatlik B sıçanının yumurtalıklarındaki aynı tahvül görüldü.

Netice: Çift zerk yapılan sıçanlarda 2-6 saat sonra umumiyetle kat'i netice alınabileceği görülmektedir.

Vak'a 2 — Gebe olmıyan bir kadının sabah idrarı alındı ve matlûba muvafık iki sıçana birer saat fasıla ile 2X2 cc. zerkedildi. 2 ve 6 saat sonra açılarak kontrol sıçan ile mukayeseli surette overler tetkik edildiğinde hiçbirinde bir değişiklik müşahede edilmedi.

Vak'a 3 — Burada tecrübede 4 sıçan kullandık. Üçüne zerk yapıldı, biri kontrol olarak kaldı. Bu tecrübeyi Friedman reaksiyonu ile mukayeseli olarak yaptık. Sıçanların hepsine birer saat fasıl ile 2X2 cc. idrar zerkettik. Aynı zamanda 2 kilogram ağırlığında bir tane kız tavşanın kulak veridinden 10 cc. aynı idrardan zerkettik. Sıçanların bir tanesini 6 saat sonra, 2 tanesini 24 saat sonra açtık. Her iki zamanda da açtıklarımızın overlerinin hiperemik ve hipertrofik olduklarını gördük. Vak'a müspet. Halbuki 24 saat sonra tavşanı açtığımızda Friedman reaksiyonunun menfi olduğunu gördük (Makroskobikman). Bunun üzerine ikinci bir tavşan alarak 24 der saat fasıla ile iki defa aynı idrardan 10 nar cc. zerkettik. 48 saat sonra tavşanı açtığımızda Friedman reaksiyonunu şüpheli gördük. Sıçan ve tavşanların overlerini mikroskobik muayene için teşrihi marazî laboratuvarına gönderdik. Aldığımız cevapta tavşan overlerinde hiç bir gebelik alâmeti görülmediği, sıçan overlerinde ise folükül büyümesi görüldüğü, kanama ve corpus lutea görülmediğini, 1 No.lu gebelik mevcut olduğunu bildirdiler.

Bu tecrübeler hastanın âdetlerinin henüz bir hafta geciktiği zamanda yapılmıştır. Sonra hasta takip edildi, bir ay sonra yapılan ikinci mukayeseli tecrübede hem Friedman ve hem de sür'atli metod reaksiyonları müspet çıkmıştır.

Vak'a 4 — Bu tecrübe nisaiyeciler tarafından ihtilâfı bir vak'a üzerinde yapıldı. Bir kısmı gebelik bir kısmı miyom iddia ediyorlardı. Sür'atli metodu yine Friedman reaksiyonu ile mukayeseli olarak yaptık. Burada 3 sıçana zerk yaptık. Bir tane de kontrol olarak kullandık. Sıçanlara birer saat fasıla ile ense cilt altından 2X2 cc. idrar zerkettik. Tavşana ise 24 saat fasıla ile iki defada 10 ar cc. idrar kulak veninden zerkettik. Sıçanları 2 saat, 6 saat ve 24 saat fasıla ile birer tane açtık. Hepsinde de gittikçe fazlalaşan over hiperemizasyonu gördük. Tavşanı ise 48 saat

sonra açtık, onda da gebelik alâmetlerinin müspet olduğunu gördük. Bu tecrübede yalnız bir sıçanın overlerinde hiperemizasyona tesadüf etmedik.

Vak'a 5 — Bu tecrübeyi 3 sıçan üzerinde yaptık. Elimizde daha yaşlı sıçan mevcut olmadığından literatürün yazdığının hilâfına olarak 20 günlük 24-25 gram ağırlığında sıçanlar kullandık. Bunlara bir defaya mahsus olmak üzere ense cilt altından 3 cc. idrar zerkettik. Bu idrarla aynı zamanda bir tavşana Friedman reaksiyonu için 24 saat fasıla ile 10X2 cc. idrar kulak veninden enjekte ettik. 20 saat sonra sıçanları, 48 saat sonra tavşanı açtık. Hiç birinde de gebelik alâmeti göremedik. Hastayı takip ettik, nihayet gebe olmadığı tahakkuk etti.

Vak'a 6 — Bu reaksiyon genç bir kadının idrarı ile yapıldı. Hasta iki aylık gebe olduğunu iddia ediyor. Halbuki nisaiye mütehassısı tarafından muayene edildikte hiç bir gebelik alâmetine tesadüf edilmiyor. Yalnız rahim biraz yumuşakça bulunarak nazarı dikkati celbediyor. Buna rağmen hiç bir hipertrofi mevcut değil, normal hacmini muhafaza ediyor ve diğer gebelik alâmetleri de müşahede edilmiyordu. Nisaiyeci arkadaş, eğer gebelik mevcut ise ancak bir haftalıktır. Bu da klinikman tespit edilemez. Yahut hayvan tecrübeleri ile anlaşılabilir diyor. Bunun üzerine hastanın sabah idrarı alınarak bize gönderiliyor. Bu tecrübeye 35 günlük beş tane dişi sıçan kullandık. Birini kontrol olarak ayırdık, diğerlerine birer saat fasıla ile 2X2 cc. santrüfüje edilmiş ve teamülü acid olan idrardan cilt altına zerkettik. Aynı zamanda bu idrarla 2 kilo ağırlığında kız bir tavşan üzerinde Friedman reaksiyonu da yaptık. Sıçanları 24 saat sonra açtık. Zerk yapılan sıçanların overleri gayet bariz bir şekilde hiperemik ve bilhassa her ikisinde kontrole nazaran tüplerde de şişkinlik ve hiperemi müşahede ettik. Friedman reaksiyonu yaptığımız tavşanı 48 saat sonra açtık. O da sür'atli metod reaksiyonumuzu tamamen teyit etti. Hastayı takip ettik, o da 2 ay sonra reaksiyonlarımızın doğruluğunu ve sıhhatini bariz bir şekilde gösterdi.

Yaptığımız bir çok tecrübeler daha, sür'atli metodun bilhassa 24 saat sonra kat'i netice verdiğini gördük. Mevzuu uzatmamak için diğer vak'aları yazmaktan vazgeçtik. Mukayeseli olarak yaptığımız Friedman tecrü-

telerinin bazıları bizi yanılttığı halde bu yeni metotta hiç bir hataya düşmedik.

Ümit ve temenni ederiz ki şimdiden sonra Türkiyede bütün lâboratuvarlar gebelik hormon teşhislerini tahkik için bu metolla çalışsınlar.

## HÜLÂSA

Erken gebelik teşhisinde sür'atli metod:

Son harp yıllarında her sahada sür'atli hareket ve teşhis vasıtaları keşfedilirken tıp sahasında ve bilhassa lâboratuvar teşhislerinde de sür'atli ve kolay vasıtalar araştırılmaktadır. Bunlar içinde en enteresanlarından biri gebeliği erken ve kat'î olarak teşhis metodudur. Hiç klinik teza-bür görülmeden beş günlük bir gebeliği bile 24 saatte teşhis etmek mümkün olmaktadır. Yumurta ile spermatozoid tüplerde birleşip nidasyon vaki olduktan sonra derhal kanda gonodotrop hormon titraжі yükselmeğe başlar. İlk zamanda bu yükseliş Ptuitaria anterior sellüllerinin provakasyonundan ileri gelir. Bu hücreler fizyolojikman daimî surette kana prolan A ve prolan B yi verirler, fakat bu miktar gayet az olduğundan ancak fizyolojik siklusu temin eder. Prolan A nın çoğalışı over hyperemizasyonunu ve folükülün ifrazını tenbih eder. Prolan B nin çoğalışı vaginal estrusu ve korpusluteum teşekkülünü temin eder.

Nidasyondan sonra teşekkül eden koryon nesci bilhassa prolan B ifraz ederek kanda bu hormon titresini yükseltir ki asıl gebeliğin alâmeti budur. Kanda bu hormonların çoğalması kolaylıkla idrara geçmesini ve daha fazla konsantrasyone olmasını temin eder. İşte idrardaki bu hormon fazlalığından istifade ederek gebelik test'ini daima idrarla yapıyoruz.

Biz gebelik teşhislerimizi beyaz dişi yavru Ratler üzerinde yaptık. Kullandığımız ratların yaşları 3-5 haftalık, ağırlıkları 20-40 gramdı. Gebelik şüphe edilen kadının sabah idrarından bir saat fasıla ile iki defada 2X2 cc. idrar ense cilt altından enjekte ettik. Tecrübelerimizi daima üç hayvanla yaptık. İlk zerkten iki saat sonra birinciyi, 6 saat sonra ikinciyi ve 24 saat sonra üçüncüyü açarak overlerini tetkik ettik. Müspet vak'alarda overlerin sathını mütecanis bir şekilde örten ve çilek manzarası

arzededen bariz bir hiperemizasyon görölüyordu. Menfi vak'alarda ise tamamen anemik bir hal müşahede ediliyor. 50 vak'a üzerinde yaptığımız tecrübelerde ilk zerkten iki saat sonra açtığımız sıçanlar %25, 6 saat sonra açtıklarımız %6 nispetinde hatalı menfi çıktılar. Halbuki 24 saat sonra açtıklarımız %100 doğru müspet çıktılar. Tecrübe ettiğimiz vak'alardan iki tanesi henüz beş günlük âdet gecikmesile gelmişlerdir. Yaptığımız 24 saatlik testde her ikisi de müspet çıkmışlardır. Bütün tecrübelerimizi hastaları takip ederek daima kontrol ediyorduk.

Bu tecrübelerimizin ekserisini Friedman reaksiyonu ile de kontrol ediyorduk. Friedman reaksiyonları bizi bir kaç defa hataya düşürdüğü halde 24 saatlik sıçan test'i hiç bir zaman hataya düşürmemiştir.



## UNE METHODE DE DIAGNOSTIC PRECOCE DE LA GROSSESSE

Par le Dr. Enver KARADENİZ

### (RÉSUMÉ)

Pendant ces dernières années de guerre, on a cherché dans les laboratoires, comme dans tous les domaines scientifiques, les moyens de diagnostic les plus simples, les plus rapides, et les plus sûrs. Un des plus intéressants est celui de la grossesse avant l'apparition des signes cliniques, dès 5 jours après la conception. Ce diagnostic peut être assuré en 24 heures.

Avec la conception, le tissu chorionique commence à se former, et le «Prolan B», alors produit par ce dernier, abonde dans la circulation du sang; en conséquence, la concentration du «Prolan B» dans l'urine augmente considérablement. Le diagnostic de la grossesse se fonde sur la mise en évidence de cette hormone.

Pour cela, nous nous servons de jeunes rattes blanches de 3 à 5 semaines pesant de 20 à 40 grammes. Pour chaque diagnostic, nous prenons 3 souris. L'urine à examiner doit être celle du matin, recueillie stérilement dans un récipient stérilisé.

Avec cette urine, on inocule 3 jeunes rattes à 2 reprises et à 1 heure d'intervalle avec chaque fois 2 cm<sup>3</sup> d'urine, sous la peau du dos. Chaque souris reçoit donc en tout 4 cm<sup>3</sup>. Les rattes inoculées sont tuées et autopsiées respectivement 2, 6, et 24 heures après la première inoculation. Dans les cas positifs, on rencontre à l'autopsie une hyperhémie et une hypertrophie des ovaires, qui présentent l'aspect d'une fraise; tandis que dans les cas négatifs, l'aspect de l'ovaire reste inchangé. Deux des cas positifs étaient ceux de femmes qui s'étaient présentées 5 jours seulement après l'arrêt de leurs règles.



Nos expériences portent sur 50 femmes qui étaient examinées pendant la durée de leur grossesse. Nos résultats ont été contrôlés par la méthode de Friedman.

Dans nos expériences, la discordance était de 25% pour les rattes autopsiées 2 heures après la première injection; pour les rattes autopsiées au bout de 6 heures, elle était de 6%; enfin, pour les rattes autopsiées au bout de 24 heures, on n'a constaté aucune discordance. Cette méthode est donc supérieure à celle de Friedman, puisqu'avec cette dernière nous avons observé quelques cas de défaillance,

---

## ŞARBON TEDAVİSİNDE PENİSİLLİN [\*]

Dr. Vet. Sait Bilâl GÖLEM

Mikrobiyolojiyi kuran büyük dâhi Pasteur, mikroplar arasındaki antagonizmayı görmüş ve bundan 69 sene evvel bu yoldan gidildiği takdirde yeni tedavi ufuklarının zuhur edeceğini bildirmiştir.

