

T. C.  
Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı  
Refik Saydam Merkez Hıfızında  
Müessesesi

**TURK  
HİYEM VE TECRUBİ  
BIYOLOJİ DERGİSİ**

Cilt : 10 — Sayı : 3  
( 1950 )

*Turkish Bulletin of Hygiene and Experimental Biology*

\*\*\*

*Revue Turque d'Hygiène et de Biologie Expérimentale*

\*\*\*

*Türkische Zeitschrift für Hygiene und Experimentelle Biologie*

Vol : 10 — No : 3

AKIN MATBAASI  
Ankara — 1950

Issued by  
Publié par  
Herausgegeben von

**REFİK SAYDAM MERKEZ İHFAZINDAKİ MÜESSESESİ- Ankara**  
tarafından neşredilir.

Refik Saydam  
Merkez Hıfzıssıhha Müessesesi  
Farmakoloji Şubesi Çalışmalarından  
(Direktör Ord. Prof. Dr. Paul Pulewka)

## Türk Kenevirinin Nisbi Müessiriyeti Üzerine Tecrübeler

Yazan : Paul Pulewka

Türkeye Çeviren: Dr. Haydar Saitçi

Kenevir, Türkiyede lif ve tohum elde etmek için nisbeten büyük mikyasta yetiştirilir. Bundan başka yabancı halde de rastlanır.

Keyif verici kenevirin (esrar ihtiva eden cinsi) ziraatı, alım satımı ve kullanılması Türkiyede yasaktır. Fakat burada da diğer menketlerde olduğu gibi bazen gizlice yapılmaktadır. (Gökay Fahreddin Kerim 2,3,4.) (Uzman, Mazhar Osman 5).

Muhtelif memleketlerde ve uluslar arasında alınan müadele tedbirlerinin esrar sui'istimalini güçleştirdiği, fakat eski dünyanın öteklenberi esrar elde edilen mntıklarında bu sui'istimalin kaldırılmadığı ve Kuzey, Orta ve Güney Amerikada gittikçe yayılmasına mani olunamadığı malumdur. (Stringaris, 6), (Walton, 7), (Wolff, P. O., 8).

Mücadele ile ilgili memleketler için keyif verici kenevirin istihsalinin ve gittikçe artan ilzarının kontrolü zor bir meseledir.

Geniş bir literatürden meydana çıktığı üzere, kenevirde keyif verici zehirin husulü için irsi ve muhit faktörler müsaait olmalıdır. Buna dair muhtelif şekilde anlayış ve hatta yanlış anlayışlar tek tük de olsa bulunmaktadır. Her halde, bu gün artık keyif verici kenevir adı altında muayyen bir cins anlaşılmalıdır. Bugün bile ekseriyet tarafından haksız olarak Cannabis indica ismi keyif verici kenevir yerine konmuş bulunuyor. Umumiyetle kabul edildiğine göre kenevirde keyif verici zehirin teşekkülü için muhit faktörleri olarak sıcaklık, kuraklık ve kuvvetli güneş ziyası lüzumludur.

Muayyen irsi vasıfları ile istifası (Selection), inkişatının duraklaması ve tereddidi bakımından iklimi ve zeminin ehemmiyeti vardır.

Hundan başka vasıfların tezahürü (yani vak'anızda kenevirde keyif verici madde husulü) muhiti şartlar tarafından hızlandırılabilir, veya yavaşlatılabilir. Değişik tiplerin evsaf sabitliği muhiti şartlar tesirile değişir. İçlerinde muayyen derecede evsaf teşekkül etmiş nesiller sayısı da bu şartlara tabi olarak değişmek zorundadır.

Kenevir cinslerinin morfolojik vasıfları ve keyif verici zehir miktarları arasındaki münasebet halen yeter derecede izah edilememiştir. Münferit vak'aların umumileştirilmesi yanlışlıklara yol açabilir. Menşelerine, morfolojik vasıflarına, liflerin ve tohumların kemmiyet ve keyfiyetine ve diğer hususiyetlerine göre tasnif edilmiş cinslerin ne derecede keyif verici zehir ihtiva ettiği tecrübi kontrol yapılmaksızın ifade olunmamalıdır.

Türkiye lif ve tohum istihsalı için yetiştirilen kenevir nebatının müessiriyeti üzerine ilk sistematik araştırmalara 1937 yılında başlandı.

1937 nin Ağustos sonu ile Eylül ayı başlarında gümrük makamları tarafından Sağlık Bakanlığı kanalı ile yetiştirildiği yerler bildirilerek, kurutulmuş kenevirin muhtelif kısımlarından alınmış, ayrı ayrı 520 nümunenin Cannabis sativa veya indica nev'ine ait olup olmadıklarının muayenesi istegile gönderilmişti. O zaman ki ve hatta bugün mevcut olan konuşma alışkanlığına göre bu adlar altında keyif verici zehir ihtiva etmeyen ve eden kenevir anlaşılıyordu. Bütün nümüneler Antalya Vilayetinde ki Korkutefinden ve civarındaki 14 köyünden alınmıştı.

850 - 1100 metre irtifanda olan bu yerlerde kenevir üretimi, tohum ve lif elde etmek gayesiyle yaz aylarında sun'i olarak sulanan arazide yapılmıştı. Mıntıkamın iklimi hakkında 60 kilometre doğu kuzeyinde bulunan Isparta meteoroloji istasyonunun (Yüksekliği 1000 metre) resmi raporları bir fikir verebilir. (Tablo: 1)

Aşağıdaki celvelin gösterdiği rakamlar, Isparta istasyonunun 1937 deki resmi hava istatistiğidir.

Tablo 1

İsparta İstasyonunun (1000 m. irtifada) 1937 Yılındaki resmi hava istatistiği

	Havret											
	Ocak	Şubat	Mart	Nisan	Mayıs	Hazir.	Tem.	Ağus.	Eylül	Ekim	Kasım	Aralık
Aylık ortalama	-1	6	10	11	15	19	24	24	21	13	9	5
Mutlak max	10	15	24	27	29	31	36	34	34	28	22	16
Mutlak Min	-12	-5	-2	0	4	7	12	12	7	3	-1	-8
Günlük büyük farklar	14	16	20	19	21	16	18	21	21	19	17	12
25° nin üstüne çıkan yaz günleri sayısı	0	0	0	1	6	24	31	31	29	5	0	0
0° nin altındaki günler sayısı	23	15	6	0	0	0	0	0	0	0	1	10
0° nin altında kalan kış günleri sayısı	10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3
Rüzgâr istikâmeti ve sür'ati m/saniye	NO 5	S 3	SW 2	NO 2	SW 2	NO 1	SW 2	SW 2	NO 2	SW 1	SW 2	S 2
Bulutluluk ortalaması 0-10	6	6	5	6	6	2	7	2	2	5	6	7
Berrak günler sayısı	5	4	9	1	3	15	16	20	21	10	4	1
Kapalı günler sayısı	15	9	5	8	6	0	0	0	1	5	8	14
Ortalama nisbi rutubet	71	75	57	62	65	45	41	44	47	68	81	76
Yağış miktarı mm.	63	27	19	100	65	8	2	2	11	64	96	74
Yağmurlu günler sayısı	11	8	3	11	15	6	2	2	1	7	13	13
En büyük günlük yağış miktarı	20	9	14	35	15	4	2	2	11	37	42	45

Aylık resmi yağmur kartlarının izahatına göre Korkuteli havalisi yazın Ispartadan daha kuraktır. Her iki mıntıkanın 1938 yılındaki yağış miktarları Tablo 2 de gösterilmiştir.

**Tablo : 2**  
**Aylık Yağışlar 1937**

	Isparta mm.	Korkuteli mm.
Ocak	51-80	81-120
Şubat	21-50	51-80
Mart	11-20	11-20
Nisan	81-120	51-80
Mayıs	61-80	41-60
Haziran	1-10	0
Temmuz	1-10	1-10
Ağustos	11-20	0
Eylül	11-20	1-10
Ekim	61-80	61-80
Kasım	81-100	151-200
Aralık	61-80	81-100

1937 de aylık yağışlar.

Mevzuu bahis mıntıkanın iklimi Anadolunun yüksek arazi iklimi ile Akdeniz iklimi arasında bir geçit teşkil eder. Yaz ayları yağış kıtlığı kuvvetli güneş ışığı ve gündüzlerin sıcak gecelerin serin olması ile vasıflanmıştır.

## U s a d ı

Cannabis Preparatlarının müesseriyetini tayin için tutulacak yol, bilhassa S.Loewe (9) nin mukayeseli tecrübelerinden meydana çıkmaktadır; köpeklerde ataxi linsule getiren tesire istinad eden bu metod,

şimdiye kadarkilerin en iyisi idi. Fakat köpek testi küçük kenevir miktarlarından yani 0,5—8 g lik nünunelerden ekstrakt yaparak inuayene etmek için kâfi derecede hassas değildi. Köpek üzerinde kitle halinde tecrübelerin yapılması da büyük zorluklar tevliid ediyordu. Tavşanda korneada anastesi yapan tesire dayanan Gayer (10) testinin spesifik olduğunda şüphemiz vardı, (Pulewka ve A.T. Yeginsoy 11). Bu düşünceimizin doğruluğunu S. Loewe'nin tecrübeleri isbat etti. Genç horozlardaki tecrübeler, bize hayvanların yağda eritilmiş uygun miktardaki esrar ekstraktının adaleye zerkini müteakıp spontan olarak hareket etmediklerini ve sakin durduklarını ve büyük dozlarda ataksi husule geldiğini gösterdi. Fakat biz az hassas olması sebebiyle horoz testini de kullanamadık.

Nihayet, test objesi olarak, müsadere edilmiş esrar nünunelerinin müessiriyetinin isbatı için 1936 dan beri kullanmakta olduğumuz he yaz fareleri, bunun için de kullanmağa karar verdik (11).

Esrarın faredeki nisbi müessiriyeti oldukça yakın olarak tayin edildiği zaman, tamamen kat'i netice almaya lüzum görmedik.