Şarbon basilini idrara ekerken âdi mikroplar da karışınca, bu sonuncuların şarbon basilinin üremesine mâni olduğu gibi bu neviden mikropla beraber şırınga edilen şarbon basilinin hayvanlarda hastalık yapmadığı görülmüştür[1]. Pasteur gerek invitro gerekse inviro gördüğü bu hâdiseyi şöyle anlatıyor: «Chez les êtres inferieurs plus encore que chez les grandes espèces animales et végétales la vie empeche la vie[2]... Tous ces faits autorisent peut-être les plus grandes espérances au point de vue thérapeutique».

Pasteur'den 10 sene sonra, Emmerich[3] yılanlık streptokoku ile telkih edilmiş olan tavşanlara şarbon basilli telkih edildiği zaman bu hayvanlarda şarbonun gelişmediğini ve hattâ şarbon telkih edilmiş hayvanlarda hastalığın vasfı ârazi zuhur ettiği anda bile, yılanlık streptokoku zerkerinin hayvanı şarbona kurtardığını görmüştür. Pavlovsky[4], Friedlander ve Prodigiosus basilleriyle aynı neticeye varmıştır.

Bonchard[5] piyosiyantik basillinden 1888 de pyocyonase'ı keşfi üze-

[\*] Bu etüdde müessesemiz mütehassuslarından Dr. Nuzret Fışek'in büyük hissesi vardır. Kendisine teşekkürlü vazife bilirim.

[1] Pasteur et Joubert: Bull. Acad. Med., 2-serie, 1877, VI, P. 781. C. R. Acad. des Sciences, 1877, XLV, P. 101.

[2] G. Ramon, R. Richon et P. Ramon: La Revue d'Immuologie, X, 1944-45, P. 161.

[3] Emmerich: Arch Für Hygiene, 1887, VI, P. 422.

[4] Pavlovsky: Virchow's Arch., 1887. CVIII, P. 494.

[5] Bonchard: C. R. Académie des Sciences, avril 1888, 1889, CVIII, P. 713.

rine, Emmerich ve Loew[6] hayvanda tecrübi olarak husule getirilmiş olan şarbonun, pyocyanase ile tedavi edilebileceğini bildirmişlerdir.

Blagovestchinoky[7] tavşanın gözüne aynı zamanda şarbon basili ile piyosiyamik basilini telkih ediyor ve orada şarbon basilinin üremediğini görüyor. Bununla beraber, mukavemet eden hayvanlarda umumiyetle şarbona karşı muafiyetin zuhura gelmediğini de müşahade ediyor. Bu âlim piyosiyamik'in şarbon basilinin invitro üremesine de mâni olduğunu göstermiştir.

M. Nicolle[8] yüzde 2 peptonlu buyonda 3 gün müddetle 37 derecede üretilmiş Subtilis filtralarının pnömokok, Shiga, Eberth, Ruam, şarbon v.s. bakterilerini az çok eritmekte olduğunu göstermiştir.

Fransada [9] ilk defa olarak Fortineau, pyocyanase'ı şarbon tedavisinde kullanmağa muvaffak olmuştur. Almanyada 1936 da bu madde ticarete sevk edilmiş bulunuyordu.

Lieske[10] ve daha sonra Gratia[11], diğer küflerin ve bu arada Penicillium Glaucum'un filtrasının bir çok mikroplar arasında, şarbon basilini de eritebildiğini gösterdiler.

Much[12] Subtilis-Mesentericus grubunun atibakteriel hassasından klinikte istifadeyi tavsiye etmiştir. Gratia ile Dath[13]ın aktinomyces'ten elde ettikleri ve (aktinomycetine) dedikleri bir madde ile eritilmiş mikroplarla micolysat namı altında aşular hazırlamışlardır. Bu aşuların diğerlerine falkiyeti olduğunu bildirmişlerse de geniş tatbik sahası bulmamıştır.

Flemming[14] de microp erimeleri üzerinde çalışmış bir âlimdir. Bir çok maddelerin mikrop eritme hassasını tetkik etmiş ve gözyaşı, salya v.s.

[6] Emmerich ve Loew: Zetschr. f. Hygiene Infect. Kr., 1889, XXXI, P. 1.

[7] Blagovestchensky: Annales de l'Institut Pasteur, 1890, XI, P. 689.

[8] M. Nicolle: Annales de l'Institut Pasteur, 1907, XXI, P. 613.

[9] Fortineau: Annales de l'Institut Pasteur, 1910, XIX, P. 955.

[10] Lieske: Morphologie und Biologie der Strehlenpilze, Leipzig, 1921.

[11] Gratia et Dath: C. R. de la Soc. de Biol. 1924, XCI, P. 1442, 1925, XCII, P. 461, 1925, XCIII, P. 451.

[12] Much: Med. Klin., 1924, XX, P. 347.

[13] Gratia et Dath: Bull. Roy. Acad. Med. Belge, 1934, XIV, P. 285.

[14] Flemming: Proc. Roy. Soc. (London), B, 1922, XCIII, P. 306.

gibi maddelerin birtakım mikropları eritme hassasına malik olduğunu bildirmiştir.

Görüldüğü üzere, Flemming'in bu sahada çalıştığı esnada, stafilokokların kolonilerinde husule gelen tahavvülleri mütalâa ederken, bir tesadüf eseri, stafilokok ekilmiş bir Petri kutusuna düşen küften dolayı stafilokok kolonilerinde husule gelen bir erime gözünden kaçmamış ve bu işi derinlemeye sevketmiştir[15]. Bu yeşil küfû buyona ekmiş ve elde ettiği filtralarda stafilokokun üremesine mâni maddelerin geçtiğini görmüştür. Elde ettiği bu filtraya, küfün (*Penicillium Notatum*) ismine izafeten (*Penicillin*) adını vermiştir.

Penicillin'in bazı mikropların üremesine mâni olduğu halde diğerlerine tesiri olmadığını gören Flemming, bu hassadan istifade ederek bir çok mikropların tefrikinde kullanmıştır. Meselâ: Pfeiffer veya Bordet - Gengou basillerini diğer teneffüs cihazı mikroplarından tefrik etmek için penicillin'lenmiş Petri kutularına ekmele yapılmıştır[16]. Elde edilmiş olan ham penicillin'in telkih edilmiş kobay ve tavşanlar için zehirli olmadığını görmesi üzerine, enfekte yaralarda pansuman olarak kullanılmasını tavsiye etmiştir[17].

Şüphe yok ki Flemming talihli bir insandır. Petri kutusuna düşen *Penicillium notatum* olacağına başka bir küf olabilirdi. *Penicillium notatum* o kadar sık rastlanan bir küf değildir. *P. notatum*'un ifraz ettiği madde toksik olmadığı için tedavi sahasında yer buldu.

Dubois[18] topraktan ayırdığı *Bacillus brevis* ismindeki bir basilden (*Thyroticine*) adında bir madde ayırmış ve bunun tasfiyesini daha ileri götürerek tyrocidine ve gramicidine isminde iki maddeyi kristal halinde elde etmiştir. Penicillin'e nazaran daha bir çok mikroplara müessir olan bu maddeler, toksik olduklarından yalnız mevzî tatbikatta kullanılabilemişlerdir.

[15] Flemming: Brit. J. Exp. Path., 1929, X, P. 226.

[16] Flemming and Maclean: Brit. J. Exp. Path., 1930, XI, P. 127.

[17] Flemming: Brit. J. Exp. Path., 1932, XXXV, P. 831.

[18] Dubois: J. Exp. Med. 1939, LXX, P. I ve II, Proc. Exp. Med., 1939, CL, P. 311. Dubois and Cattaneo: J. Exp. Med., 1939, LXX, P. 249. Dubois and Hotchkiss: J. Exp. Med., 1941, LXXIII, P. 629.

Waksman ve Woodruff bir actinomycetes'den bir madde ayırmışlar ve bunu (Actynomycine A.) diye isimlendirmişlerdir[19]. Çok mükemmel bir antibiyotik olan bu madde, toksik olduğu için tedavide istifade edilememiştir. Penicillin'in keşfi bir tesadüf eseridir. Fakat diğer antibiotik maddeler ciddi ve sistemli çalışmalar neticesi meydana çıkmıştır. Bu arada bir toprak bakterioloğu olan Selman A. Waksman[20] sabırlı çalışmaları neticesi, Actinomycetes Griseus'den penicillin'e müşabih (Streptomycine) ismini verdiği maddeyi tefrik etti. Kendisinin fizyolojideki bilgis geniş olmadığı için maddenin mütaâasını biyolojistlere bıraktı. Streptomycine; koli, tifo, Brucella (Malta humması ve Bang hastalığı), tulerami v.s. gibi Gram olmyan bakterilere karşı da müessir olduğundan penicillin'e çok faiktir. Apandisit perforeden mütevellit peritonitlerde, idrar yolları enfeksiyonlarında, dizanteri, gıda zehirlenmelerinde, tifo portörlerinde müessir olmuştur.

Streptomycine'in tüp içinde ve tecrübe hayvanlarında tüberküloza karşı da müessir olduğu görülüyor.

Penicilline bir asit ve streptomycine bir baz olduğuna göre bu iki madde birleştirilerek bir tuz yapılması ihtimalinden de bahsedilmektedir.

Streptomycine hayvan hastalıklarında büyük bir istikbale malik olacağına benzliyor. Çünkü Gram usulüyle boyanan ve boyanmyan bir çok mikroplar üzerine müessir olduğu görülüyor. Şarbondan başka bir sürü aneobiyotik mikroplar üzerine tesir ettiği için, yetiştiricinin kâbusu olan genç hayvanların enfeksiyonlarında faydalı rol oynıyacağı muhakkaktır.

Antibiyotikler hakkında yapılan neşriyat çok büyüktür. Başlıcası İngilizce olan bu neşriyattan edinedildiklerimizden mühimlerini cetvel halinde arz etmeyi uygun bulduk:

---

[19] Waksman and Woodruff: Proc. Soc. Exp. Biol., N. Y., 1942, XII, P. 207.

[20] Schatz, Bugle and Waksman: Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1944, LV., P. 66.

ANTİBİYOTİK	KAYNAĞI	MÜELLİFİ	Müessir olan mikropalar
GRAMICIDINE	Bacillus brevis	Dulos 1899	İnsan ziyade gram pozitif
ACTINOMYCETINE	Actinomyces albus	Gralla ve Dath 1924	Gram pozitif, gram negatif
ACTINOMYCINE A ve B	Actinomyces antibioticus	Waksman ve Woodruff 1941	Daha ziyade gram pozitif
PROACTINOMYCINE	Proactinomyces Garthof	Cardney ve Chain 1942	Daha ziyade gram pozitif
STREPTOTHRICINE	Actinomyces Laverdubae	Wakama ve Woodruff 1942	Gram pozitif, gram negatif
GLIOTOXINE	Tribodermis lignorum	Weshoff ve Emerson 1936	Gram pozitif, gram negatif
PENICILLIC ACID	Penicillium puberulum	Abserg ve Thack 1943	Gram pozitif, gram negatif
CLAVIFORMINE	Penicillium claviforme	Oxford, Eastbrook, Smith 1942	Gram pozitif, gram negatif
CITRINE	Penicillium citrinum	Chab, Floy, Jepling 1942	Gram pozitif, gram negatif
FUMIGATINE	Aspergillus fumigatus	Indsrael ve Smith 1941	Daha ziyade gram pozitif
FUMIGACINE	Aspergillus fumigatus	Oxford 1942	Daha ziyade gram pozitif
CLAVICINE	Aspergillus clavatus	Waksman, Horning, Spencer 1934	Daha ziyade gram pozitif
ASPERGILLIC ACID	Aspergillus flavus	Waksman, Horning ve Spencer 1945	Gram pozitif, gram negatif
HELOVIC ACID	Aspergillus fumigatus	White ve Hill 1943	Gram pozitif, gram negatif
TYROTHRICINE	Bacillus brevis	Chain, Florey, Jennings ve Williams 1943	Gram pozitif, gram negatif
GRAMICIDINE S	Bacillus brevis	Dulos 1899	Daha ziyade gram pozitif
TYROCIDINE	Bacillus brevis	Change ve Tarzhnikova 1944	Gram pozitif, gram negatif
PYOCIANASE	Bacillus pylaneus	Dulos 1899	Gram pozitif, gram negatif
NOTATINE	Penicillium notatum	Farrich ve Lobb 1899	Buza gram pozitif, gram negatif
CORYLOPHILINE	Penicillium cyclophorum	Caulohard, Michaelis, Short ve Gal 1942	Gram pozitif ve negatif
PENATINE	Penicillium notatum	Levadski ve arkadaşları 1943	Gram pozitif, gram negatif
FLAVICINE	Aspergillus flavus	Kochelaty 1943	Gram pozitif ve bazen gram negatif
HFLAVOLIC ACID	Aspergillus fumigatus	Bush ve Gath 1943	Gram pozitif
SUBTILINE(21)	Bacillus subtilis	Chain ve Florey 1943	Daha ziyade gram pozitif
		Jansen ve Hirschmann 1944	Gram pozitif

[21] G. Ramon, R. Richar ve P. Ramon, subtilin'in yalnız mikropaları değil bunların toksinlerine de müessir olduğunu gösterdiler[22].

[22] Ramon, Richon et P. Ramon: Revue d'Immunologie, IX, 1944-45, P. 161.

Penicillin prospektüslerinde, bu ilâcın şarbona karşı müessir bir tedavi vasıtası olduğu tekrarlanır. Yün işlerinde çalışan üç kadında zuhura gelen ihtilâtlı cilt şarbonunda yapılan penicillin tatbikatı çok iyi netice vermiştir[23]. İhtilâtsiz cilt şarbonlarında 100.000 ünitelik 2-4 tatbikat kâfidir. Amerikada şarbon nadirmiş ve ölüm nispeti yüzde 13 den fazla bulunmuyormuş. Memleketimizde şarbon hastalığı çok mühimdir. Her sene bu hastalık yüzünden yüzlerce vatandaşımızı zayi ediyoruz. Bu hastalık, ihbarı mecburi hastalıklar arasında bulunuyor; fakat mühim bir kısmının, köylerde hekimlerin gözünden kaçtığı muhakkaktır. Esasen ihbar edilen hep harici şarbonlardır. İç şarbonlar meçhul kalmaktadır.

Hayvan şarbonu ile insan şarbonu arasındaki münasebeti tetkik cihetinden işe yaradığını zannettiğimiz bir cetveli araya sıkıştırmayı muvafık bulduk. Bu cetvelde 1940 senesinden 1944 senesi sonuna kadar 5 sene içinde hayvanlarda zuhura gelen şarbon mihrakı, hayvanda meydana gelen şarbon vak'asıyle insan şarbon vak'alarının vasatısı görülecektir.

---

[23] The Journal of the American Ass. Med. 9 aralık 1944. Amerikan Tıp Bülteni, Tıbbi Haberler Mektubu, 3 Ağustos 1945.

CETVEL, No. II

İLLER	1940-1944 senelerinde zuhura gelen hayvan ve insan şarbon vukuatı vasatları			DİŞİNCE
	Hayvanda şarbon mthrakı	Hayvanda şarbon vak'ası	İnsanda şarbon vak'ası	
A. KARAHİSAR	2	48	14	
AĞRI	2	38	12	
AMASYA	3	41	8	
ANKARA	23	353	48	
ANTALYA	11	241	13	Korkutell
AYDIN	5	54	0.4	
BALIKESİR	23	278	32	
BİLECİK	5	66	4	
BİNGÖL	1	17	1	
BİTLİS	—	—	1	
BOLU	16	202	25	
BURDUR	2	15	1	
BURSA	22	194	60	
ÇANAKKALE	7	94	24	
ÇANKIRI	9	159	19	
ÇORUH	6	153	8	
ÇORUM	3	65	28	
DENİZLİ	17	401	9	Cal
DIYARBAKIR	1	5	2	
EDİRNE	6	60	19	
ELAZIĞ	5	122	4	
ERZİNCAN	2	30	3	
ERZURUM	3	70	9	
ESKİŞEHİR	7	99	12	
G. ANTEP	5	111	1	
GİRESUN	4	41	3	
GÜMÜŞHANE	9	64	12	
HAKKÂRİ	—	—	—	
HATAY	5	65	2	
İCEL	8	577	6	
İSPARTA	2	66	7	
İSTANBUL	16	128	26	



İLLER	1940-1944 senelerinde zuhura gelen hayvan ve insan sarbon vukuatı vasatisi			DÜŞÜNCE
	Hayvanda sarbon miktarı	Hayvanda vak'ası sarbon	İnsanda sarbon vak'ası	
İZMİR	12	76	11	
KARS	9	101	11	
KASTAMONU	11	67	14	
KAYSERİ	2	44	5	
KIRKLARELİ	3	82	18	
KIRSEHIR	4	55	7	
KOCAELİ	25	295	24	
KONYA	7	185	15	
KUTAHYA	5	54	10	
MALATYA	4	87	5	
MANİSA	14	137	12	
MARAS	2	41	2	
MARDİN	—	—	—	
MUĞLA	3	38	2	
MUŞ	3	52	7	
NİĞDE	5	72	2	
ORDU	4	42	1	
RİZE	3	8	10	
SAMSUN	21	99	77	
SEYHAN	5	123	7	
SİİRT	0,2	5	1	
SİNOP	2	20	13	
SİVAS	5	126	11	
TEKİRDAĞ	5	66	5	
TOKAT	4	65	16	
TRABZON	13	65	16	
TUNCELİ	6	298	0,2	
URFA	0,2	4	—	
VAN	0,2	25	3	
YOZGAT	4	78	11	
ZONGULDAK	4	70	9	

Şarbona karşı elimizde çok kuvvetli ve spesifik mücadele vasıtası olarak şarbon serumu vardır. Bazı hekimlerimiz, yabancı kitapların tesiri altında kaldıklarından olacak; serumu lâzım gelince ehemmiyeti vermemeğetedirler. Halbuki şarbon serumu zamanında ve bol kullanılırsa pek vahim vak'aları da kırtarır. Elverişli serum tabikatinde hasis idrarlanması. Yüksek serum dozlarıyla iç organlara yerleşmiş şarbonu da tedavi etmek mümkündür.

El altında şarbon serumu bulunmaması takdirde, veteriner teşkilâtında bulunan şarbon serumunu kullanılmaktan asla çekilmemelidir. Serum bulanık ise ve verit içerisine kapılmak icap ediyorsa, serumu steril kâğıttan süzmek icap eder.

Penicillin üzerinde çalışmalarımız iki kısımdır:

- 1) Şarbonun üç saatte bir penicillin zerkiyle tedavisi tecrübesi;
- 2) Penicilline'li imtisası güç olan lanoline emdirerek günde bir veya iki injeksiyonla şarbonun tedavisi.

1 — Şarbonun her üç saatte bir penicillin zerkiyle tedavisi üzerine tecrübeler.

Tecrübelerimizde kullandığımız penicillinler sodium tuzu olup, memlekete hariçten ithal edilen penicillin gruplarından kontrol için alınan nümuneler idi. Kontrol ve titraji yapıldıktan sonra, geri kalan penicilline mahlûlleriyle tecrübeler yapılmıştır.

Bu tecrübelerimizde kullanılan penicilline mahlûlleri aşağıdaki nümunelerin karışığı idi:

Ünitesi	Şişe adedi	Menşei
200000	1	Parke-Davis, Detroit, Mich.
100000	3	Parke-Davis, Detroit, Mich.
100000	1	Wyeth Incorporation, Philadelphia
100000	1	Heyden Chemical Corp., New York
100000	1	Schenley Laboratories Inc.
200000	1	Elli Lilly and Co., Indianapolis
—	—	1945 de toplanmış muhtelif menşeli penicillin mahlûlleri.

Bu son mahlûllerin karışığının beynelmilel ünitesi tayin edildiğinde, beher cm<sup>3</sup>ünde 1000 ünite mevcut olduğu tespit edildi. Penicilline'in sodium tuzunun tuzlu sudaki mahlûlünde ilk zamanlarda ünite sukutu vâzih ise de sonraları, frigidaire'de saklandığı zaman uzun müddet ünitesinde büyük düşüklükler olmadan muhafaza edildiğini gördük.

Tecrübemiz, 450-500 gramlık 21 kobayda yapılmıştır. Bu kobaylar, 3-4 asgari öldürücü şarbon dozu ile deri altı telkih edilmişlerdir. 6 kobay, şahit olarak, tedavi edilmeden bırakılmış ve diğer 15 kobay ise üç gruba ayrılmıştır. Beşer kobaylık bu üç gruba penicillin tedavisi, şarbon telkihinden 24 saat sonra başlamıştır. Birinci gruptaki kobaylara 24 saatlik ikinci gruptakilere 48 ve üçüncü gruptakilere de 72 saatlik tedavi yapılmıştır. Her defasında deri altı zerkedilen penicillin miktarı 300 ünite olup bu miktar 1 cc.de verilmiştir. Hiç tedavi görmeyen 6 kobaydan 2 si 3 gün, 3 ü 4 gün ve biri de 5 günde ölmüştür. Kalp kanından yapılan ekmelerde de şarbon basilli üremiştir. Bir günlük tedavi gören, yani 300 ünitelik 9 penicillin injeksiyonuna tâbi tutulan 5 kobaydan 2 si 5 gün, birisi 7 gün ve diğer birisi 8 günde ölmüştür. Bir kobay da mukavemet etmiştir. Ölen kobayların kalp kanından yapılan ekmelerde şarbon basilli ürememiştir. İki günlük tedavi gören yani, 300 ünitelik 17 penicillin injeksiyonu alan 5 kobaydan bir tanesi 6 günde öldü ve diğerleri yaşadı. Ölen bu kobayın kalp kanından yapılan ekmete şarbon basilli üredi. Üç günlük tedavi gören, yani 300 ünitelik 25 adet penicillin zerklerine tâbi tutulan 5 kobayın hepsi mukavemet etmiştir. Bu tecrübeyi daha vazıh bir şekle sokmak için aşağıdaki cetvelde topluyoruz:

CETVEL, No. III

Kobay adedi	Telikli edi- len şarbon D. L. M.	Şarbondan 24 saat sonra teikh edilen 300 ünitelik penicillin zerk				Şarbon teikhinden sonra kobaylarda husule gelen ölüm (gün hesabı ile)						Sağ kalan kobay yüzdesi
		24 saat	48 saat	72 saat	zerk yokunu	0 c	1 c	2 c	3 c	4 c	5 c	
5	3-4	9	—	—	9			2-	1-	1-	4	20
5	3-4	8	9	—	17				1-		1	80
5	3-4	8	8	9	25						8	100
6	3-4	—	—	—	—	2+	3+	1+			6	0

Cetvelin tetkikinden görüldüğü üzere şarbon tedavisinde en az üç günlük tedavi yapılması zarureti vardır. Her üç saatte bir tekrarlanan zerklerle yapılan penicillin tedavisinin artık iyi neticeler verdiği herkesçe kabul edilmiş olduğu cihetle, yukardaki çok vazih neticelerden sonra bu tecrübeleri tekrara lüzum görmiyerek, penicillin tedavisinde, herkesçe malûm olan ve sık sık tekrarlanan zerkleri bertaraf ederek başka bir usul üzerinde durmayı daha muvafık bulduk.

2 — Lanoline emdirilmiş penicilline ile şarbona karşı prevantif ve kuratif tedavi tecrübeleri.

Penicilline'in en büyük mahzuru uzviyetten çabuk itrah olunmasıdır. Verit içine damla usulüyle yapılan penicilline, hastayı hareketsiz bıraktığından fazla sıkıcıdır. Üç saatte bir yapılan zerkler ise hem hasta için üzüntülü ve hem de hekim için çok yorucudur. Bundan dolayı, penicilline'i uzviyette daha uzun zaman tutmak için çareler aranmaktadır. Bu arada böbreklerden itrahını tehir için bazı ilaçlar tecrübe edilmektedir. Penicillin'i, imtisasını güçleştiren maddelere karıştırmak suretiyle, uzviyette penicillin seviyesini yüksek tutmak yolları da aranmıştır. Histamine[24], Desoxycorticosterone acetate[25] ve Heparine[26] gibi maddeleri balmumuna karıştırarak, zerketmekle, bunların âni imtisaslarına mâni olunarak uzviyette tesirini arttırmak mümkün olmuştur. Evvelâ penicillin, rafine fıstık, susam, pamuk, hintyağı gibi sıvı yağlara karıştırılarak tavşanlara dahil adale zerkedilmiş ve penicillinin sudaki mahlûlüne nazaran uzviyette daha fazla tutulduğu görülmüştür[27]. Bu hususta Protamine zinc de kullanılmıştır. Yalnız, fıstık yağına karıştırılmış 85000 ünitelik sodium tuzu 4 saatte kaybolduğu halde, 32200 ünitelik calcium tuzu 4 saatte kaybolmamıştır.