Müteaddit tecrübelerin yapılmasında, Doç. Dr. Remziye Hisar, Dr. Remziye Erkmen, Dr. A. Tefvik Yeginsoy, Dr. Eyüp Canat ve Kimyager Şaziye Edesen iştirak ettiler. Tecrübelerimiz esasında, sonradan keyif verici kenevirin tesirli maddesi olarak isbat edilen (Bak : Literatür S. Loewe, 9) Tetrahydro Cannabinol henüz inalüm değildi. Kenevir nebatlarımızla mukayese için standard olarak, Polis teşkilatı tarafından gönderilen esrar tozlarını seçiyor ve dört defa petrol etherle tamamen ekstraksiyon yaptıktan sonra, tam % 20 ekstrakt geri kalacak derecede muhallil maddeyi tebahhur ettirmek suretiyle hazırlıyorduk. 10 mg. ekstrakt, 1 ccm zeytin yağında eritiliyordu. Bu yağlı mahlülden tüberkülin şırıngası ile ölçülü bir miktar farelere intraperitoneal zerk ediliyor ve tesiri müşahade olunuyordu. Tok farenin ağırlığı ekseriya 14—18 g arasında idi. Hayvanların büyük bir kısmından yalnız bir defa, küçük bir kısmından ise 2 veya 3 defa 8—10 günlük fasıllarla istifade olunuyordu. Hayvanların bir kısmı, bilhassa 0,3 ccm den fazla yağlı ekstrakt mahlülünden intraperitoneal zerk edilmiş olanlar, tecrübeden 1—2 gün sonra esrar tesirinden tamamen iyi olmalarına ve normal hareket etmelerine rağmen 3—7 gün sonra ölüyorlardı. Müteakıp bir peritonitisin mevzu bahs olduğu aşikârdi. Esrar ekstraktlarının fare üzerindeki tesirleri tarafımızdan (11) 1940 yılında yazılmıştı.

Burada yalnız araştırmalarımızın anlaşılması için lüzumlu olan bilgiler tekrar edilecektir. Define bir tesir kuvveti olmamasına rağmen, kısaca standard ekstrakt dediğimiz esrar ekstraktının tesiriyle, kenevir ekstraktının tesirini birbiriyle mukayese etmek için üç tesir devresine istinad ediyoruz

Birinci devre : Küçük ekstrakt miktarları ile (mesela 20 gramlık fare için 0.75 mg) temin edilir. Zerkden 2—3 saat sonra meydana çıkar ve bir kaç saat devam eder. Bu tesir devresi spontan hareketlerin yüksek derecede azalması ile vasıflanır. Fareler hastalanmamışlarsa, ekseriya uyumaksızın gayet az hareket ederler. Burnuları yere istinad eder. Göz aralıkları darlaşmış fakat kapanmamıştır. Harici tenbih vasıtasıyla hayvanlarda, bir dakikanın kesri kadar bir zaman için hareketlerin devamı temin edilebilir. Fakat tekrar hemen pasif duruma avdet ederler. Bu devrede arada sırada bir az gıda ve su dahi ahrlar. Spontan hareketlerin azalmasını Kimograf'ta, ya farenin kulakğının yazıcı bir manivelâ ile bağlanması (Druckrey ve Köhler, 12) suretiyle veya titreine kafesi denen aletten istifade ederek tesbit ettik. Fakat hayvanların doğrudan doğruya gözle yapılan müşahadesinde birinci devre daha sarîh olarak teşhis olunabildiğinden böyle aletle tesbit etmeğe lüzum yoktur.

İkinci devre : Eğer 20 gram fare için 1,35 miligramlık ekstrakt dozları zerk edilirse, birinci devrenin temadisi olarak meydana çıkar. Bu tesir safhası, (Zoth 13), (Gayer 14) ve (Frommherz 15) in hafif narkotik tesirlerin ishâtında yaptıkları üzere fareyi dikey duran bir değneğe koyarak teşhis olunur. Biz 9. num. kalınlıkta ve temasın artması için 0,5 mm. lik sağlam, düz bir sicimle sarılmış statif değneği kullandık. Normal bir fare değneğin ortasından kendisine emin bir yer aramak için derhal ve ustaca yukarı tırmanıyor veya aşağı iniyordu. Müelliflerin gösterdikleri ve bizim de kani olduğumuz üzere, Chloral hidrat, Urethan veya Alkol gibi hakiki narkotik bir maddenin küçük dozu ile muamele edilmiş fare ataksik hareketlerle tırmanmakta ve büyütölmüş dozlarda ise, hayvan statifden kaymakta veya düşmektedir. Bu hareket tarzına mukabil uygun bir esrar ekstraktı dozunun tesiri altında bulunan fareler, statifde durumlarını değiştirmek için hiç bir hareket göstermeksizin tutunmuş olarak kalmaktadırlar. Eğer hayvanlar el ve ayak durmalarını değiştirmeksizin değneğe konularını müteakip 40 saniyeden az olmamak üzere tutunmuş olarak dururlarsa ikinci devreyi (+) müsbet olarak kabul ediyorduk. Frommherz'in tecrübelerinde (15), farelerde  $\frac{1}{50}$  lik alkoldeki esrar ekst-



raktının zerkinden sonra (hususile geldiği tarafımızdan yazılmış olan) ikinci devir alâmetleri zikredilmemiştir. Bunun alkolün narkotik tesirinden veyahut yüksek veya aşağı esrar dosajından ileri geldiğini izah edebiliriz.

Ekseri bir diğeri peşinden değneğe konulduklarında, bazı farelerin (alışkanlık sebebiyle) esrar verilmeksizin de değnekte tutunmuş olarak sakince kalmaları bir hatâ menba'ı teşkil edebilir. Bu hatadan 20—30 dakikalıktan fazla bir ara verilme suretiyle kaçınılabilir. Ağır bağırsak nezlesi ve Praemoribund (Moribund : ölecek insan veya hayvanın içinde bulunduğu, ve agoni devresi ile bundan evvelki bir zamanda ihtiva eden bir devrenin adıdır) halinde olan hasta hayvanlar ve nadiren sağlam hayvanlarda bazen müddeti uzamış bir tutunma semptomu gösterirler. Bunlar müşahade ve tecrübeden önce yapılan kontrolla kolayca teşhis ve ekarte edilir.

Üçüncü devre : 20 gramlık fare için 2,2 miligramlık standard extract dozları ile meydana çıkarılır ve artan merkezî felç yüzünden artık kendilerini stativ de tutamaz olmaları ve bir kaç saniyelik bir müddet sonra kaymaları ve düşmeleri ile karakterizedir. Eğer hayvanlar düz bir satıh üzerine yan vaziyette konulursa derhal doğrularlar. Dozun daha yükseltilmesi hayvanın ilerleyici merkezî felcini ve sonunda ölümünü intaceder. On tecrübelerde muhtelif standard dozların tesiri kontrol edildikten sonra onar farelik dört grup üzerinde yapılan tecrübeler, dozlarla tesir arasındaki aşağıda yazılı münasebelleri verdi.

**Tablo : 3**

10 hayvanlık grup No	1	2	3	4	
20 g için mg olarak doz	0,4	1,0	1,8	2,5	
Devrede Pozitif reaksiyon veren hayvanların sayısı	0	9	2	0	0
	I	1	6	1	0
	II	0	2	7	3
	III	0	0	2	7

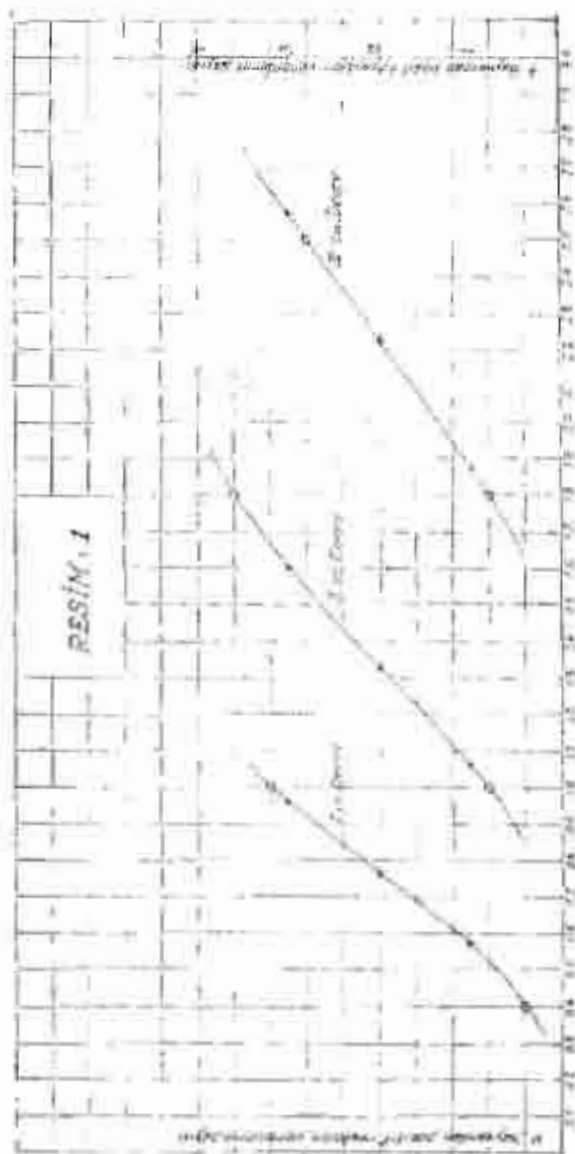
0. Devresi : İsbat olunamayan tesiri ifade eder.

Muayene edilerek kenevir nümunelerinden elde edilen petrol ether ekstraktının tesirini araştırılması ve bizim standard ekstraktımızın tesiriyle mukayesesi gerekiyordu. Kenevir nümuneleri toz haline getirildi ve standard esrar tozunda yapıldığı gibi devam edildi. (Fakat, kenevir ekstraktının yağlı mahlülünün standard ekstraktan daha hafif tesir etmesi sebebiyle 5—10 defa daha konsentre edildiğini nazarı itibara alınmalıdır). Her kenevir nümunesi ekstraktının kontrolü için 10 hayvan kullanıma farelerimizden sayısı kifayet etmiyordu, üstelik kenevir nümuneleri 10 fareye zerk için ekstrakt hazırlamaya yetecek derecede çok değildi. Bu yüzden ekseri kenevir nümunelerinin kontrolü için dörder hayvan kullandık. Tecrübelerin kıymetlendirilmesi için 3 tesir devresine müsteniden üç ayar münhanisinden istifade ettik. (Resim: 1)

Absis, standard ekstrakt dozlarını; sol ordinal scalası, her 10 fareden (+) müsbet reaksiyon verenlerin sayısını (yukarıda yazıldığı üzere 4 doz üzerine tecrübi araştırmalar yapılmıştır); sağ ordinal scalası üzerinde her dört hayvan üzerine hesab edilmiş (+) müsbet reaksiyon veren hayvanlar sayısı gösteriliyor. Böylelikle kenevir ekstraktı dozunun dört hayvanda meydana çıkmış olan tesirine göre, standard ekstraktın aşağı yukarı aynı tesiri yapan dozu okunabilir.

Kenevir nümunesinin nisbi müesseriyeti, ekstrakt yüzde miktarının, 10 miligram muayene edilen kenevir ekstraktının aynı tesirdeki standard ekstrakt dozu kıymeti ile zarbindan istihraç edilir. Azaltılmış hayvan miktarı ile tesir şiddetinin tam bir tayininin hassasiyetini bir parça kaybettiği anlaşılmaktadır. Meselâ; Her 20 gramlık fareye 0,1 ccm. yağlı mahlül = 10 mg. ekstrakt zerk edilmiş olsun, eğer tesir münhani sahasına düşmezse, o zaman tecrübe daha yüksek veya aşağı bir dozla tekrarlanır.

Misal: 1,2 g Cannabis drog'unda petrol etherle 0,106 yani % 8,8 reçine-extrakt edilir. Bunun yağlı mahlülünden 20 gram için 5'er mg. olacak üzere 4 fareye periton içine zerk edilir 2 fare birinci devreyi gösterir. O halde; 5 mg. kenevir ekstresi 0,75 mg. standart ekstrakt gibi veya 10 mg. kenevir ekstraktı 1,5 mg. Standard ekstrakt gibi tesir eder. 1 gram Cannabis drog'u 13,2 mg. kenevir ekstraktı gibi veya 66 mg. Standard esrar tozu gibi tesir eder. Cannabis nümunelerinin nisbi müesseriyeti Standard esrar tozu üzerinden 0,066 (yani Tablo 5 deki tasnife göre orta şiddetli olarak) hesap edilir. Ayar münhanilerini kullanırken Standard dozun 1,06 mg. kabul olduğuna 3 farenin birinci devreyi ve 1 farenin ikinci devreyi veyahut



Standard extract dose mg/20g

4 tarımın beşsinin de birinci devreyi gösterdiğine dikkat alınmalıdır. İkinci ve üçüncü mülhanilerde aynı şekilde kullanılacaktır.

— N e t i c e —

Kıymetlendirilmiş bir netice, Korkuteli imtıkasından yollanan 520 kenevir nümunesinden 369 unda alındı. Geri kalanlar da ve ekseri vak'alarda da yakalanan nümunelerin çok küçük olmasından dolayı muayene yapılması mümkün olamadı. Bazı tecrübelerde 4 faredede görülen tesir devreleri çok dağınık olduğundan bir netice okumağı mümkün kılamiyordu. Fakal extre miktarı tecrübelerin tekrarına kıfayet etmiyordu. 50 den fazla nümunenin muayenesinden, gelen miktarın bu işe ayrılan farelere kıfayet etmemesi sebebiyle vaz geçildi. Nihayet, Ocak 938 e kadar sonlandırılmış (yani kenevirin toplanmasından en çok altı ay geçmişti) tecrübeleri saydık.

Tablo: 4 her nümuneden Eylül veya Ekim 1937 de ve tekrar olarak Ocak 1938 de muayene edilmek üzere 2 defa kontrol edilmiş olan altı dişi kenevir nebatı ucundan elde edilen neticeyi gösteriyor. Bundan hata hudutlarının tam bir tayini yapılmaksızın, zamanla müessiriyeğin azalması neticesi çıkarılmamalıdır.

Tablo : 4

No	Yer	Muayene zamanı		Nisbi Müessiriye
1	Kargın	Eylül	937	0,031
		Ocak	938	0,037
2	Yellen	Eylül	937	0,032
		Ocak	938	0,039
3	Çayır kenarı	Ekim	937	0,063
		Ocak	938	0,048
4	Çayır kenarı	Ekim	937	0,025
		Ocak	938	0,032
5	Zivint	Ekim	937	0,104
		Ocak	938	0,075 0,082
6	Belen	Ekim	937	0,092
		Ocak	938	0,092

Muayenesi yapılan 369 numune 3 gruba ayrılır. Birinci grup 27 dişi, olmamış meyvalar, çiçekler taşıyan nebat uçlarından, İkinci grup 53 numune olup kenevir yapraklarından ve Üçüncü grup ise 45 erkek, çiçek ve yapraklar taşıyan nebat uçlarından müteşekkildi. Muayenelerin neticesi, her gruptaki numune sayısı, çıktığı yerler ve nisbi müessiriyetlerine göre tanzim olunmuş ve her nebatın yekün ve % de mikdarları tablo 4 de gösterilmiştir.

### Tablo : 5

Bize sorulan Korkuteli mutkasında lif ve tohum istihsal etmek üzere ekilmiş kenevir nebatının keyif verici zehir ihtiva edip etmediği suali, her üç gurupta, iki imkâna göre yani tesirli ve tesirsiz diye tablo : 5 de cevaplandırıldı. Yalnız, nebatların küçük bir kısmı keyif verici zehiri havi değildi. Bu mutkanın muayene edilmiş olan nebatları, artık isbat olunamaz derecede küçükten en kuvvetli tesire kadar bütün tesir derecelerini ihtiva eden büyük genişlikte, devamlı bir müessiriyet Spektrumu gösteriyor. En çok olarak orta müessiriyet mevcuttur. Erkek grubun müessiriyeti dışidekilerden bir az daha zayıftır. Belki bu farkda çok küçük sayıda erkek numuneler gönderilmesi neticesidir. Aynı surette değişik köylerden gelen numunelerde yine cüz'i miktarlar sebebiyle tesir şiddetinde farklar olmaktadır. Mesela Yavuz Köyünde yetişen nesiller az tesirlidir. Binaenaleyh, Köylerin teker teker neticesine değil umumi neticelere bakmak lâzımdır. O halde tecrübelerin isbat ettiği ve artık bundan dolayı beklendiği üzere munyyen yerlerde yetişen nebatlarda diğer alâmetler gibi keyif verici tesirde değişmektedir. Bu bakımdan nazari olarak bir mutkada yetişen kenevir, keyif verici zehiri ihtiva eder veya ihtiva etmez diyerek bir taksim yapılamaz. Keyif verici müessiriyetin variation münhanisinin şekli ve vaziyetine, yani ortalama müessiriyetin yükseklik ve genişliğine bakılarak fark belirtilir.

Cüz'i variation genişliğinde, cüz'i ortalama müessiriyet gösteren kenevir üretimine pratik olarak keyif verici zehiri ihtiva etmez nazariyle bakılabilir. Burada, çalışmalarımızdan meydana çıkan pratik neticeleri ayrı ayrı gösteremiyoruz. Yalnız şu söylenebilir ki, muayene edilen bir mahsuldeki büyük bir variation genişliği ve tesir kuvveti bulunması, nebatların esrar istihsalı niyetiyle ekildiğini düşündürmez. Kenevir ekiminin bugünkü durumunda ancak tek tük köylü müessir nebatın zuhuruna mani olabilecek durumdadır. Bir suç isbat edilemediği müddetce de köylü mes'ul edilemez.

Standard esrar tozu üzerinden hesaplanmış nisbi müessiriyet		0,0025	0,0026-0,025	0,025-0,075	0,075-0,126	0,125		
1 inci grup Çiçekli ve yapraklı dişi nebat uçları	No.	Çıktığı yer	Tesirsiz	Hafif	Orta	Şiddetli	Çok Şiddetli	Toplam
	1	Kargin	1	2	19	7	3	
2	Yelten	3	18	32	2	0	55	
3	Belen	0	3	20	4	0	27	
4	Kemar emer	0	0	9	2	1	12	
5	Uzun oluk	3	1	1	0	0	5	
6	Yazir	0	1	11	0	0	12	
7	Çomaklı	0	1	1	0	0	2	
8	Çayır kenarı	8	8	22	4	1	43	
9	Yavuz	12	3	5	0	0	20	
10	Zivint	0	7	22		0	34	
11	Yaka	0	0	6	4	4	14	
12	Leylek	0	0	2	2	0	4	
13	Garipçe	0	0	6	0	0	6	
14	Korkuteli	0	0	1	1	0	2	
15	Malûm değil	0	1	2	0	0	3	
	Yekûn	27	45	159	31	9	271	
	% de miktarı	1,96	16,61	58,67	11,44	3,32	100	
2 inci grup Yapraklar	1	Kargir	0	1	2	1	1	5
	2	Yelten	0	11	14	2	0	27
	3	Belen	0	0	5	0	0	5
	4	Kemer	0	0	1	0	0	1
	5	Uzun oluk	0	0	2	0	0	2
	6	Çomaklı	0	0	1	0	0	1
	7	Çayır kenarı	0	0	1	1	0	2
	8	Yavuz	1	0	2	0	0	3
	9	Zivint	0	1	2	0	0	3
	10	Leylek	0	0	0	2	0	2
	11	Belli değil	0	0	2	0	0	2
		Yekûn	1	13	32	6	1	53
	% de miktarı	1,89	24,53	60,38	11,31	1,89	100	

## The Control of Trachoma in Schools in Adana

Dr. İzzet Bilger

In Turkey, the first attempt to control trachoma among school children was made in Istanbul in 1919. In one orphanage, where the incidence of trachoma was high, separate class rooms were assigned to healthy and trachomatous children. Two new schools were founded in Beykoz and Yıldız for trachomatous children in the city.

In Adana, the first measure, which was taken in 1924, was to establish a clinic for free treatment and to collect statistical data. In the following years new stations were founded in south - eastern part of Turkey which includes Adana.

In 1933 and 1934 there were 25 schools for trachomatous children in that region. In 1939, 11258 children were examined and 2410 of them were found trachomatous.

Principle measures which were taken are :

1. Examination of all children who applied for registration to school.
2. To send trachomatous children to schools which are assigned to them.
3. Yearly examinations in schools, to detect new cases.
4. Free treatment for trachomatous children in their schools and to send them to free hospitals, if it is necessary.

4 — Sırayel arazi gösteren öğrencilerin muvakkal bir zaman için okuldan uzaklaştırılması.

5 — Mümkün olduğu şekilde ve her fırsattan istifade ederek öğrencilere Trahom hakkında telkin ve nesayihle bulunulması.

Bir ikinci on senelik çalışma programının tatbiki ise: Adana okullarındaki Trahom problemini esasından hal edeceği ümidinde bulunmaktayız.



veya Ekrazman ameliyeleri tatbik edilmiştir. Bu suretle vasatı olarak senede (567) öğrenciyeye cerrahi müdahale yapılmıştır. Diğer orta, lise ve meslek okullarında tesbit edilen (7×0) trahomlu öğrenci için, ayrı bir okul ve hattâ ayrı bir sınıf ayrılmasına imkân olmadığından bunların içinde faal devrede ve ifrazatlı olanlar sirayet tehlikesi geçinceye kadar bir müddet okuldan uzaklaştırılmış ve bunların okullarda hiç olmazsa ayrı sıralarda bulundurulmalarına çalışılmıştır. Bu öğrencilerin aynı zamanda tedavileri dispanserlerde muntazaman takip edilmiştir.