Beyazlaştırılmış balmumu rafine fıstık yağında eritilerek muhtelif

[24] Code and Varco: Amer. J. Physiol., August 1942, 137, P. 225.

[25] Code, Gregory, Lewis and Kottke: Amer. J. Physiol., June 1941, 133, P. 240.

[26] Byron and Code: Proc. of Staff Meeting, Mayo Clinic, February 23, 1944, 19, P. 100.

[27] The U. S. Office of War Information, 1944 den alınmıştır.

Rammelkamp: Proc. Soc. Biol. a. Med., 51, 1942, October, P. 95.

Pake and Jones: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med., 54, 1943, P. 189.

nispetlerde yapılan mahlûller, içerisinde toz haline getirilmiş penicillin karıştırılarak dahil adale tavşanlara telkih edildikte, kanda penicillin seviyesinin 6 ilâ 12 saat müddetle kâfi seviyede kaldığı görülmüştür. Beyaz balmumunu havi rafine fıstık yağına karıştırılmış 41500 ilâ 65400 ünite penicilline, 2.0-2.0 cm<sup>3</sup> da insana adale içine yapılan zerkten sonra kanda penicilline'in 6-7 saat seviyesini muhafaza ettiği ve idrarla itrahu ise 20-30 saat devam ettiği görülmüştür. Bu da kanda penicilline'in çok az miktarda mevcut olduğunu, fakat bugünkü vasıtalarla meydana konamacağını gösteriyor.

İnsana telkih edilmiş fıstık yağında eritilmiş balmumuna karıştırılmış penicilline ne mevzîl, ne umumi ve ne de allerjik tezahürat göstermemiştir.

Aynı tecrübeyi biz de tekrarlamak istedik, fakat ne Ankara ne de İstanbul'da, tıbbî, beyazlaştırılmış balmumu bulamadık. Bunun üzerine serum ihzarında kullanmakta olduğumuz lanoline emdirme usulünü kullanmayı düşündük[28]. Bu usulü ilk defa Ramon[29] ve arkadaşları meydana koymuştur. Burada gaye, antijeni lanoline anrobe ederek ânî intisasına mâni olmak suretiyle uzviyeti daimî suretle antijenle temasta bulundurarak kuvvetli antikorlar elde etmektir.

Tecrübelerimizde kullanılan penicilline'ler, evvelâ müessiriyeti kontrol edildiğinden hep tuzlu suda mahlûl halinde idi. Sulandırılmış olmanın diğer faydası da; yapılan mahlûlün ihtiva ettiği penicilline ünitesinin kesin olarak bilinmesindedir. Penicilline, lanoline iyice emdirildikten sonra, şırınga yapılmasını kolaylaştırmak için, zeytin yağı ilâve edilmiştir. Kullanılan lanolin ve zeytin yağı evvelden sterilize edilmiş bulunuyordu; bütün muamele, steril şartlarda yapılmıştır. Mahlûtlar aşağıdaki nispette hazırlandı:

---

[28] S. Kâmil Tokgöz; S. Bîâlî Golem: Hıfzussıhha Müessesesi neşriyatı, 9, 1937, Ankara. S. Bîâlî Golem: Askerî Veteriner Mec., XV, 1938, No. 134, S. 327.

[29] G. Ramon, Lemetayer et Richou; C. R. Soc. Biol., 113, 1934, P. 3027; T. 116, P. 935, 1934.

G. Ramon, Lemetayer et Richou; Revue d'Immunologie, 1, 1935, P. 199; T. 3, P. 202, 1934.

Penicilline	1	hacim
Lanoline	3	>
Zeytin yağı	6	*
Yekün	10	*

Penicillin lanoline karıştırıldığı zaman, 10 misli sulandırılmış olduğundan cm<sup>3</sup> ünde 2000 ünitelik mahlûtlar yapmak için, 20000 ünitelik tuzlu sudaki mahlûlü kullanılmıştır[\*].

Şarbona karşı lanoline emdirilmiş penicillin ile yapılan tecrübeler 3 kısma ayrılabilir: 1) Penicillin zerkinden 1/2 saat sonra şarbon zerki; 2) Bir öldürücü limit doz şarbon şırınga edildikten sonra vazih surette hastalananların tedavisi; 3) Tavşanlara 2 öldürücü doz şarbon telkîhinden 24 saat sonra başlanmak suretiyle, bir, iki, üç gün devam eden ufak dozlarda lanolinli penicilline zerkiyle tedavi tecrübesi.

1) *Lanolinli penicillin telkîh edildikten sonra şarbon telkîhi:*

2 kiloluk 3 tavşana, deri altına 10 cc. lanolin+zeytin yağında 20000 ünite penicillin şırınga edildi. Yarım saat sonra yukardaki 3 tavşanla diğer 3 tavşana ikişer öldürücü doz şırınga telkîh edildi. Penicillin alan tavşanların üçü de yaşadığı halde, şahit tavşanların birisi iki gün ve diğer ikisi üç gün sonra şarbondan öldüler.

CETVEL IV

Tecrübada kullanılan tavşan	Lanolinde penicillin ünite	1/2 saat sonra zerk edilen şarbon D. L. M.	Öten	Yaşayan
3	20000	2	—	3
3	—	2	3	—

[\*] İçine, emdirilecek penicilline'in 2 misli, lanolin alınır ve steril bir havana konur. Üzerine damla damla penicilline konur ve iyice karıştırılarak lanoline emdirilir. Bundan sonra bu mahlûlü şırınga edilir bir hale koymak için steril zeytin yağından, lanolinin 2 misli ilâve edilir. Elde edilen mahlûlün pekincecek bir sübye halini alabilmesi için, zeytin yağı ilâve edilirken iyice karıştırılır.

2) *Şarbonlu hasta tavşanın tedavisi:*

Bu tecrübeye 7 tavşan kullandık. Bu tavşanların, takriben bir öldürücü doz şarbonla deri altı telkih edildikten sonra hasta olmaları beklendi.

Bunlardan iki tavşan, 5 inci günü ölmüş olduklarından tedavileri mümkün olmadı. Beşinci günü hasta olan 3 tavşan tedavi edildi. Şöyle ki: Evvelâ penicillin'in tuzlu sudaki mahlûlünden 1500 ünite deri altına telkih edildi ve bir saat sonra aynı tavşanlara lanolin+zeytin yağında 20000 ünite penicillin verildi. Tedavi deri altı yolundan yapılmıştır.

Tedavi gören tavşanlardan birisi lanolinli penicillin zerkinin müteakip, ve bir diğeri de ertesini günü öldü. İlk ölen tavşanın kanından şarbon üretildiği halde, ikinci tavşanın kalp kanı steril kaldı. Üçüncü tavşan ise kurtuldu. Yukarıdaki 7 tavşandan 2 si hiç hastalanmadığı için tecrübe harici kaldı.

CETVEL V

İlimit D. M. İle telkih edilen tavşanlar	Şarbon telkihinden sonra		Tedavi görülmeyen	Tedavi gören Penicillin		Tedaviden önce ölen	Tedaviden sonra ölen		Kurtulan
	Hastalanmayan	Hastalanan		Tuzlu suda	Lanolinde		Tedavide	Tedaviden sonra	
5	—	5	2+	3	3	2	1+	1-	1
2	2	—	—	—	—	—	—	—	2

— KÜLTÜR NEGATİF; — KÜLTÜR POZİTİF

3) *Şarbonla telkih edildikten 24 saat sonra, lanoline emdirilmiş ufak penicillin dozlarıyla tedavi tecrübeleri:*

Bir tavşana, 1 kat'ı ve 17 tavşana da 2 kat'ı öldürücü doz şarbon, deri altı şırınga edildi. 6 tavşan şahit bırakıldı ve geri kalan 12 tavşan dörderlik 3 gruba ayrıldı:

a) İlk gruptaki 4 tavşana şarbon telkihinden 24 saat sonra lanoline emdirilmiş penicillinden 4000 ünitelik bir tek şırınga yapıldı. Bu tavşanlardan biri şarbon telkihinden 5 gün ve diğeri de 6 gün sonra öldü. Bu son tavşanın kalp kanından yapılmış olan kültür steril kaldı. Diğer iki tavşan mukavemet ettiler.

b) 2 nci gruptaki 4 tavşana, şarbon telkihinden 24 ve 48 saat sonra, 2000 er ünitelik lanoline emdirilmiş birer penicillin tedavisi yapıldı. Bunlardan birisi 2 penicillin telkihinden bir gün sonra, yani şarbon zerkinden 3 gün sonra, Pastorellose'dan öldü. Kültürde şarbon üremedi. İkisi şarbon telkihinden 4 gün sonra öldü. Bunların birisinde coccidiose vardı; fakat her ikisinden de şarbon üretildi. Tavşanlardan bir tanesi de mukavemet etti.

c) Bu son gruptaki 4 tavşana, şarbon telkihinden 24 saat sonra başlamak üzere, 3 gün sıra ile lanoline emdirilmiş 2000 er ünitelik penicillin zerkleri yapıldı.

Tavşanlardan birisi tedavi esnasında - iki günlük tedaviden sonra - coccidiose'dan öldü. Kültürde şarbon üredi. Diğer iki tavşandan birisi, şarbon telkihinden 5 gün ve diğeri 6 gün sonra öldü. Her ikisinden de şarbon üretildi. Bir tavşan da kurtuldu.

Şahit olarak tedavisiz bırakılmış 6 tavşandan ikisi 2 gün, birisi 3, iki tavşan 4, nihayet birisi de 5 gün sonra öldüler. Bunların hepsinden de şarbon basili üretildi.

CETVEL VI

Tavşan adedi	Şarbon D. L. M.	24 saat sonra lanollnll penicillin tedavisi			Şarbon telkihinden sonra ölüm					Kurtulan Tavşan adedi
		1 ci gün	2 ci gün	3 cü gün	2 ci gün	3 cü gün	4 cü gün	5 ci gün	6 ci gün	
4	2	4000	—	—				1+	1-	2
4	2	2000	2000	—		1.*	2+**			1
4	2	2000	2000	2000	1+***			1+	1+	1
1	1						1+			—
5	2				2+	1+	1+	1+		—

+ = Kalp kanında şarbon üremiştir (Kültür pozitif).

— = Kalp kanında şarbon ürememiştir (Kültür negatif)

X = Pastorellose.

XX = Tavşanlardan birisi coccidiose

XXX = Coccidiose.



Netice: 4000 ünitelik bir tek penicillinin tatbikinde tavşanların yarısı; 2000 ünitelik iki günlük tedavide 1 tavşan kurtuldu. İki tavşanda da coccidiose ve pastorellose vardı. Üç günlük ve 2 şer bin ünitelik penicillinli lanolin tatbikinde, bir tavşan kurtuldu, bir tanesi de tedavi esnasında coccidiose'dan ölmüştür. Şahitler 5 gün içinde şarbonndan öldüler.

*Lanoline emdirilmiş penicillin ile Kobayda tecrübeler:*

Birinci tecrübeye 20 kobay alındı. Bu kobaylara 20 ilâ 40 öldürücü doz şarbon şırınga edildi. 5 kobay şahit olarak bırakıldıktan sonra kalan 15 kobay, beşerlik 3 gruba ayrıldı. Ertesi günü, 3 gruba ayrılan kobayların birinci grubuna 2 cc. lanolin+zeytin yağı mahlûtunda 4000 ünite penicillin; ikinci gruba üç gün sıra ile günde 4000 ünite penicillin ve üçüncü gruba ise, sabah ve akşam, aynı tarzda hazırlanmış penicillinden 4000'er ünite şırınga edilerek tedavi tecrübesi yapıldı:

a) 5 kobaya, şarbonla telkih edildikten 24 saat sonra, 2 cc. lanolin+zeytin yağı mahlûtundan 4000 ünite penicillin şırınga edildi. İki kobay şarbon zerkinden 4 gün, bir kobay 7 gün, birisi 8 ve sonuncusu da 11 gün sonra öldüler; hepsinin kalp kanından yapılan ekmelerde şarbon basili üredi.

b) 5 kobaya, şarbon telkihinden 24 saat sonra, 3 gün sıra ile günde bir tane, yukardaki tecrübeye kullanılan lanolinli penicillinden, günde 4000'er ünite telkih edilerek tedavi edildi. Bir kobay şarbon telkihinden 5 gün sonra peritonitten öldü; fakat diğer bakteriler arasında şarbon da üredi. Bir kobay 8 gün sonra kolitten öldü ve kalp kanından yapılan ekmelerde şarbon üremedi. Diğer üç kobay da sıra ile 9, 16 ve 19 gün sonra öldüler. Her üçünün kanında da şarbon üretildi.

c) 5 kobaya şarbon telkihinden 24 saat sonra başlamak üzere 3 gün sıra ile, sabah ve akşam olmak üzere, günde iki defa yukarıdaki tecrübelerde kullanılan lanolin+zeytin yağı mahlûtundan 4000'er ünite (yani günde 8000 ünite) penicillin ile tedavi yapıldı. Bu kobaylardan ikisi, şarbon telkihinin 4 üncü günü öldüler; bunlardan birisinde ric ihtikamı vardı. Her ikisinden yapılan ekmeler steril kaldı. Diğer üç kobay da sıra ile 5 inci, 6 ncı, 9 uncu günü öldüler; her üçünden de şarbon basilli üretildi.