Bu disiplinli ve programlı çalışma sayesinde on sene zarfında mühim başarı elde edilmiştir. 1939 tedaris senesi başında faaliyette bulunan (8) trahomlu okul, 1949 tedaris senesi başında (4) e ve umum okullardaki (% 21,4) olan trahom edeksidede (% 8,4) inmiştir. (Grafik : 3 A, B, C.) Aynı zamanda ilk senelerde fazla olan Progressiv devrenin (Tr. I. II), yavaş yavaş Regressive (Tr. III. IV) devreye intikal ettiği görülmüştür (Grafik 4).

1939 senesi başında orta, lise ve meslek okullarında görülen en yüksek trahom nisbeti de tedricen azalmaya başlamıştır. Esasen sistematik ve muntazam tedaviye tâbi tutulan ilkokul öğrencileri ya tamamile şifa bularak (Tr. IV) ucyahutta büyük bir salahlı ortaokula dahil olmuş bulunuyorlardı. Bu suretle evvelki senelerde muayene esnasında sirayet arazi göstermesi hasehile mühim bir kısmının muvakkaten okuldan uzaklaştırılmasına lüzum görülen trahomlu öğrenciler adedide gittikçe azalmış bulunuyordu. Son senelerde ise bu nisbet asgarî hadde inmişti. On sene zarfında yapmış olduğumuz tedavi ve savaş sayesinde pek az Kornea ihtilâti ve körlük kaydedilmiş diğer trahom ihtilâtlarına ise hemen hemen hiç tesadüf edilmemiştir. (Grafik 5)

On sene zarfında Adana okullarında elde edilen müsbet neticede aşağıda zikrettiğimiz hususların mühim rolü olduğunu belirtmek isteriz:

1 — Bütün okullara (ilk, orta, lise, meslek ve yüksek okullar) girecek öğrencilerin sıkı bir şekilde Trahom muayenesine tâbi tutulmaları.

2 — Her şeye rağmen ilk okullardaki tedaviye fasıla vermeden muntazaman devam edilmesi.

3 — Faal devredeki Trahomlulara her sene Reklaj veya Ekrezman yapılması.

Bizde ; ilk Trahom savaşına 1924 tarihinde Adanada Sıhhat Dairesinde endeks alınak ve poliklinik yapmak suretile başlanmıştır. 1925 de Adıyaman, Malatya merkezlerle Samsat ve Çağlam bucaklarında ve daha sonra Behisni ve Kilis ilçeleri Gaziantep ilinde Trahom hastane ve dispanserleri açılmıştır. Bunlara 1930 da Adanada 40 yataklı bir Trahom savaş hastane ve dispanseri ilâve edilmiş ve 1933 tarihinde de Siverek, Urfa ve Maraş hastaneleri faaliyete geçirilmiştir.

Okullarda Trahom savaşına gelince ; 1919 da İstanbul Darülmülâzım larından ayrılan (700) Trahomlu öğrencinin tecrit ve tedavisi ile işe başlanmıştır. Valdebağ, Ortaköy, Bebek, Balmumcu, Zincirlikuyu, Beykoz, Çağlayan, İmrehor ve Yedikule Darülmülâzımlarında bulunan Trahomlular evvelâ ayrı sınıflarda okul tabipleri tarafından tedavileri takip edilmiş ve bilâhare Beykoz kasrında müstakil Trahom okulu tesis ve esaslı bir şekilde organize edilmiştir. 1933-1934 tarihlerinde Adana'da (7), Gaziantep'te (6), Kiliste (4), Behisnide (1), Adıyamanda (1), Malatyada (1), Maraşta (1), Urfada (3), Siverekte (1) olmak üzere (25) Trahomlu okul vardı.

1939 tarihinde Adana okullarında Trahom savaşına başlandığı zaman (8) ilkokul Trahomlu olarak ayrılmış bulunuyordu. O senenin başında bütün Adana okullarında (İlk, Ortaokul, Lise, Meslek okulları ve Enstitüler). (11258) öğrenci muayene edilmiş ve bunun (2410) u Trahomlu olarak tesbit edilmişti (Trahom tarama çizelgesi: 1-, Grafik 1)

Savaşa, evvelâ o senenin başında ilk, orta, lise ve meslek okullarına ve enstitülere girecek öğrencilerin dispanserlerde başlanmıştır. Bu muayene neticesinde Trahomlu çıkan ilkokul öğrencileri Trahomlu okullara gönderilmişlerdir. Tedrisatın başlamasıyla beraber bütün okulların tarama usulü ile muayenelerine de başlanmıştır. Trahomlu okullarda muayene edilen öğrencilere tedavi fişi verilmek suretile tedavi altına alınmışlardır. Bu tedavi fişi ile öğrenciye ; okuldan çıkıncaya kadar her sene birer ek fiş ilâve etmek suretile son sınıfa kadar, bütün okul müddetince geçirdiği safahatı takip imkânı verilmiştir. Tarama esnasında Trahomsuz ilk okullarda Trahomlu çıkan öğrenci derhal Trahomlu okullara sevk edilmiştir. Bu suretle 1939 senesi başında tedavi altına aldığımız (8) ilk Trahomlu okulda (1620) trahomlu öğrenci tedavi altına alınmış bulunuyordu (Grafik 3).

Bu trahomlu okullara hemen hergün bir sağlık memuru veya yetmiş bir hastabakıcı göndermek suretile tedavileri takip edilmiş ve faal devredeki trahomlu öğrenciler (20-30) kişilik postalar halinde tedavi fişleriyle beraber hastaneye getirtilerek, şekline göre Reklaj

ma aile en ufak bir şüphe karşısında dispensere gönderilen öğrenci kat'i bir teşhis elde etmeden tekrar okula kabul edilemez.

Okul profilaksisi ve Trahom savaşında propagandanın rolü çok büyüktür. Bu propagandanın en münasip ve en uygun yeri de hiç şüphesiz yine okuldur. Ve okul yolu ile aileyi aydınlatmak ve hastalığın tehlikesi hakkında, öğrencilerden birer propaganda vasıtası olarak istifade etmek müheni nuvaffakiyet amillerinden birini teşkil eder. Esasen Trahomun sebebi tetkik edildiği zaman ailenin, Trahomun hakiki beşiği olduğu meydana çıkar. Vak'aların büyük bir kısmında Trahomun çok küçük yaşta iken alınması hesabı ile Trahoma karşı yapılacak en müessir profilaksinin asıl sırayetin menbaı olan aile ocakına tevcih edilmesi icabeder. Bu suretle öğretmen veya mürebbi sağlık öğütlerini öğrenci vasıtası ile aile muhitine yayar. Bu öğütler vücut temizliği, yaşanılan yerin temizliği müşterek yalmanın mahzurları, kucaklaşma ve öpüşmenin leua neticeleri, şahsi tovalet eşyasının müştereken kullanılmaması ve gözlerin en ufak rahatsızlığında muayene ve kontrolün lüzumundan ibarettir. Bundan başka ders programlarına göz huzussıhası ve hıfzassa Trahom hakkında bir bahis ilâve edilir. Duvarlara hastalığın velenetini ve profilaktik tedbirleri gösteren levhalar asılır. Derste öğretmenini izahatını ikmâl ve itmam eden projeksiyonlar ve Trahom hakkında gösterilen filimlerle propaganda kuvvettendirilir.

Bargy, Trahom savaşında öğretmeni en müessir yardımcı olarak kabul eder. Bu savaşta öğretmenin vazifesi muzaaftır. 1 - Bir kerre ailede Trahom propagandasının hakiki organizatörüdür. Dersleri ve öğütleriyle öğrenciye her zaman telkinde bulunabilir. 2 — Öğrenciler üzerinde daimî nezaret ve kontrolü ile bizzat profilaksiye yardım eder. 3 - Nihayet küçük merkezlerde, küçük Trahomluların tedavisinde hasta bakıcının yerini tutar. Uzun zamandanberi Tunusta bu işle meşgul bulunan Dr. Guenod, her sene öğretmen namzetlerine Trahom hakkında konferans vermek broşür dağıtmak suretile onları bu hususta hazırlamağa gayret etmiştir. Fakat Daha sonraları bunlara konferans vermenin ve broşür dağıtmanın kâfi gelmediği anlaşılmiş ve: 1 — Trahomun başlıca şekillerini ve devrelerini tanıtmak, 2 — Kapak çevirmesini öğretmek, 3 — Muhtelif kolir nevilerini kullanmak, 4 — Mutal dezenfeksiyon hakkında malûmat vermek gibi basit bilgilerle de teçhiz etmek zarureti hasil olmuştur. Ancak bu suretle müstakbel öğretmenleri ileriki vazifelerinde birer kuvvetli yardımcı olarak yetiştirmek mümkün olabilmiştir.

tedavi edilir. Kullanılan ilaçlar; Kolirler (Sul de zinc, Nitrate d'argent, Argyrol, Rivanol), pomatlar ve koterizatörler (Alun ve Sul de cuivre kalemî) dir. Bu tedaviye uzun müddet, fasıla vermeden her gün devam etmek lâzımdır. Bu sebeple Dr. Jasski bir hastabakıcının dikkatli bir şekilde ancak yüz öğrenci ile meşgul olabileceği ve öğrenci adedi bu yekünü geçtiği taktirde ikinci bir hastabakıcının yardım etmesi hususunda ısrar etmektedir. Talbot tedavinin tatbikini akşam üzeri ders bittiği zaman uygun görmektedir. Bu şekil, öğrencinin çok az ve tedavi bizzat öğretmen tarafından tatbik edilen küçük mintakalarda muvafık olabilir. Öğrencisi fazla olan diğer okullarda ise; hastabakıcının uzun müddet öğrencilerle meşgul olması ve tedavi saati ile ders saatinin aynı zamanda birleşmemesi icap eder.

Çok defa tedaris senesi zarfında şifaya yüz tutmuş bir çok vak'aların tatil esnasında tedavisiz kalmalarından dolayı sene başında tekrar faal şekle intikal ettiği görülmektedir. Buna karşı, ya tatil esnasında icap eden tedavinin tatbiki hususunda aileyi ikaz etmek ve yahutta okulda sene içindeki tedaviyi devam ettirmek icabeder. Bu ikinci şeklin daha faydalı olması mümkündür.

Trahomonun bazı şekillerinin okul dahilinde tedavilerinin devamına imkân görülememektedir. Bunlar iki kategoriye ayrılır:

1 — Masaj, iskarifikasyon, kürtaç gibi küçük ameliyelere ihtiyaç gösteren ve hastabakıcının faaliyet sahasının dışında bulunan florit devrindeki vak'alar.

2 — Trikyazis, pannüs, kornea karahaları ve istafilom gibi cerrahi müdahale ve hususî ihtimama ihtiyaç gösteren vak'alar. Bu gibi hallerde, ebeveynin rızası alınmak şartile çocuk hastaneye sevk edilir. Ve orada ameliyat ve tedavisi yapılır.

Okuldan derhal uzaklaştırılması icap eden vak'alar ise şunlardır:

1 — İfrazatlı Trahomlular. Âfetin derecesine göre Katar mükös vevahutta Katar pürülant arazi gösterenler. Bu Trahomlular, kolayca hastalığın yayılmasına vasita olurlar.

2 — Trahomlu veya trahomsuz hat Konjonktivitler. Bunlar bir kaç gün zarfında bütün okulda epidemî yapmak tehlikesini gösterirler ve böyle bir vasatta ise Trahom kolayca yerleşebilir. Bu şekildeki öğrenciler derhal okuldan uzaklaştırılarak dispansere gönderilir. Ve orada ifrazat kesilinceye kadar tedaviye devam edilir. Şifa bulduğuna dair bir rapor getirmediğçe de tekrar okula gelemez. Traho-

rahomlu bir okulda tedaviye başlamazdan evvel refraksiyon derecesini tayin ve hastalığın herhangi bir arıza yapıp yapmadığını tebarüz ettirmek maksadiyle bütün öğrencilerin görme derecesi tespit edilmelidir.

1934—1935 Senelerinde Mısır okullarında yapılan böyle bir muayenede öğrencilerin % 78 inde vizyonun normal ve % 21 inde ise noksan olduğu meydana çıkmıştır. Trahomun Kornea üzerinde yapmış olduğu ihtilâtlarda bazı müellifler tarafından büyütülmüştür. Yine aynı seneler zarfında Mısır okullarında muayenesi yapılan (9955) öğrencinin (333) ünün bir Korneasında, (171) inde ise her iki Korneasında kesafet görülmüştür. Trahom Pannüs'üne ait bir âraza tesadüf edilmemiştir. Muayenesi yapılan bu öğrencilerin % 95 inin her iki Korneası şeffaftır. Mısır okullarında yirmi sene evvelkine nazaran, bu günkü durum çok daha iyi gözükmektedir. 1914 senesinde Tanta okulunda her iki Korneanın % 66 sı şeffaf olduğu halde bugün bu nisbet % 95 e yükselmiştir.

Trahom sirayeti dolayısıyla Trahomlu öğrencileri mutlaka diğerlerinden tecrit etmek mecburiyeti var mıdır?

Bu hususta henüz kat'i bir neticeye varılmamıştır. İngiltere, Belçika, İtalya ve Macarista'da olduğu gibi Trahomlu okulları ayırmak ve orada tedavilerini takip etmek düşüncesi mevcut olduğu gibi; bu fikrin aksine olarak aynı okulda fakat ayrı sınıflarda okutmak taraftarı olanlar da vardır. Umumiyetle ifrazatsız Trahomluları aynı sınıftaki sağlam çocuklarla beraber bulundurmakta bir mahzur görülmemektedir. Bazı memleketlerde, Almanya'da olduğu gibi sınıfın bir köşesine hususî sıralar koymak suretiyle de Trahomluların tecridi düşünülmüştür. Mac-callen, Morax, Talbo, Collin gibi müellifler bu şekildeki tecridin yersiz olduğu ve bunların aynı sınıflarda oturmalarında hiç bir mahzur mevcut olmadığı kanaatindedirler. Bu müellifleri sirayetin husulü için, meuf şahıs ile sağlam arasında mütemadî bir entimitenin husulünü esas olarak kabul etmektedirler. Bu şeraiti ise; ancak aile yuvasında ve bilhassa anne ile yeni doğmuş çocuk arasında bulmak mümkündür. Okula girmezden evvel Trahomlu bulunan çocukların hemen ekserisinin Trahomu aileden aldıkları muhakkaktır. Bu sebeple okul sirayetinin istisnaî olduğunu kabul etmekte ve Trahomlu öğrencilerin hususî bir tecride lâbi tutulmalarına ihtiyaç olmadığı kanaatindedirler.

Okulda, ifrazatsız ve ihtilâtsiz, başlangıç ve yahut presikatriyel veya sikatris devrinde bulunan ve Florit ârazi gösteren Trahomlular

edilir. Birçok öğrencinin bir arada bulunduğu büyük merkezlerde okul tedavisini organize etmek büyük bir müşkilât göstermez, bir göz mütehasssının direktifi dahilinde bir hasta bakıcı veya aynı şekilde iyi yetişmiş bir mürebbi, Trahomlu öğrenciyi her gün ilaçlamak vazifesile ödevlendirilir. Mütehasss öğrencileri mütemadi kontrolden geçirerek masaj, ekspirasyon gibi müdahalelere lüzum olup olmadığını tesbit eder. 1903 tarihinden beri Trahom savaşına başlamış bulunan Mısır'da : 32 sabit, 11 seyyar hastaneden başka ilk okullara mülhak birer de göz dispanserleri vardır. 1928 tarihinde adedleri otuza yükselmiş bulunan bu okul dispanserlerinin bugün daha yüksek bir miktarda olduğuna şüphe yoktur.

Dr. Jassky tarafından idare edilen Filistin'deki okul savaşı kısa zamanda parlak neticeler vermiştir. Burada bütün öğrenciler senede dört defa bir göz mütehasssı tarafından muayene edilir. Her öğrencinin bir fişi vardır. Bu fişte: 1 — muayene neticesi ve hastalığın şekli, 2 — İki muayene arasında gözde husule gelen patolojik değişiklikler, 3 — yapılan tedavi, 4 — Kürtaç ve masaj gibi müdahaleler kaydedilir. Gözlerinde ifrazat bulunan öğrenci muvakkaten okuldan çıkartılır. Ve okul dışındaki dispanserde tedaviye mecbur edilir. Trahomlu öğrencilerin tedavileri her okulda bu husus için hazırlanmış bir salonda yapılır. Bir hastabakıcı her sabah muayyen saatlerde göz mahlüllerini çocukların gözlerine damlatır. Bir hastabakıcı günde beş okulda vazife ifa eder. Bu suretle (7500) öğrenciye (10) hastabakıcı tahsis edilmiştir. Bu şekilde yapılan tedavi neticesinde vak'asına göre bir veya iki sene zarfında bâriz selâh elde edilmiştir. Tedavi edilen bu öğrencilerin hiç birinde Trahom ihtilâtlarından ne bir Keratitis, ne de bir kapak deformasyonu görülmüştür. Yapılan bütün ihtinama rağmen % 2-3 nisbetinde küçük bir azlık müstesna olmak üzere diğer büyük ekseriyette tam şifa elde edilmiştir.

Okullarda, Trahom savaşına bütün öğrencileri Trahomlu ve Trahomsuz olarak ikiye ayırmakla başlanır. Prensip olarak bu muayene biri tefris senesi başında diğeri nihayetinde olmak üzere iki defa yapılır. Bütün öğrenciler hekimin muayenesinden geçer. Bu muayenenin aydınlık ve temiz bir yerde yapılması ve sıhhi lâzımlere riayet edilmesi şarttır. Muayene esnasında parmakların kapak Konjonktivasi ile temas etmesi hasebiyle hastalığın sağlamlara bulaşmasına mani olmak için dikkatli bulunmak gerektir. Hekimin yanında her muayeneden sonra kullanmak üzere Antiseptik bir mahlül ve elinde duvatiye bulunması lâzımdır.

laylıkla aldıklarını kayıtlı etmişlerdir. Mac'callen (Trahomlu bir kadının çocuğunu, daha doğmadan hastalığa yakalanmaya mahkûmdur) mütalâasında bulunmuştur. Yine bu müellif, doğumdan evvel genç anneye gösterilecek ihtimam ve telkin edilecek vesaya ile doğacak çocuğu kurtarmak mümkün olabileceği ümidindedir. Çocuğun muhitinin Trahomlu olması ve bunlarda Tissusadenoides'lerin daha gevşek ve daha kolaylıkla neuf olabilmesi hasebile hastalık kolaylıkla yerleşebilir. Nihayet mühim sebeplerden biri de büyüklerde bile elde edilmesi güç olan el aseptisinin çocuklarda imkânsız oluşudur.

1936 tarihinde Mac-callen neşretmiş olduğu Trachoma kitabında okul savaşına levkalâde önem vermekte ve 1903 tarihinden 1923 tarihine kadar geçen yirmi sene zarfında Mısır'da okul tedavisi ile meşgul olacak bir çok Mısırlı Doktorlar yetiştirdiğini ve Trahom devrelerini dörde ayırarak suretile teşhis ve tasnif keyfiyetini kolaylaştırdığını ve okul tedavisinin bir Kliniğe muntazam şekilde devâm eden bir hastanın elde edeceği faydadan daha mükemmel neticeler sağladığını bildirmektedir. Yine aynı müellif 1907 tarihinde Tarta okulunda birinci ve ikinci devrede % 62 olan faal Trahom nisbetinin yirmi yedi sene sonra 1934-1935 tarihinde Ophtalmic Hospital Müdürü tarafından aynı mektepte tedris senesi başında yapılan muayenede % 41 ve sene nihayetinde ise % 20 ye düştüğünü beyan etmiştir. Bu tedavi, iyi yetişmiş bir asistanın yardımı ile haftanın beş gününde bizzat göz mütehassısı tarafından yapılmıştır. Trahomlu öğrencilerinin tedavileri, Trahom intanını azaltmasına yardım eden âmillerden biri olarak kabul edilmektedir. Mac-Callen Trahomun aileden intikal etmesi ve okulun bu sirayet keyfiyetinde mühim tesiri olmayacağı kanaatı ile fazla masrafı mucip olan Trahomlu okulların ayrılmasının lüzumsuz bir tedbir olduğu kanaatinde. Ve sadece kullanılan suların temiz olması, havlu ve sair müşterek kullanılan eşyanın ayrılması yeter bir tedbir telâkki etmektedir. İngiltere gibi Trahomun siperadik olduğu memleketlerde Trahomlu öğrencileri hususî yatılı bir okulda tecrit ve tedavilerinin takibi uygun görülmektedir. Bu tedbir, okuldaki profilaksiden ziyade ailede temin ettiği profilaksi bakımından daha verimli ve daha kıymetlidir.

Trahomun mevcut olduğu memleketlerde bütün öğrencilerin göz kapaklarını muayene etmek suretile Trahom nisbet ve derecesini tayin etmek mümkün olur. Trahomun arazi gösteren çocuğu ve bu vesile ile de ebeveynini tedaviye tâbi tutmak imkânı kolaylaşmış olur. Muntazam ve mütemmül tedavî gören çocuktan kısa zamanda selâh elde

- 5 — Çocuklar sınıfta, tenefüste bütün gün bir arada bulunurlar.
- 6 Arkadaşlık dolayısıyla entim bir halledirler.
- 7 — Basit sağlık kaidelerine pek az riayet ederler.
- 8 — Afetin tehlikesi hakkında bilgileri yoktur.