Şahit bırakılan 5 kobaydan ikisi 2 gün ve üçü de 3 günde şarbonndan öldüler.

CETVEL VII

Tecribe	Kobay	Telkih edilen şarbon D. L. M.	24 saat sonra başlıyan lano- linli pënicillin tedavisi						Sarbon telki- hiden sonra ölüm	Gün	Külür
			1 ci gün		2 ci gün		3 cü gün				
			zerk	ünite	zerk	ünite	zerk	ünite			
A	1	20-40	1	4000					4	+	
	2	20-40	1	4000					4	+	
	3	20-40	1	4000					7	+	
	4	20-40	1	4000					8	+	
	5	20-40	1	4000					11	+	
B	1	20-40	1	4000	1	4000	1	4000	5	+	peritonit
	2	20-40	1	4000	1	4000	1	4000	8	-	colite
	3	20-40	1	4000	1	4000	1	4000	9	+	
	4	20-40	1	4000	1	4000	1	4000	16	+	
	5	20-40	1	4000	1	4000	1	4000	19	+	
C	1	20-40	2	8000	2	8000	2	8000	4	-	congestion pumu
	2	20-40	2	8000	2	8000	2	8000	4	-	
	3	20-40	2	8000	2	8000	2	8000	5	+	
	4	20-40	2	8000	2	8000	2	8000	6	+	
	5	20-40	2	8000	2	8000	2	8000	9	+	
Şahit	1	20-40							2	+	
	2	20-40							2	+	
	3	20-40							3	+	
	4	20-40							8	+	
	5	20-40							8	+	

Cetvelde görüldüğü üzere lanolinli penicillin telkihatı 20-40 öldürücü dozlara karşı kurtaramamışsa da ölümü geciktirmiştir.

Kobayların şarbona karşı olan hassasiyetleri malûmdur. Bundan dolayı, sonraki tecrübeler 2 ilâ 4 öldürücü şarbon dozlarıyla yapıldı. Bu tecrübelerimizde kobayların bir kısmı şarbonla telkihten 12 saat, diğer bir kısmı 24 saat sonra lanolinli penicillin telkihatına tâbi tutulmuştur. Keza bu gruplar da ikiye ayrılarak bir kısmına 4000, diğerine 2000 ünite penicillin telkih edilmiştir.

I — Şarbon telkihinden 12 saat sonra başlanan tedavi tecrübesinde 10 kobay kullanıldı. Bunlardan 5 i 4000 ünitelik ve diğer 5 i de 2000 ünitelik lanolinli penicillin telkihine tâbi tutuldu. Tedavi 3 gün devam etti.

a) 3 gün 4000 ünitelik penicillin alan 5 kobaydan birisi, şarbonun telkihinden 6 ve diğeri 7 gün sonra öldülerse de kültürlerinde şarbon üremedi. Üç kobay da yaşadı.

b) Üç gün sıra ile 2000 ünitelik lanolinli penicillin alan kobaylardan ikisi şarbon zerkinden 5 gün sonra öldü; fakat kültürleri menfi kaldı. Üç kobay da mukavemet ettiler.

II — Bu tecrübeye şarbon telkihinden 24 saat sonra başlandı. Lanolinli penicillin telkihatı aynen yukarıda olduğu gibi tatbik edilmiştir.

a) 3 gün müddetle 4000 ünitelik lanolinli penicillin alan 5 kobaydan birisi 4, diğeri 6 ve üçüncüsü de şarbon telkihinden 7 gün sonra öldüler, fakat kültürlerinde şarbon üremedi. İki kobay da yaşamıştır.

b) Aynı tarzda, fakat 2000 ünitelik lanolinli penicillin alan 5 kobay, şarbon telkihinden sonra, 1 kobay 4 kobay 4 gün, 3 kobay 5 gün ve 1 kobay da 6 gün sonra ölmüştür. Bu kobaylardan yapılan kalp kanı ekmeleleri steril kalmıştır. 24 saat sonra başlayan 2000 ünitelik penicillin tedavisi kobayları kurtaramamıştır. Bu tecrübeye şahit olarak 7 kobay kullanılmıştır. Bu hayvanlardan biri 2 gün, üçü 3 gün ve üçü de 4 gün sonra şarbonun öldürücü dozuyla ölmüşlerdir. Kültürlerinde hep şarbon basill üremiştir.

CETVEL VIII

Tecrübeler	Kobay adedi	Şarbon D.L.M.	Şarbondan sonra geçen müddet saat	Lanolinli penicillin ile tedavi			Şarbon telkihinden sonra ölen kobay adedi										Yaşayan			
				G ü n l e r			Şarbon telkihinden sonra geçen gün													
				1 c i	2 c i	3 c ü	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10				
1	A	5	2-4	12	4000	4000	4000							1-1						3
	B	5	2-4	12	2000	2000	2000						2							3
11	A	5	2-4	24	4000	4000	4000				1			1-1						2
	B	5	2-4	24	2000	2000	2000				1-3		1			3				0
Şahit	A	3	2-4	12	-	-	-				2+	1+								0
	B	4	2-4	24	-	-	-				1+	1+	2+							0

+ = Kültürde şarbon pozitif.

- = Kültür steril kalmıştır.

Bu tecrübeden alınan neticeler daha vazıhtır: Tedaviye ne kadar erken başlanırsa netice o kadar iyi oluyor. Gecikildiği takdirde, verilecek penicillinin miktarının artırılması icap ediyor.

Penicillin tedavisine tâbi tutulan kobaylardan 12 si ölmüşse de hiç birinin kalp kanında şarbon ürememiştir. Bu vaziyet karşısında ilk akla gelen şey: lanolinin toksik olmasıdır. Lanolinli zerkilyata 10 senedir devam ediyoruz. Şimdiye kadar bu maddenin (hiç olmazsa zerkedilen miktarlarda) toksik olmadığını görmüş olmamıza rağmen, 2 kobaya 2 şer cm<sup>3</sup> ve diğer iki kobaya da 4 er cm<sup>3</sup> tecrübeye kullanılan, lanolin mahlûtundan deri altı telkih edildi, fakat kobaylarda hiç bir gayri tabillig tesaduf edilmedi,

*Penicillin'in in vitro şarbon üzerine olan antibiyotik tesiri:*

Şarbon tedavisinde kullanılan penicillin solüsyonlarının beynelmilel

ünitesini tayin ederken, bu arada elimizde bulunan 4 adet şarbon suşu üzerine antibiyotik tesirini de aradık.

Tecrübelerimizde kullanılan penicillinlerin şişeleri üzerinde yazılı olan üniteler aynen kabul edilmemiştir. Her defasında tarafımızdan üniteleri tayin edilmiştir. Penicillinlerin üniteleri tayin edilirken hep tüp usulü kullanıldığından, şarbon suşlarımızın mütalâasında da tüp usulü kullatılmıştır. Bu maksat için kullanılan tüplere, sıringa ile 5 şer cc. buyon tervi edilerek sterilize edilmiştir.

Beher şarbon suşu için 12 tüplük buyon serisi kullandı. Tüplere, gırtlığa azalan miktarlarda, penicillin konduktan sonra, 24 saatlik buyondaki şarbon kültüründen Pasteur pipeti vasıtasıyla, birer damla konarak bütün tüpler ekildi ve 37° lik etüve kondu. Neticenin okunması 24 ve 48 saat sonra yapılmıştır. Beher tecrübeye, Standard ölçü olarak, bir de stafillokok serisi teşrik ettirilmiştir. Bu son seri bize penicillinin kat'i ünitesini verdiği için, şarbonun üremesine mâni olan penisillin miktarının tayini mümkün olmuştur. Bu tecrübeye kullandığımız şarbon suşlarında, İnsan 14, beygir 7 ve beygir 15 suşu. Savunma Bakanlığı Bakteriyojî Enstitüsünden ve Test suşu ise, Tarım Bakanlığı Etlik Müessesesinden temin edilmiştir.

Yukarıki şarbon suşları üzerinde, muhtelif menşeli penicillinlerle çalışılmıştır. Muhtelif, 20 tecrübeden alınan neticenin vasatîsi aşağıda IX numaralı cetvelde gösterilmiştir:

#### CETVEL IX

<i>Tecrübeye kullanılan şarbon suşları</i>		<i>Şarbonun üremesine mâni olan beysemil penisillin ünitesi konsantrasyonu</i>	
İnsan	14	0,02	ünite
Beygir	7	0,015	
Beygir	15	0,016	*
Test		0,016	*

Tecrübeye kullandığımız şarbon suşlarından insan 14 suşunu üremesini 0,02 ünite durdurabildiğinden, penicilline daha mukavim. Beygir 7 suşunun ise 0,015 ünite penicillin muvacehesinde üreyemediğinden daha

hassas olduğu görülüyor. Şarbon basilini, üremesine mâni olmayacak kadar az penisillin muvacehesinde müteaddit pasajlar yapmak suretiyle, penisilline karşı mukavemetini arttırmak mümkündür. Buna binaen, şarbon tedavisinde penisillin kullanılacağı zaman, yüksek dozlar kullanmak suretiyle, uzviyetteki penisillin konsantrasyonunu yüksek tutmağa dikkat etmek lazımdır.

### HÜLÂSA

Penisillin ve emsali antibiyotik ve antibakteriyel maddeler gün geçtikçe çoğalmaktadır. Bunlar hakkında elimize geçen bibliyografiden toplayabildiğimiz I No.lu cetvelde toplu olarak arzettik.

Penisillin, muvaffak olmuş ilaçların başında geliyor; kusur ve faydası artık herkesçe tanınmış bulunuyor. Profesör Waksman, Streptomisin adında yeni bir madde buldu. Bu maddenin penisillinden daha müessir olduğu bildiriliyor. Bu ilaç henüz memleketimize gelmedi.

Şarbon, insana ya doğrudan doğruya hasta hayvanlarla temasla veya mahsulâtiyle intikal eder. Memleketimizde şarbon oldukça münteşirdir. Hayvan şarbonu ile insan şarbonu arasındaki münasebetleri bariz bir şekilde gösteren II No.lu cetvelde, 5 senede zuhura gelmiş olan hayvan şarbonu mihrakı ile hayvanda zuhura gelen vak'aların ve insanda meydana gelen vak'aların vasatîsi görülecektir.

Şarbon hastalığının penisillinle tedavisi üzerinde kobaylarda tecrübeler yapılmıştır. Bu tecrübeler, penisillinin sodyum tuzunun, tuzlu sudaki mahlûlü veya bu solüsyonun lanoline anrobe edilmesiyle yapılmıştır.

I — Kobaylara deri altı şarbon telkîhinden 24 saat sonra başlanan 300 ünitelik penisillin solüsyonu zerkiyatıyla yapılan tedavide:

- a) 3 günlük tedavi gören 5 kobaydan hepsi yaşamıştır.
- b) 2 günlük tedavi gören 5 kobaydan 1 isî ölmüştür.
- c) 1 günlük tedavi gören 5 kobaydan hepsi ölmüştür. (Cetvel: III)

2 — Penisillinin tuzlu sudaki mahlûlü ile tedavide, her üç saatte zerkin tekrarlanması icap ediyor. Bu mesele hem hekim ve hem de hasta için çok yorucudur. Bu müşkülâtı bertaraf etmek için penisillini lanoline

anrobe ederek, günde bir veya iki şırınga ile tecrübe hayvanlarında şarbonu tedavi etmeyi denedik.