Bütün bu sebepler dolayısıyla okul, bu noksan yetersiz bilgileri kuvvettendirmek, Trahomu şafi ve vaki tedavi etmek bakımından en müsait bir yerdir.

Trahoma karşı okulların mühüm rolü; çeyrek asırdanberi Trahom profilaksisi ile meşgul olan kimseler tarafından anlaşılmış ve tatbik mevkiine konmuştur. Fransa'da Trahoma karşı savaş lehinde çabayan De' Lapersonne 1887 de „Granolose„ a müptelâ bütün çocukların mutlaka okuldan uzaklaştırılması lâzım olduğu kanaatinde bulunmuştur. Diğer müellifler de (Trahomu okul ve atelyede meydana çıkartmaga çalışmanın mutlak bir zaruret olduğu) fikrini ileri sürmüşlerdir. Abadi (yerli ve Avrupa'lı okullarda öğretmenlerin Trahom profilaksi kaidelerini öğrenmelerini ve onları yapmakla mükellef olmalarını) istemektedir. Annam'da bulunan Cullen (öğrencinin vücut ve kıyafet temizliğine dikkat edilen okullarda; Trahomun gerilemekte olduğunu bildirmiş ve Trahom tedavisinin takip ve nezaret edildiği her yerde Trahomun aşikâr surette kayıp olduğuna emin olunmalıdır) kanaatinde bulunmuştur.

Trahomlu memleketlerde tatbiki uygun olan profilaksi skoler dört büyük esas üzerinde toplanır:

- 1 — Ders programlarında göz lüzumhasına ve bilhassa Trahomolojiye ait malumatın bulunması.
- 2 — Trahomlu öğrencinin tedavisi için ya okul dahilinde ve yahutta yakınında dispanser tesisi.
- 3 — Öğrencilerin gözlerinin mütehasıs bir doktor tarafından muayenesi.
- 4 — Trahoma mahsus sınıf veya daha iyisi okulların tesisi.

İlk zamanlarda İtalya ve Macaristan'da Trahomlulara mahsus okullar tesis edilmiş ve Grosz'e göre bu okullar çok mükemmel netice vermiştir. Bu trahomlu okullar, Trahom nuntkalarında profilaksi ve tedavi bakımından yegâne pratik hal suretidir. Bu okulların köylerde ve yatılı olmaları tercih edilir.

Çok eski müellifler Trahomun ilk çocukluk devrinde fevkalâde sık olarak vukua geldiğini ve çocukların hastalığı büyüklerden daha ko-



## Adana Okullarında Trahom Savaşı

Dr. İzzet Bilger

Adana Trahom Savaş  
Hastahane-i ve Dispanseri Baştabibi

Trahom Savaşına üç büyük cepheden başlandığı malumdur :

1 — Trahom musaplarını tayin ve tesbit etmek, 2 — Trahomun izalesi için icap eden yardımcı unsurları organize etmek, 3 — Profilkaktik bropaganda ile hastalığın yayılmasına mâni olmak. Trahom savaşındaki mühim gayelerden biri de sağlamları muhafazadan ziyade yavaş yavaş sirayet menbalarını da ortadan kaldırmaktır. Şimdiye kadar muhtelif memleketlerde yapılan Trahom Savaşında ancak Japonya, bütûn halkı muayeneden geçirdikten sonra Trahomluların vaki ve şafi tedavisini sağlayabilmiştir. Çok güç olan bu iş aynı zamanda ağır masrafa da mal olmaktadır. Ve tatbiki oldukça müşküldür. Trahom dispanserlerine devam eden hastalar üzerinde ise esaslı bir inceleme yapmak ve endeks almak mümkün olamamaktadır. Zira bu hastaların birçoğu ancak trahomun (ülser, pannüs, trikyazis) gibi ağır ihtilâtlarında istirablarını teskin ve görmelerini temin maksadile dispanserlere müracaat ederler ve bu ârâz selâh buldukça tedricen uzaklaşırlar. Halbuki okul, Trahom Savaşında gösterilen gayret ve muvaffakiyetin en iyi bir mamesi olabilir. Bu sebeple savaşta okulda temin etmek; tespit ve tedavi bakımından daha pratik ve daha ameli bir mahiyet arzeder. Zira:

1 — Trahom nisbeti çocuklarda daha fazladır.

2 — Bugünkü çocuklar yarının büyüklerini teşkil edeceklerinden bunları istikbale sağlam olarak devretmek zarureti vardır.

3 — Bu trahomlu çocuklar okulda muayyen bir yerde, muayyen saatlerde ve mükemmel bir disiplin ve nezaret altında bulunurlar. Bunlara istenildiği zaman, istenildiği şekilde tedavi tatbiki mümkündür.

4 — Okul ile aile arasında en iyi bropaganda vasıtasını öğrenciler teşkil eder.

mehreren Tieren teilweise und bei einer geringen Zahl vollkommen aufgehoben.

2 - Die Empfindlichkeit der normalen Kaninchenkornea wurde nach meinem Schema bei II, III, I, V IV zunehmend gefunden.

3 - Die Anesthiesedauer auf 5 Teilen wurde bei I, II III, V, IV, abnehmend gefunden.

4 - Cocain wirkt mehr auf den Korneateil V und die anderen I, A auf den Korneateil I laenger anesthesierend

5 - Monocain verursacht eine geringere Pupillenwirkung als Novocain, wirkt aber 1,5 mal laenger als jenes.

An Herrn Prof. Dr. **Soehring**, bei dem ich erst diese Methode erlernt habe, bin ich mit Dank verpflichtet.

---

Von den, bei meinen Versuchen angewandten L A zeigt nur Cocain an der mittleren Stelle der Kornea (No V) eine laenger dauernde anesthesische Wirkung als die anderen L A.

Nach den Tabellen 7, 8, 9 und 10 dauert die anesthesische Wirkung am laengsten auf den Korneateil No I und ihn folgt, abnehmend II, III, IV, und V.

### Besprechung

Nach diesen Versuchen kann man sehen, dass eine bestimmte Zahl der normalen Kaninchn keine normale Reflexe zeigen. Die Ursache dieses Vorganges kann a) An der individuellen Unempfindlichkeit, b) Krankhafte Zustaende und c) Anatomische Veraenderungen sein. Die individuelle Unempfindlichkeit kommt deswegen nicht in Betracht, weil man bei den meisten der Tiere die Unempfindlichkeit nicht auf allen Korneateilen findet. Nur in einer beschaenkten Zahl der Tiere war eine komplette Unempfindlichkeit vorhanden. Ebenso kommen auch die krankhaften Zustaende der Kornea nicht in Frage, sonst haetten viel mehr Tiere eine Korneaerkrankung ueberstanden haben, muessen. Dies ist sehr unwarscheinlich. Als dritte Moeglichkeit kommt die anatomische Abnormitaet in Frage. Dies halte ich warscheinlicher und es ist moeglich, dass bei solchen Tieren die Nervenfasern, die gewoehnlich aus dem Ciliarkoerpern stammen und nach dem sie ein Ringplexus um die Kornea gebildet haben, steigen gewoehnlich bis zur oberen Epithelschicht hinauf, haben sich nicht vollkommen entwickeln koennen.

Von den L A wirkt nur Cocain viel laenger anesthesierend auf den mittleren Teil der Kornea als die uebrigen L A, deren Wirkungen mehr auf dem Korneateil No I festzustellen sind. Dieser Unterschied kann an der chemischen Zusammensetzung der beiden Gruppe liegen. Diese Versuchen zeigen auch, dass Monocain, welches in meinen fruheren Untersuchungen, im Vergleich zu Novocain, bei einer geringen Pupillenwirkung starke toxische Wirkung hervorrief, 1,5 mal laenger anesthesierend wirkte als Novocain.

### Zusammenfassung

In diesen Versuchen stellte ich folgende Ergebnisse fest:

1 — Die Empfindlichkeit der normalen Kaninchenkornea bei

benutzt, welche 0,3 mm stark war. Wie ich selbst, nach meiner einfachen Methode feststellen konnte, kann man den Druck dieses Reizhaares als 4,65 g messen.

In diesen Versuchen wurden Novocain, Monocain, Stovain, Cocain und Tutocain untersucht. Und jedesmal 1 % ige Lösungen von diesen L. A. angewendet.

### **1 Die Prüfung der normalen Kaninchenkornea**

In diesen Versuchen wurde die Empfindlichkeit der normalen Kaninchenkornea untersucht und diese auf 5 von mir festgelegten Stellen geprüft. Die Untersuchung wurde bei 100 normalen Kaninchen ausgeführt. Bei den Untersuchungen wurde der Augenschlussreflex als Test angenommen. Je nach dem Auftreten dieser Reflexe wird es als positiv, schwach positiv und negativ bezeichnet. Auf der Tabelle 1 sieht man bei 71,4 % der Kaninchen die Korneareflexe positiv, d. h. normal, bei 18,8 % schwach positiv und bei 9,8 % negativ. Auffallenderweise bei einer geringen Zahl der Tiere war die Korneareflex vollkommen aufgehoben.

### **2 - Die anästhetische Wirkung der L. A. auf der Kaninchenkornea**

Die 1 % ige Lösungen von Novocain, Monocain, Stovain, Cocain und Tutocain wurden bei 4 Kaninchen, deren Korneareflexe normal befunden waren, untersucht. Die Prüfung der anästhetischen Wirkung fing erst nach 2 Minuten der Eintraufelung der Lösungen an. Die schwarz gefärbten Teile auf den Tabellen, zeigen die anästhetische Stelle der Kornea. Hier wurden, zum Beispiel, für die einzelne L. A. die Tabellen 2, 3, 4, 5 und 6 angegeben. Nach diesen Tabellen zeigen alle L. A., ausgenommen Cocain, ihre lokalanästhetische Wirkungen auf den Korneateil No 1. Die Dauer der Wirkung der einzelnen L. A. auf den verschiedenen Teilen der Kaninchenkornea kann man vergleichend auf den Tabellen 7, 8, 9 und 10 sehen. Nach diesen Tabellen ist die Anästhesiedauer, wenn man Novocain als 1 annimmt, für Monocain 1,5, für Stovain und Cocain 1,6 und für Tutocain 3,2.