3 — Deri altı, lanoline anrobe edilmiş 20000 ünite penisillin zerkin-den yarım saat sonra şarbon telkihatına tâbi tutulmuş tavşanlar, şahitler öldüğü halde, enfeksiyona mukavemet etmişlerdir (Cetvel IV).

4 — 7 tavşan takriben bir öldürücü doz şarbonla deri altı telkih edildikten sonra hastalanmaları beklendi. Bunlardan 5 tavşan hastalandırsa da 2 si tedavi yapılmadan öldü. Geri kalan 3 tavşandan birisi tedavi esnasında, diğeri ertesi gün öldü. Geri kalan tavşan da kurtuldu. Bu hayvanlara evvelâ 1500 ünite solüsyon penisillin ve bir saat sonra lanoline 20000 ünite penisillin tatbik edildi.

Hic hastalanmıyan 2 tavşan tedavisiz mukavemet ettiler (Cetvel V).

5 — Tavşanlara şarbon telkihinden 24 saat sonra başhyan lanolinli penisillin telkihatiyle şöyle bir tecrübe yapılmıştır: (Cetvel VI)

a) Şarbon telkihinden 24 saat sonra, lanolinli penicillinden 4000 ünitelik bir tek zerk yapılan 4 tavşandan 2 si öldü.

b) Aynı tarzda şarbonla telkihten 24 saat sonra, lanolinli penisillinden, iki gün sıra ile, 2000 ünitelik birer injeksiyon alan 4 tavşandan 1 isi kurtulmuştur.

c) Üstteki tecrübeye olduğu gibi muamele gören ve fakat, 2000 ünitelikle 3 gün tedaviye tâbi tutulan 4 tavşandan da 1 i kurtulmuştur. Ancak b ve c tecrübelerinde ölen tavşanlar arasında tâli infeksiyonlara da tesadüf edildi.

6 — Kobaylarla yapılan bir tecrübeye, yüksek doz şarbon kullanılmış olduğundan, kobaylar tedaviye mukavemet etmemiş ise de, şahitlere nazaran ölümlerde bir gecikme olmuştur (Cetvel VII). Bu tecrübe şöyle yapılmıştır:

a) Şarbon telkihinden 24 saat sonra başhyan bir tek lanolinli penisillinden 4000 ünitelik bir tek şırınga ile;

b) Aynı suretle enfekte edilmiş kobaylara 4000 ünitelik lanolinli penisillinden 3 gün sıra ile birer injeksiyonla;

c) Keza aynı tarzda enfekte edilmiş kobaylara günde 2 defa tekrarlanan 4000 ünitelik lanolinli penisillin zerkleryle.

7 — Kobaylara daha aşağı dozlarda şarbon telkihinden 12 saat sonra ve 3 gün sıra ile lanolinli penisillinden 4000 ünite ile ve diğer bir tecrübeye 2000 ünite ile tedavi edilen 5 şer kobaydan 2 şer tanesi ölmüş ve 3 er tanesi de yaşamıştır.

Şarbonla telkihten 24 saat sonra başlanan bir tecrübeye de 3 gün sıra ile 4000 ünitelik lanolinli penisillin ile tedaviye tâbi tutulan 5 kobaydan 3 ü ölmüş ve 2 si yaşamış olduğu halde, 3 gün sıra ile 2000 ünitelik aynı penisillin ile tedavi edilmiş olan 5 kobayın hepsi ölmüştür. Ölen kobaylardan yapılan kalp kanı kültürleri hep menfi kalmıştır (Cetvel VIII).

8 — Penisillinin in vitro 4 şarbon suşu üzerine olan antibiyotik hassası aranmıştır. Bu 4 şarbon suşundan birisi 0,015 ünite muvacehesinde, iki suş 0,016 ünite muvacehesinde ve bir suş da 0,02 ünite penisillin muvacehesinde ürememiştir (Cetvel IX).

Üremelerine mani olmayacak kadar penisillin muvacehesinde üretilen şarbon basillerinin penisilline karşı mukavemetleri artmaktadır.

---



## LA PÉNICILLINE DANS LE TRAITEMENT DU CHARBON

(RESUME).

Par Dr. Saïd Bilâl GOLEM

1 — Le nombre des antibiotiques et des antibactériels augmente de jour en jour et les circonstances actuelles ne nous permettent pas d'être au courant de toute la bibliographie parue. On trouvera dans le tableau No. I le sommaire des travaux que nous avons pu consulter.

2 — Le charbon est très répandu dans notre pays; aussi le charbon de l'homme y est-il assez fréquent. Nous avons réuni les cas de charbon déclarés chez l'homme et chez les animaux, d'après les statistiques publiées, pour les années 1940 à 1944 inclusivement, par le Ministère de l'Agriculture et par celui de la Santé publique et de la Prévoyance sociale. Le tableau No. II donnera, pour cette période de 5 ans, les statistiques moyennes des foyers et des cas constatés chez les animaux, et celles des cas déclarés chez l'homme, par Vilâyet (Préfecture).

3 — Nous avons étudié le pouvoir thérapeutique de la pénicilline contre le charbon. Nos essais ont été faits, sur le cobaye et le lapin, avec le sel de sodium de la pénicilline.

Nous avons effectué nos expériences avec une solution de pénicilline dans l'eau physiologique et avec la même solution enrobée à la lanoline.

4 — 24 heures après qu'on leur ait inoculé le charbon, des cobayes sont traités par inoculations sous-cutanées, toutes les trois heures, de 300 unités d'une solution pénicillinique (cf. tableau No. III). Résultats:

- a) Sur 5 cobayes traités pendant un seul jour, 3 sont morts.
- b) Sur 5 cobayes traités deux jours durant, 1 seul est mort.
- c) Un traitement pénicillinique de 3 jours a sauvé tous nos 5 cobayes.

5 — La difficulté du traitement par la pénicilline réside dans sa rapide élimination. Nous avons cherché si cet inconvénient ne pourrait être rallié en l'enrobant à la lanoline: tandis qu'au bout de 3 heures on trouve à peine 0,02 unité de pénicilline dans le sérum d'un lapin inoculé par voie sous-cutanée avec 10000 unités en solution, on en trouve encore 0,02 au bout de 12 heures dans celui d'un lapin de même poids inoculé avec la même quantité dans lanoline.

6 — Nous avons fait à des lapins une injection sous-cutanée de 20000 unités de pénicilline lanolinée. Une demi-heure après, nous leur avons inoculé le charbon. Tandis que les lapins-témoins mouraient du charbon, les lapins traités préventivement ont tous résisté à l'infection. (cf. tableau No. IV).

7 — Sept lapins sont inoculés avec une dose à peine mortelle. 2 meurent avant notre intervention et 2 ne sont pas atteints. Les 3 autres, malades, sont traités par deux injections sous-cutanées: une première, de 1500 unités de solution pénicillinique; une seconde (1 heure après), de 20000 unités de pénicilline lanolinée. Un lapin meurt pendant le traitement, un autre le lendemain. Le dernier seul survit (cf. tableau No. V).

8 — Des lapins auxquels on a inoculé le charbon sont traités 24 heures après par une injection de pénicilline lanolinée (cf. tableau No. VI):

a) Sur 4 lapins ayant reçu une seule injection de 4000 unités de pénicilline lanolinée, deux seulement meurent, et deux survivent.

b) Sur 4 lapins ayant reçu 2 injections, à 24 heures d'intervalle, de 2000 unités de pénicilline lanolinée, un seul survit.

c) 4 lapins sont traités comme ci-dessus, avec 2000 unités de pénicilline lanolinée, mais la durée du traitement est de 3 jours à 24 heures d'intervalle. Un seul lapin survit.

Mais, dans les expériences b) et c), on a rencontré des infections secondaires.

9 — On a essayé de traiter des cobayes avec de la pénicilline lanolinée 24 heures après leur avoir inoculé le charbon (cf. tableau No. VII). Trois modes de traitement ont été tentés:

- a) une seule injection de 4000 unités.
- b) trois injections de 4000 unités à 24 heures d'intervalle.
- c) deux injections par jour (toutes les 12 heures), durant 3 jours consécutifs, de 4000 unités de pénicilline lanolinée, soit 8000 par jour.

Les doses de charbon étant très hautes, aucun cobaye n'a survécu. Mais il y avait un retard par rapport aux témoins. La culture du sang provenant du cœur de quelques cobayes traités est restée stérile.

10 — Une autre expérience avec des doses de charbon moins fortes est répété sur des cobayes (cf. tableau No. VIII). Cette fois-ci, nous avons fait deux séries d'expérimentations avec 4000 et 2000 unités de pénicilline lanolinée. Dans la 1<sup>re</sup> série, le traitement est commencé 12 heures après l'inoculation du charbon, et, dans la seconde, 24 heures après l'inoculation:

- a) Sur 5 cobayes traités, 12 heures après leur inoculation, avec 4000 unités de pénicilline lanoliné, durant 3 jours consécutifs, un seul est mort.
- b) Sur 5 cobayes traités de la même manière, mais avec 2000 unités, 2 sont morts.
- c) Sur 5 cobayes traités, 24 heures après leur inoculation, avec 4000 unités durant 3 jours, 3 sont morts.
- d) 5 autres cobayes traités de même, durant 3 jours, mais avec 2000 unités, sont tous morts. Les cultures faites avec du sang provenant du cœur de 20 de ces cobayes sont restées stériles, tandis qu'avec celui des cobayes témoins on a cultivé la bactériémie.

11 — La bactériémie charbonneuse est sensible à la pénicilline. Son pouvoir bactériostatique et antibactériel est déjà connu. Nous avons étudié le pouvoir antibiotique des différentes pénicillines sur nos 4 souches autochtones. Les résultats moyens d'une vingtaine d'expériences sont donnés au tableau No. IX. Une souche a cessé de pousser en présence de 0,015 unité par cm<sup>3</sup> de bouillon, deux souches en présence de 0,016 unité, la quatrième en présence de 0,02 unité. Des passages répétés dans des bouillons contenant des quantités de pénicilline qui n'empêchent pas le développement de la bactériémie, augmentent sa résistance à la pénicilline.

## TETANOZ ANATOKSİNİ VE SERUMU

Sadık GÖREN

M. S. B. Vet. Bak. Ser. ve Aşı Evi Laboratuvarlar Şefi

Oda derecesinde ve ışısız yerde tutulmuş tetanoz aşları ile yedi yıl sonunda kobaylarda 21 gün aralıkla birincide 1 cc., ikincide 2 cc. üzerinden yaptığımız bağışıklık arama deneylerinde, tetanoz anatoksinlerinin başlangıçtaki immünizant kudretlerini mükemmelen muhafaza ettiklerini gördük.

Evvelce gerek Ramon ve çalışma arkadaşları ve gerekse bizler ve Saif Bilâl Golem tarafından yapılmış yayınlarda bildirilmiş olduğu üzere, tetanoz toksin veya anatoksinine tapyoka, kalsiyüm klor, yahut lanolin katılması bunların immünizant kudretlerini yüzlerce defa arttırmaktadır.

Lanolin anrobajının zerkleri güç olduğundan ve pratik bulmadığımızdan hâlen 5/1000 kalsiyüm klorlu antijenleri tercih etmekteyiz. Bu sayede kurumda istihsal ettiğimiz tetanoz serumlarının ünıteleri ortalama olarak 700 enternasyonal ünıteyi geçmektedir.

Gerek kendi kurumumuzun, gerekse Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha müessesesinden tedarik ettiğimiz, değişik beygirlerden elde edilmiş, tetanoz serumları ile tetanoz toksin ve anatoksini müvacehesinde bir çok flokülasyon deneyleri yaptık. Aldığımız sonuçları şöyle özetleyebiliriz:

a) Flokülasyon teamül 50 derecelik banyolarda daha güzel çalışmıştır.

b) İki zon görülmemiştir.

c) İnıstiyal flokülasyon göstermiş tüpler muhtevısından (toksinle çalışmalarda) 10 cc. kobaylara deri altına zerkte nötralizasyonu ispat eden sonuçlar kaydedilmiştir. Yani bu hayvanlar beklendiği gibi ölmemiştir. Ancak ağırlıklarından ilk 48 saatte 20 gramlık bir azalma olmuştur.