## Normale Kaninchenkornea und als Test für die Wirkung von manchen Lokalanesthetica

Dozent Dr. Iszet Kautemir

Wie bekannt ist, werden die Lokalanesthetica (= L. A.) in Form von Oberflächenanästhesie, Infiltrationsanästhesie und Leistungsanästhesie angewendet. Alle L. A. kommen nicht in diesen 3 Formen zur Anwendung. Deshalb werden die L. A. nach ihren Wirkungsorten angewendet. Um die Lokalanesthetische Wirkung der L. A. zu prüfen, sind verschiedene Methoden angegeben. In diesen Versuchen wurden die L. A. auf dem Kaninchenkornea nach ihren lokalanesthetischen Wirkung geprüft.

Um ein genaueres Ergebnis zu bekommen, wird bei der Ausführung der Versuche immer dasselbe Reizhaar verwendet und die Versuche werden durch denselben Untersucher ausgeführt. Ausserdem müssen für diese Versuche geeignete Tiere ausgewählt werden. In meinen Versuchen sind diese Bedingungen genau berücksichtigt worden und hauptsächlich folgende zwei Punkte wurden erforscht:

1 — Die Empfindlichkeit der normale Kaninchenkornea.

2 — Die Empfindlichkeit der verschiedenen Korneateile gegenüber L. A. Die lokalanesthetische Wirkung der L. A. wurde von Soehring (Hamburg) auf elf verschiedene Teile der Kaninchenkornea untersucht. Als ich mit derselben Methode die lokalanesthetische Wirkung von manchen L. A. prüfte, fiel mir auf, dass die Korneateile nicht gleichmaessig anesthesiert werden können. Dies veranlasste mich zuerst, die Empfindlichkeit der normalen Kaninchenkornea bei mehreren Tieren zu prüfen. Um die normale Empfindlichkeit der Tiere zu prüfen, untersuchte ich auf dem Kornea eine Fläche von 1 cm Durchmesser, die ich auf 5 verschiedene Fläche teilte. Dadurch konnte man auch die Anesthesidauer der verschiedenen L. A. auf diesen 5 verschiedenen Stellen miteinander vergleichen.

Bei den Versuchen habe ich als Reizhaar eine Schweineborste

- 10 — Kochmann. Zur Prüfung u. Beurteilung einiger neuen Lokalanesthetica. *Aynı mecmua* Band 151. 1930.
- 11 — Edwin J. de Beer, Axel M. Hjort and Charles A. Cook. An Alanysis of Seasonal Influences on the Duration of Anesthesia in Albino Mice. *The Journal of Pharmacologie and experimental Therapeutics*. Volum 65, 1931.
- 12 — William H. Crosby. The vasoconstrictor Action of Cocain. *Aynı mecmu* Volum 65 1939 sayfa 150.
- 13 — A. R. Mc Intyre and R. F. Sievers. The Pharmacologie some new local Anesthetics. *Aynı mecmua* Volum 63, 1939 sayfa 369.
- 14 — Ther. *Pharmakologische Untersuchungsmethoden*. 1948.
- 15 — Sollman. *A Manuel of Pharmacologie* 1949.

- 3 — L A ile muamele edilen korneada anestezinin devamı giligide azalmak üzere I, II, III, V ve IV numaralı sahalardadır.
- 4 — Cocain V numaralı sahada, diğerleri I numaralı sahada daha uzun süren tesir göstermişlerdir.
- 5 — Evvelce yapılan deneylerde fare pupilindeki resorbtif tesiri Novocain'e nazaran daha az bulunan Monocain üst saht anestezisi bakımından Novocain'e nazaran 1,5 defa daha uzun süren anestezik tesir göstermiştir.

Deneylerin yapılmasında kullanılan tavşanlar için Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü ahırlarından faydalanma imkân veren Enstitü Direktörü Bay Dr. Niyazi Erzî'nin burada bilhassa teşekkür ederim.

## L İ T E R A T Ü R

- 1 — İzzet Kandemir, Ankara Tıp Fakültesi Mecmuası 1949 sayı 3 ve 4
- 2 — Rudolf Jaffe; Anatomie u. Path. der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumstiere 1931 Sayfa 460/1 ve 434/5.
- 3 — Lehrbuch der vergleichenden Anatomie der Haustiere, Wilhelm Ellenberger, Hermann Baum 1932 sayfa 936-8 ve 946-952.
- 4 — Konrad Fromherz, Larocain ein neues Lokalanestheticum. Arch. für exp. Path. u. Pharm. Band 158 sayfa 368 1930.
- 5 — Konrad Fromherz, Über die Wirkung verschiedener Gruppen der Lokalanesthetica im Lichte verschiedener Untersuchungsmethoden. Aynı mecmua Band 93 sayfa 34 1922.
- 6 — O. Stender u. C. Amsler. Verlaengerung Lokalanesthetisierender Wirkungen durch Hühnereiweiss in Versuchen an der Hornhaut des Auges. Aynı mecmua Band 144 sayfa 190 1922.
- 7 — M. Kochmann. Zur Prüfung u. Beurteilung einiger Lokalanesthetica. Aynı mecmua Band 131 sayfa 100 1932
- 8 — Kurt Ballowitz. Prüfung einer neuen lokalanesthetisch wirkenden Gruppe. Aynı mecmua Band 163 sayfa 687. 1932.
- 9 — O. Gessner, J. Klenke u. F. R. Wurbs. Die lokalanesthetica Pantocain u. Larobain im Vergleich zur Novocain. Aynı mecmua Band 168 sayfa 447, 1932.

İkinci ihtimal olan korneada geçirilmiş olan her hangi bir hastalığın bu şekilde bir hassasiyet değişikliği yapabilmesi bu değişikliğin bir çok sayıdaki ve mikroskopik olarak tamamen normal durumdaki kornealarda tesbit edilmesinden dolayı bu ihtimal de varit olmasa gerektir. Üçüncü ihtimal daha ziyade mevzubahıtır. Tavşanlarda korneanın sinir lifleri siliar cisimden neşet etmekte ve kornea ile skleranın birleştigi sahada kornea etrafında halka şeklinde bir sinir kitlesi teşkil ederek buradan çıkan sinir lifleri korneaya dağılarak en üst epitel tabakasına kadar gelmektedirler. Muhtemel olarak bazı tavşanlarda bu sinir liflerinin seyri tam olmadığından korneanın en üst tabakalarında anestezi sahaları meydana gelmektedir.

Tatbik olunan L. A'lerden Monacain, Novocain, Stovain ve Tutocain Korneanın muayyen sahalarında (1 numaralı saha) daha uzun süren anestezik tesir husule getirdikleri halde Cocain bunlara mukabil 5 numaralı sahada daha uzun süren bir anestezi yapmıştır. Bunun L. A'lerin şimik bünyeleri ile alakalı bir hususiyet olduğu düşünülebilir. Aynı zamanda L. A'lere karşı tavşan korneasının hassasiyeti değişik olduğu gibi aynı deney hayvanını, aynı L. A ile ayrı ayrı zamanlarda yapılan tecrübelerde ne kadar değişik sonuçlar verdiği de tamamen görünmektedir. Hassasiyetini bu tahavvülünde ne gibi tesirlerin rolü olduğu hakkında bir şey söylenemez. Deneylerde kullanılan mahlüllerin nisbeti  $\frac{1}{100}$  dir. Bu nisbettteki Cecain'in bir üst safih anesteziki olmasına rağmen Monacain ve Stovain ile hemen hemen aynı tesir husule getirmiştir. Tutocain burada da hepsinden daha müessir olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda bu deneylerin verdiği neticeye göre evvelce yapılmış olan deneylerde Monacain Novocain'e nazaran fare pupilinde daha az resorbtif tesir husule getirmiş olmasına nazaran üst safih anesteziki olarak Novocainden daha müessir olduğu görülmüştür.

### Hülasa

Yukarıda bildirilmiş olan deneylere nazaran tarafımdan şu hususlar tesbit olunmuştur.

- 1 — Normal tavşan korneası muayyen tahrişlere karşı az bir kısım tavşanda bütün sahalarda veya bir çoklarında yalnız bazı sahalarda cevap vermemektedir.
- 2 — Normal tavşan korneasındaki hassasiyet derecesi gitgide artmak üzere II, III, I, V ve IV numaralı sahalardadır.



L. 1000 Keb. 10 L. 10000	1. 100000 2. 10000 3. 1000 4. 100 5. 10 6. 1 7. 1/10 8. 1/100 9. 1/1000 10. 1/10000	1. 100000 2. 10000 3. 1000 4. 100 5. 10 6. 1 7. 1/10 8. 1/100 9. 1/1000 10. 1/10000	1. 100000 2. 10000 3. 1000 4. 100 5. 10 6. 1 7. 1/10 8. 1/100 9. 1/1000 10. 1/10000
100000	100000	100000	100000
10000	10000	10000	10000
1000	1000	1000	1000
100	100	100	100
10	10	10	10
1	1	1	1
1/10	1/10	1/10	1/10
1/100	1/100	1/100	1/100
1/1000	1/1000	1/1000	1/1000
1/10000	1/10000	1/10000	1/10000

TABELA 9

L. 1000 Keb. 10 L. 10000	1. 100000 2. 10000 3. 1000 4. 100 5. 10 6. 1 7. 1/10 8. 1/100 9. 1/1000 10. 1/10000	1. 100000 2. 10000 3. 1000 4. 100 5. 10 6. 1 7. 1/10 8. 1/100 9. 1/1000 10. 1/10000	1. 100000 2. 10000 3. 1000 4. 100 5. 10 6. 1 7. 1/10 8. 1/100 9. 1/1000 10. 1/10000
100000	100000	100000	100000
10000	10000	10000	10000
1000	1000	1000	1000
100	100	100	100
10	10	10	10
1	1	1	1
1/10	1/10	1/10	1/10
1/100	1/100	1/100	1/100
1/1000	1/1000	1/1000	1/1000
1/10000	1/10000	1/10000	1/10000

TABELA 10

Kategori	Kelas	Jumlah Siswa	Jumlah Guru	Jumlah Siswa yang Tidak Menyelesaikan Soal				
				1	2	3	4	5
Kategori	Kelas	20	2	1	1	1	1	1
				2	2	2	2	2
Kategori	Kelas	23	2	1	1	1	1	1
				2	2	2	2	2
Kategori	Kelas	20	2	1	1	1	1	1
				2	2	2	2	2

TABELA 7

Kategori	Kelas	Jumlah Siswa	Jumlah Guru	Jumlah Siswa yang Tidak Menyelesaikan Soal				
				1	2	3	4	5
Kategori	Kelas	20	2	1	1	1	1	1
				2	2	2	2	2
Kategori	Kelas	23	2	1	1	1	1	1
				2	2	2	2	2
Kategori	Kelas	20	2	1	1	1	1	1
				2	2	2	2	2