İnisiyal flokülasyonu gösteren tüplerin iki aşağı ve iki yukarı da aynı suretle denenmiştir. Bunlar ölmüştür. Gene inisiyal flokülasyon göstermiş tüpler muhtevinden (bu defa anatoksinle çalışmalarda) kobaylarda yaptığımız bağışıklık arama deneylerinde, böyle anatoksinlerin artık bağışıklık verme kudretine malik olmadıklarını tespit ettik. Halbuki 50 defecelik banyoda aynı müddet kalmış ve aynı operasyona ait anatoksinler muafiyet verme kudretlerini kaybetmemişlerdi.

Hemen bir çok serumlarda flokülasyon sonuçları in-vivo titrajlarla konkordans göstermiştir. Bununla beraber bazı hayvanların serumları inhirafli neticeler vermiştir. Ramon'un da evvelce işaret ettiği gibi her tetanoz serumunda flokülasyon kaidelerine uyarlık bir değildir. Onun içindir ki bu prensibe itaat eden serum intihabı tavsiye edilmiştir.

Şu muhakkaktır ki tetanoz serumlarının bugün için flokülasyon taamülü vasıtasıyla titrajına bel bağlanamaz. İn-vivo titrajlar daima en iyisidir.

Yurdumuzda tetanoz anatoksini uzun yıllar zarfında bilhassa ordu hayvanlarında sistematik olarak kullanılmıştır. Gerçi memleketimizde, hayvanlar arasında, tetanozdan zayıat az ise de, buna rağmen iyi sonuçlar sağlanmıştır. Meselâ genel vaksınasyona geçilmezden önceki yıllarda tetanozdan zayıat %0,15 iken sistematik vaksınasyondan sonra tetanoz zayıatı ortalama olarak %0,025 ye düşmüştür.

---

## SUR L'ANATOXINE ET L'ANTITOXINE TÉTANIQUES

Par Sadik GÖREN

Nous avons constaté que l'anatoxine tétanique conservée à la température du laboratoire et à l'abri de la lumière garde ses propriétés immunisantes initiales intactes même au bout de sept ans.

C'est Gaston Ramon<sup>1</sup> qui a démontré l'influence des substances adjuvantes dans l'immunité. Ce fait est confirmé par Said Bilâl Golem et par nous-mêmes. L'addition de tapioca de calcium chlorure à la toxine ou à l'anatoxine tétaniques, ou bien leur enrobage à la lanoline engendrent une immunité de plusieurs centaines de fois supérieure à la normale.

En raison des difficultés pratiques rencontrées avec les antigènes enrobés à la lanoline, nous employons de préférence le calcium chlorure à 0,5%. Grâce à ce procédé nous obtenons régulièrement des serum antitétaniques qui dépassent 700 unités internationales par centimètre cube.

Nos expériences sur la floculation des serum antitétaniques, faites sur une vaste échelle, ont montré que différents échantillons de ces serum flocluaient en présence de la toxine et de l'antitoxine tétaniques. Ces serum provenaient de notre Institut et de l'Institut Refik Saydam. Les résultats de ces expériences peuvent être résumés comme suit:

C'est au bain-Marie à 50° c. qu'on obtient une bonne floculation.

Nous avons jamais rencontré de phénomènes de zone. La toxine qui floclue la première en présence de l'antitoxine tétanique dans une série de floculations, est complètement neutralisée, donc n'est plus nocive pour le cobaye. De même le mélange d'anatoxine et d'antitoxine tétaniques qui floclue le premier n'engendre pas l'immunité chez les animaux qui en sont inoculés, tandis que la même anatoxine, seul, maintenue dans les mêmes conditions au bain-Marie, conserve ses pouvoirs immunisants.

Nous avons remarqué l'existence d'une concordance entre la floculation et le titrage in-vivo. Cependant quelques serum n'obéissent pas à cette règle. Donc, le titrage in-vivo conserve toujours sa valeur.

La vaccination des chevaux contre le tétanos par le procédé de Ramon a trouvé une large application dans l'armées de notre pays. Avant l'introduction de la vaccination contre le tétanos, la perte annuelle était de 0,15% des effectifs en chevaux: la vaccination systématique l'a réduite à 0,027%.

---

## YERLİ VE YABANCI TİFÜS AŞILARININ MUAFİYET KUDRETLERİNİN KARŞILIKLI MUKAYESELERİ

Asistan Dr. İrfan TUNA

Birinci Cihan Harbinden alınan acı tecrübeler, ikinci cihan harbi başlarken tifüse karşı daha esaslı mücadele vasıtalarıyla mücehhez olmamızı icap ettiriyordu. Harp başlarken emin muafiyet temin eden, fakat istihsal bakımından güç ve çok masraflı, bit barsaklariyle hazırlanan (Veigl) metodu ile, Şimali Afrikada oldukça geniş mikyasta tatbik edilen ve emin bir muafiyet temin etmekte beraber tehlikesi de mevcut olan canlı Murin tifüs aşısı mevcut idi. Sentetik vasatların, riketsiyaları üretmek için yapılan tecrübelerde, pratik bir netice vermemesinden, bol miktarda, ucuz, tehlikesiz ve kolayca elde edilebilir zararsız bir tifüs aşısına ihtiyaç vardı. Her memleket bu hususta mesailerini bızlandırdılarsa da, kullanılan metodlar ve araştırmalar bir müdafaa sırrı olarak saklanmakta idi. Laboratuvarlarda tamamiyle kapalı çalışılıyor, normal zamanlarda olduğu gibi neşriyat yapılmıyor veya yaptırılmıyordu.

Bu şartlar altında her memleket kendi bulduğu usullerle ucuz veya pahalı bir tarzı istihsale başvurmuş bulunuyordu. Neşriyat yokluğu, posta seferlerinin olmayışı iki komşu memleketi bile birbirinden ayırmakta ve ayrı ayrı çalışmağa sevketmekte idi. Mevcutlara nisbetle tifüs aşısı istihsalinde belli başlı iki yol belirmişti: Birinci yol hakiki tekeli hummalı hastaların kanlarından ayrılan riketsiyaları civcivli yumurtalara adapte etmek, üretip öldürmek suretiyle bir aşı hazırlamaktır ki (Cox) tarafından başlandığı için buna kendi ismine izafeten (Cox usulü) diyoruz. İkinci yol ise yine hasta kanından tecrit edilen riketsiyaları laboratuvar hayvanlarını rielerinde çoğaltarak, bunun emülsiyonunu yapmak, öldürüp aşı olarak kullanmaktır.

Kolaylığı, ucuzluğu, bol miktarda istihsal edilebilmesi cihetiyle hemen bütün memleketler Cox usulüyle tifüs aşısı hazırlamaktadırlar. Biz



de Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Müessesesinde bir kaç senedenberi bu usul ile aşı hazırlamaktayız. Bu aşılarla, hariçten tedarik edilmiş aşilar: mukayese etmek, muafiyet verme bakımından kontrol etmek lüzumunu hissettiğimiz için takriben aynı zamanda hazırlanmış ve aynı şartlar altında muhafaza edilmiş muhtelif aşilari karşılıklı olarak kontrole tâbi tuttuk. Bu bahsin teferruatına girmeden evvel Cox usulüyle aşının ne suretle hazırlandığı, kontrol edildiği hakkında kısaca malûmat vermeyi faydalı bulmaktayız:

Ateşli, ve indifaatının bariz bulunduğu bir devirde tifüslü hastanın veridinden alınan kan kobayların peritonu içine zerkedilir. Her gün rektum yolu ile alınan dereceleri dikkatle takip edilirse 5-10 gün sonra kobayın ateşinin yükseldiği müşahede edilir. İşte bu devirde bu hayvan öldürülerek dimağ emülsiyonu yeni kobaylara, yine periton yolu ile, verilir. Bu suretle neurotrope olan virüs kobaya adapte edilir. Böylece bir kaç pasajdan sonra hasta kobayın virüsü dimağ emülsiyonu, mülakkah ve bir hafta kadar 38,5-39° lik etüvde kalarak rüşeymi teşekkül etmiş yumurtaya, muayyen asepsi ve antisepsi kaidelerine riayetle hava boşluğu hıvasından yumurta delinerek ekilir, ve yumurtalar parafinle kapatılarak 37 derecelik etüve konulursa 4-5 gün sonra civcivin zarı (vitellin gışası) üzerinde, hususî kobaylarla boyandığı zaman mikroskop ile görülebilecek basil şeklinde riketsiyaların üremiş olduğu müşahede edilir. Bu suretle eloe edilen virüs yumurtadan yumurtaya pasaj yapmakla daha iyi adapte olur, riketsiyalar bol miktarda yumurta zarı üzerinde üremeye başlar. Bu zar, boyanara's kontrolden sonra, boncuklu şişede ezilerek sulandırılıp antiseptikli tuzlu sura riketsiyaları öldürülür ve normal kobaylara kesif miktarda periton içine zerketmek suretiyle zararsızlık; muayyen fasillarla, insanlarda olduğu gibi, üç defada deri altına şırınga etmek suretiyle de muafiyet tecrübeleri yapılır. İlk zerkten bir ay sonra bu kobaylara canlı virüs zerkedilir. Her on kobaydan yedisinin, müteakip günler alınan derecelerinin yükselmemesi lâzımdır. Buna mukabil şahit olarak hiç aşılınmamış bütün kobaylarda, virüs zerklerinde olduğu gibi, hararetin yükselmesi icap eder. Kontrol için kabul edilen bu formüle göre tecrübelerimizi aşağıda olduğu şekilde yaptık. Tecrübelere başlarken aşağıdaki hususlar nazarı itibara alınmıştır:

A — Mukayesemizin doğru olabilmesi için tecrübeye kullanılan, başka başka yerlerde hazırlanmış olan aşılardan yapılmış ve kullanış tarihleri birbirine pek yakın nümunelerden seçilmiştir. Bu suretle evvelce kuvvetli antijen olmak kabiliyetinde iken zamanla bu vasıflarını kaybeden bir aşı ile taze ihzar edilmiş bir aşığı mukayese etmek hatasından kurtulmuş oluyoruz.

B — Her aşının tatbiki şekli, üzerlerinde bulunan tarifeleri veçhile yapılmıştır. Meselâ memleketimizde imal edilen aşılardan beşer gün ara ile üç defada iki santimetre mikâp olduğu halde Amerikan aşılardan yine üç defada birer hafta ara ile, birer santimetre mikâptan üç santimetre mikâp tatbik edilmiştir.

C — Tecrübeye kullanılan kobayların tartısı, bakım şartları tamamen birbirine uygundu.

Şartları birbirine uydurulan yedi nevi muhtelif yerden gelme tifüs aşısı aşağıdaki sıra ile tecrübe edilmiştir:

I — «Mulford biological laboratories» nin mamulâtından olan aşı, tarifesi mucibince birer hafta ara ile on kobaya birer santimetre mikâptan ceman üç santimetre mikâp deri altına zerkedildi. Bir ay müddetle her gün makat yoluyla dereceleri alınan bu hayvanlardan hiçbirisinde hararet derecesinin yükseldiği görülmedi, normal olarak seyretti. Bu müddetin sonunda canlı virüs zerkinden sonra yalnız iki kobayda (No. 842-847) hafif hararet yükselmesi görüldü, diğer sekiz kobayda - muafiyet kazanmış olacaklar ki - hararet derecelerinde yükselme müşahede edilmedi (No. 843-844-845-846-848-849-850-851).

II — SQUIBB Amerikan müessesesinin hazırladığı tifüs aşısı ile aynı suretle aşılanan on kobaydan, aşıları buldukları bir ay zarfında, hararet derecelerinde yükseklik görülmemiştir. Canlı virüs zerkinden sonra dört kobayda (No. 854-855-857-859) zerkin 12-13 üncü günlerinde hararet yükselmesi görülmüş, yani bu dört kobayın kâfi derecede muafiyet kazanmamış oldukları anlaşılmıştır. Diğer altı kobayda ise hararet yükselmesi görülmemiştir (No. 852-853-856-858-860-861).

III — «Lilly» Amerikan müessesesinin aşısı ile yine birer hafta ara

ile üç enjeksiyon yapmak suretiyle on kobay aşılanmış ve muafiyet devresi olan ilk ay zarfında hiçbirisinde hararet yükselmesi görülmemiştir. Canlı virüs zerkinin 15-16 ncı günü iki kobayda (No. 864-868) hararet yükselmiş, diğerlerinde normal olarak seyretmiştir (No. 862-863-865-866-867-869-870-871). Bu suretle on kobaydan yalnız iki tanesinde kâfi derecede muafiyet temin edilemediği anlaşılmıştır.

IV — Beirut Amerikan üniversitesinin ihzar ettiği aşı ile yine birer hafta ara ile üç defada birer santimetre mikâp on kobaya deri altına şırınga edildi. Bu kobaylardan bir tanesi (No. 874) muafiyet devrinin dokuzuncu günü; diğer birisi de (No. 878) onbirinci günü öldü. Otopsilerinde pnömoni tespit edildiğinden bunu tecrübe hayvanının bir hastalığı kabul ettik. Diğer sekiz kobayda hararet yükselmesi görülmedi. Canlı virüs zerkinden sonra iki kobayda (No. 872-877) tipik lekeli humma trasesi görüldü. Yaşayan diğer altı kobayın dereceleri normal olarak seyretti (No. 873-875-876-879-880-881).

V — «Institut sérothérapique et vaccinal Suisse» laboratuvarının elimizde bulunan nümunesi ile ancak dört kobay aşılanabilmiş ve birer hafta aralıkla, birer santimetre mikâp zerk suretiyle yapılan bu aşılardan sonra muafiyet devresi olan ilk ay zarfında hiç bir kobayda hararet yükselmesi görülmemiş ise de canlı virüs zerkinden sonra üç kobayda tipik ve günlerce devam eden lekeli humma trasesi görülmüştür (No. 882-883-885). Yalnız bir tek kobayda hararet derecesi normal olarak seyretmiştir (No. 884).

VI — «Istituto superiore di Sanita Roma» laboratuvarının ihzar ettiği aşı ile, tarifi veçhile, beşer gün ara ile iki defa yarım, sonuncu bir santimetre mikâp olmak üzere ceman 2 cc. aşı on kobaya tatbik edildi. Muafiyet devresi olan ilk ay zarfında hiçbir kobayda hararet yükselmesi görülmedi. Canlı virüs zerkinden sonra dört kobayın kâfi derecede muafiyet kazanamadıkları cihetle hararetlerinin yükseldiği görüldü (No. 888-889-891-895). Diğer altı kobayda dereceler normal olarak seyretti (No. 886-887-890-892-893-894).

VII — Alman Robert-Koch Enstitüsünün hazırladığı ve elimizde ancak üç kobaya kifayet edecek kadar bulunan aşı ile tarifi veçhile beşer

gün ara ile iki defa yarımşar, ve sonuncusu bir santimetre mikâp olarak ceman iki santimetre mikâp aşısı tatbik edildi. Bu kobayların hiçbirisi muafiyet derecesinde hastalık ârâzı göstermemişlerdir. Fakat canlı virüs zerkedilince üç kobaydan birisinde (No. 898) ateş yükselmek suretiyle kâfi muafiyet temin edemediği görülmüştür. Diğerlerinde hararet derecesi normal olarak seyretmiştir (No. 896-897).

VIII — Müessesemizde, yukarıdaki aşılardan hazırlanmış oldukları tarihte hazırlanan ve aynı şartlar altında muhafaza edilen «Seri: 5 tifüs aşısı» beşer gün ara ile iki defa yarım, üçüncüsü bir santimetre mikâp olmak üzere ceman iki santimetre mikâp olarak dokuz kobaya şırınga edildi. Kobaylardan birisi (No. 904) ilk zerikten üç gün sonra peritonitten, diğer birisi de (No. 907) üç hafta sonra, dalağı büyüyen müzmin bir intandan kaşeksi ile öldü. Yaşayan ve muafiyet devresi olan ilk ayda hiç hararet yükselmesi göstermeyen yedi kobaya canlı lekeli hümma virüsü zerkedildikten sonra diğer kobaylar gibi üç hafta müddetle alınan derecelerinde yalnız bir kobayda (No. 899) hararet yükselmesi görüldü, diğerlerinde hararet derecesi normal olarak seyretti (No. 900-901-902-903-905-906).

IX — Normal kontrol: Enfeksiyon tecrübesinde kullanılan canlı virüsün işleyip işlemediğini, yani hastalık tevlit etmek kabiliyetinde olup olmadığını kontrol için aşılanmamış ve aynı vezni taşıyan dört kobaya aynı virüs zerkedildi. Bu kobaylar zerkin 5-7 nci gününden itibaren yükselmeğe başlayan hararetleriyle tipik lekeli hümma ârâzı göstermişlerdir (No. 105-106-107-108).

Bulunan neticeler bir cetvel haline konulduğu takdirde daha bariz görülebilir:

LİSÂN NİSİVİ	Terrüğe girer kubay adedi	Terrüğe eme- sında girer ko- bay adedi	Muafiyet kaza- retmesin Kubay adedi	Muafiyet kaza- retmesin Kubay adedi	İstisna nisipli
MULFORD	10	—	2	8	%80
SQUIBB	10	—	4	6	%60
LILLY	10	—	2	8	%80
BEIRUT	10	2	2	6	%75
BERNE	4	—	3	1	%25
ROMA	10	—	4	6	%60
ROBERT KOCH	3	—	1	2	%66
REFİK SAYDAM					
ENSTITÜSÜ	9	2	1	6	%66
KONTOL	4	—	4	—	—

Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Müessesesinde hazırlanmış olan tifüs aşısı muafiyet verme bakımından, diğer müesseselerin hiçbirisinden aşağı olmadığı, ve bilâkis nisbi bir üstünlük gösterdiği meydandadır. Bunun neden böyle olduğunu şu şekilde izah etmekteyiz:

I — Laboratuvarımızın kurulduğu ve ilk istihsale başlandığı vakitlerde elimizde yabancı aşılarından başka bir şey yoktu. O zaman Alman, İtalyan, Beyrut ve Amerikan aşıları ile aşılanmış laboratuvar personelinin lekeli hümmaya yakalandığı ve her ay bir veya birkaç laboratuvar intanı husule geldiği malumdur. Yerli aşılar tatbika başlandığı zamandanberi, yani iki buçuk senedir laboratuvarında yalnız iki tifüs vak'ası görülmüştür. Bunlar da evvelkiler kadar ağır seyretmemiştir. Gerçi laboratuvarında çalışanların mühim bir kısmı evvelce intana yakalandıklarından muafırlar. Fakat hademe ve teknisyen dediğimiz az kültürlü tabaka mütemadiyen değişmekte ve yerlerine yenileri gelmektedir. Bunlar arasında da intan görülmüdüğüne bakılırsa bu bir tesadüf değildir.

II — Aşı istihsalinde kullanılan suşların yerli olması ve bilhassa memleketin muhtelif yerlerinden getirilmiş bulunmasının da iyi muafiyet temininde bir rolü vardır. Malûm olduğu üzere bir çok, aşı yapan müesseseler suşlarını muhitlerinden tecrit etmeyi bir vazife bilirler. Binaen-

aleyh Amerikada, Almanyada, Fransada tecrit edilmiş bulunan suşlarla memleketimizdeki suşlar arasında, küçük te olsa, bir takım farklar mevcuttur. Meselâ suşlarımızın taze oluşunun ehemmiyeti olduğu gibi belki de lekeli hümmada da Vi antijeni gibi bir faktörün de yeri vardır.

III — Antiseptiklerin, umumiyet itibariyle, mikropların antijen vasıflarını hırpaladıkları malûmdur. Bir çok aşılarda birden fazla antiseptik mevcut olduğu halde, müessesemizde hazırlanan aşılarda antiseptik miktarı yok denecek kadar azdır.

IV — Kontrol için kullanılan canlı virüs, aşılarımızı hazırladığımız riketsiyalardır. Bu bakımdan yabancı aşılar bir stok vaksen ise, bizim aşılarımız bir otovaksen vasfını haizdirler. Otovaksenler umumiyet itibariyle stok vaksenlere tercih edildiğine göre bu kaide tifüs aşısında da varit olabilir.

## LİTERATÜR

- Ord. Prof. Dr. H. Baran ve Doçent Dr. Ömer Özek:* Epidemik lekeli hümmenin etiyoloji ve serolojisi, Tıp Fakül. Mec. Yılı 6, sayı 4/26, 1943.
- Bulletin de l'Organisation d'Hygiène:* Typhus exanthématique, Volm X, No. 1, 1942-43.
- Encyclopedie Medico-Chirurgicale:* cilt 2, s. 8103.
- Prof. Dr. G. Clavero del Campo ve Dr. F. Perez Gallardo:* tifus exanteático Madrid, 1943, S. 75.
- Burnet, Et.:* Les vaccinations contre le typhus exanthématique, Presse méd., 1939, 47, 1026.
- Cox, H. E.:* Cultivation of Rickettsiae of the Mountain spotted fever, typhus and Q fever groups in the embryonic tissues of developing chicks. Science, 1941, 94, 399-403.
- Cox (H.). — P. Health Rep.,* 53, 2241. — 1938.
- Cox (H.) y Bell (J.). — P. Health Rep.,* 55, 110. — 1940.
- Societe des Nations:* La prophylaxie du typhus exanthématique et la vaccination contre cette maladie. Bull. Org. Hyg. S. d. N. 1937, 6, 216.
- R. Otto u. E. Wohlrab:* Fleckflebergruppe. Handbuch der Viruskrankheiten (Gildemeister, Haagen, Waldmann) Bd. II. 1939.
- Tchang, Mathews, G. B.:* Antityphus vaccine prepared from Rickettsia prowazeki cultivated in the yolk sac of the developing chick embryo. Chin. Méd. II., 1940, 58, 440-445.

- Castaneda (Rubi):* Active immunization against epidemic typhus by means of vaccines prepared from endemic virus. Br. J. Ex. Path. 1941, 22.
- Consultation d'expertise sur la prophylaxie du typhus exanthématique et la vaccination contre cette maladie. 8-10 Février 1937.
- Wohlrab, R.:* Immunisierung gegen Fleckfieber. Med. Klin., 1941, 21, 532.
- Rocha-Lima (H. da), Reiss (J.) & Silverachmidt (K.):* — Methoden der Virusforschung. — 1939.
- Valera, G., Paradaque, M. Am.:* Préparation du vaccin contre le typhus exanthématique. C. R. Soc. Biol., 1934, 115, 1465-1466.
- La vaccination contre le typhus exanthématique. Maroc méd. 1938.
- Prof. Dr. Nihal Reşat Belger ve Dr. Galipian Yalçın:* Lekkeli hümmâ aşısı. Pratik Doktor, T: XIV - No. 3, Mart 1944.
-

**LA COMPARAISON DU POUVOIR ANTIGENIQUE ENTRE LES  
VACCINS ANTI-TYPHUS EXENTHEMATIQUE ETRANGERS  
ET TURC**

Assistant Bactériologique à l'Institut Central  
d'Hygiène de Refik Saydam.

**Dr. İrfan TUNA**

Depuis la dernière guerre, on a généralement employé deux sortes de vaccins anti-typhus:

1°) avec des Rickettias cultivées sur l'embryon de l'oeuf;

2°) avec des poumons des animaux de laboratoire, inoculés avec ces mêmes Rickettias. Le vaccin préparé par ces deux procédés contient des Rickettias tuées. Notre vaccin est préparé par le premier procédé (Cox).

Nous avons voulu comparer le pouvoir antigénique de notre vaccin avec des vaccins préparés par de différents Instituts.

Au cours de nos expériences, pour éviter toute controverse, nous avons tenu compte des considérations qui suivent:

a) Nous nous sommes servis des échantillons de vaccin préparés à des dates les plus rapprochées possibles.

b) Chaque vaccin est appliqué d'après son mode d'emploi.

c) Les cobayes ayant servi dans ces expériences ont été tous du même poids corporel et ils ont été maintenus dans des conditions identiques. Le vaccin préparé à notre Institut a été comparé avec sept vaccins de différents Instituts. Les résultats constatés ont été réunis dans le tableau suivant:



<i>SORTE DE VACCIN</i>	<i>Nombre de cobayes ayant servi à l'expérience</i>	<i>Cobayes morts pendant la durée de l'expérience.</i>	<i>Cobayes non humanisés</i>	<i>Cobayes humanisés</i>	<i>Pourcentage.</i>
MULFORD	10	—	2	8	80
SQUIBB	10	—	4	6	60
LILLY	10	—	2	8	80
BEIRUT	10	2	2	6	75
SUISSE	4	—	3	1	25
ROME	10	—	4	6	60
ROBERT KOCH	3	—	1	2	66
I. C. d'Hygiène de					
R. SAYDAM[*]	9	2	1	6	85
ANIMAUX CONTROLS.	4	—	4	—	0

[\*] Notre Institut.

Ces résultats nous amènent à croire que le vaccin préparé par notre Institut est aussi actif que les autres vaccins étrangers.