TABELA 8



*Stasiun  
Tanjung II*

No. Urut	Waktu	Arus	Kecepatan	Waktu	Arus	Kecepatan	Waktu	Arus	Kecepatan
1	00.00	0.0	0.0	00.00	0.0	0.0	00.00	0.0	0.0
2	00.05	0.0	0.0	00.05	0.0	0.0	00.05	0.0	0.0
3	00.10	0.0	0.0	00.10	0.0	0.0	00.10	0.0	0.0
4	00.15	0.0	0.0	00.15	0.0	0.0	00.15	0.0	0.0
5	00.20	0.0	0.0	00.20	0.0	0.0	00.20	0.0	0.0
6	00.25	0.0	0.0	00.25	0.0	0.0	00.25	0.0	0.0
7	00.30	0.0	0.0	00.30	0.0	0.0	00.30	0.0	0.0
8	00.35	0.0	0.0	00.35	0.0	0.0	00.35	0.0	0.0
9	00.40	0.0	0.0	00.40	0.0	0.0	00.40	0.0	0.0
10	00.45	0.0	0.0	00.45	0.0	0.0	00.45	0.0	0.0
11	00.50	0.0	0.0	00.50	0.0	0.0	00.50	0.0	0.0
12	00.55	0.0	0.0	00.55	0.0	0.0	00.55	0.0	0.0
13	01.00	0.0	0.0	01.00	0.0	0.0	01.00	0.0	0.0
14	01.05	0.0	0.0	01.05	0.0	0.0	01.05	0.0	0.0
15	01.10	0.0	0.0	01.10	0.0	0.0	01.10	0.0	0.0
16	01.15	0.0	0.0	01.15	0.0	0.0	01.15	0.0	0.0
17	01.20	0.0	0.0	01.20	0.0	0.0	01.20	0.0	0.0
18	01.25	0.0	0.0	01.25	0.0	0.0	01.25	0.0	0.0
19	01.30	0.0	0.0	01.30	0.0	0.0	01.30	0.0	0.0
20	01.35	0.0	0.0	01.35	0.0	0.0	01.35	0.0	0.0
21	01.40	0.0	0.0	01.40	0.0	0.0	01.40	0.0	0.0
22	01.45	0.0	0.0	01.45	0.0	0.0	01.45	0.0	0.0
23	01.50	0.0	0.0	01.50	0.0	0.0	01.50	0.0	0.0
24	01.55	0.0	0.0	01.55	0.0	0.0	01.55	0.0	0.0
25	02.00	0.0	0.0	02.00	0.0	0.0	02.00	0.0	0.0

TABELA 4

*Menengah  
Tanjung II*

No. Urut	Waktu	Arus	Kecepatan	Waktu	Arus	Kecepatan	Waktu	Arus	Kecepatan
1	00.00	0.0	0.0	00.00	0.0	0.0	00.00	0.0	0.0
2	00.05	0.0	0.0	00.05	0.0	0.0	00.05	0.0	0.0
3	00.10	0.0	0.0	00.10	0.0	0.0	00.10	0.0	0.0
4	00.15	0.0	0.0	00.15	0.0	0.0	00.15	0.0	0.0
5	00.20	0.0	0.0	00.20	0.0	0.0	00.20	0.0	0.0
6	00.25	0.0	0.0	00.25	0.0	0.0	00.25	0.0	0.0
7	00.30	0.0	0.0	00.30	0.0	0.0	00.30	0.0	0.0
8	00.35	0.0	0.0	00.35	0.0	0.0	00.35	0.0	0.0
9	00.40	0.0	0.0	00.40	0.0	0.0	00.40	0.0	0.0
10	00.45	0.0	0.0	00.45	0.0	0.0	00.45	0.0	0.0
11	00.50	0.0	0.0	00.50	0.0	0.0	00.50	0.0	0.0
12	00.55	0.0	0.0	00.55	0.0	0.0	00.55	0.0	0.0
13	01.00	0.0	0.0	01.00	0.0	0.0	01.00	0.0	0.0
14	01.05	0.0	0.0	01.05	0.0	0.0	01.05	0.0	0.0
15	01.10	0.0	0.0	01.10	0.0	0.0	01.10	0.0	0.0
16	01.15	0.0	0.0	01.15	0.0	0.0	01.15	0.0	0.0
17	01.20	0.0	0.0	01.20	0.0	0.0	01.20	0.0	0.0
18	01.25	0.0	0.0	01.25	0.0	0.0	01.25	0.0	0.0
19	01.30	0.0	0.0	01.30	0.0	0.0	01.30	0.0	0.0
20	01.35	0.0	0.0	01.35	0.0	0.0	01.35	0.0	0.0
21	01.40	0.0	0.0	01.40	0.0	0.0	01.40	0.0	0.0
22	01.45	0.0	0.0	01.45	0.0	0.0	01.45	0.0	0.0
23	01.50	0.0	0.0	01.50	0.0	0.0	01.50	0.0	0.0
24	01.55	0.0	0.0	01.55	0.0	0.0	01.55	0.0	0.0
25	02.00	0.0	0.0	02.00	0.0	0.0	02.00	0.0	0.0

TABELA 3

Abweichung  
Tabelle II

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	44	45	46	47	48	49	50	51	52	53	54	55	56	57	58	59	60	61	62	63	64	65	66	67	68	69	70	71	72	73	74	75	76	77	78	79	80	81	82	83	84	85	86	87	88	89	90	91	92	93	94	95	96	97	98	99	100

TABELA 2

10<sup>3</sup> Normalformen der Gruppen der Ordnung 100  
 (Gruppen der Ordnung 100 sind in der Tabelle  
 angegeben)

Normalform	Normalform	Normalform	Normalform
1	2	3	4
5	6	7	8
9	10	11	12
13	14	15	16
17	18	19	20
21	22	23	24
25	26	27	28
29	30	31	32
33	34	35	36
37	38	39	40
41	42	43	44
45	46	47	48
49	50	51	52
53	54	55	56
57	58	59	60
61	62	63	64
65	66	67	68
69	70	71	72
73	74	75	76
77	78	79	80
81	82	83	84
85	86	87	88
89	90	91	92
93	94	95	96
97	98	99	100

TABELA 1

Stovain Cocain ve Tutocain ile yapılan deneylere ait muhtelif tabelalardan misal olarak ancak birer tanesi gösterilmiştir. Bunlar da sırası ile 2, 3, 4, 5 ve 6 numaralı tabelalardır. Cocain müstesna diğer L. A'ler

#### **Tabela 2, 3, 4, 5, 6**

anestezik tesirlerini en uzun olarak I numaralı sahada göstermektedir. Muhtelif L. A'lerin anestezik tesirlerinin korneanın hangi sahalarında birbirlerine nazaran daha uzun devam ettiği deneylere sokulmuş olan 4 tavşana ait olan 7, 8, 9 ve 10 numaralı tabelalarla gösterilmektedir.

#### **Tabela 7, 8, 9, 10**

Bu tabelaların tetkikinden anlaşıldığına göre tesir müddeti olarak Novocain için bir kabul edilirse Monocain 1,5 Stovain ve Cocain 1,6 ve Tutocain 3,2 misli uzun süren tesir göstermiştir.

Deneylerde kullanılan 5 L. A'den yalnız Cocain daha ziyade korneanın V numaralı yani orta kısmında daha uzun anestezik tesir göstermiş ve buna mukabil diğer L. A'ler daha ziyade korneanın I numaralı sahasında bu tesir uzun sürmüştür ki buna nazaran anestezi devamı gitgide azalmak üzere en fazla I numaralı sahada ve bu bunu II, III, V, IV numaralı sahalar takip etmektedir.

#### **Münakaşa**

Normal tavşan korneası ile muhtelif L. A'lerin tavşan korneasında yapmış oldukları üst satır anestezisini tetkike yarayan bu deneylerin gösterdiğine göre evvel emirde normal durumda bulunan tavşanların da muayyen bir nisbetinde kornealarında refleks husule getirmeyecek surette hassasiyet azlığı veya bazı tavşanlarda olduğu gibi bütün kornea sahasında yapılan tahrişe rağmen refleks husule gelmemesinden dolayı bunun sebebinin muhtelif olabileceği düşünülmüştür. Buna nazaran şu ihtimaller mevzubahistir:

- a) Hayvanlarda individüel olarak hassasiyet azlığı
- b) Korneada geçirilmiş olan her hangi bir hastalık
- c) Anatomik değişikliktir.

Bu ihtimallerden individüel hassasiyet azlığı hayvanların ekserisinin kornealarındaki hassasiyetin bazı sahalarında mevcut olmasına mukabil diğer sahalarında olmaması individüel hassasiyet noksanlığı ihtimalini bertaraf etmektedir. Çünkü böyle bir ihtimal olsaydı bu hassasiyet noksanlığı daha ziyade bütün sahalarda olması icabederdi.

hassasiyet tavşanın göz kapaklarını kapanması suretiyle yapılan tahrişe verdiği cevaptır. Bu refleks ekseri hayvanlarda kılın muayyen sa-

**Tabela 1**

haya batırılması ile yapılan tahrişin akabinde refleksin derhal husule gelmesine göre tam yani pozitif veya biraz gecikerek husule gelmesine göre hafif pozitif veyahut ta hiç refleks alınmadığına göre negatif olarak tesbit olunmuştur. Refleksin husulüne mani olmamak üzere tavşanın göz kapakları ancak pek hafif bir surette temas ile göz kapağı normalden biraz daha açılmıştır. Diğer taraftan muayeneye yarayan kıl her seferinde hemen hemen aynı şiddetle ve korneaya dik olarak batırılmıştır. Korneaya sürmeden kaçınılmıştır.

Tabelanın gösterdiğine göre deneyde kullanılan 100 adet muhtelif tavşanda korneanın I numaralı sahası 9 unda, II numaralı sahası 18 inde III numaralı sahası 14 ünde, IV numaralı sahası 3 ünde ve V numaralı sahası 5 inde tamamen refleks vermemek suretiyle negatif netice vermiştir. Muhtelif Kornea sahaları bakımından refleke vermeyen hayvanlar arasından dikkate değer bir surette iki tanesinin bütün Kornea sahalarında refleks alınmamış ve buna göre tamamen negatif netice vermiştir. Hafif pozitif olanlarla tam pozitif olanların saha ve sayıları da aynı tabelada görünmekte ve aynı yekûna nazaran nisbet edilirse 5 sahadaki hassasiyet dereceleri yüz tavşanda her bir kornea için 5 saha hesabı ile %71,4 ünde pozitif, %18,8 inde hafif pozitif ve % 9,8 inde negatiftir. Yine bu tabelaya göre 100 hayvanda 5 sahadaki hassasiyet derecesi II, III, I, V ve IV olmaktadır. Yani en az hassas olan II numaralı saha ve buna mukabil en hassas olan IV numaralı sahadır.

**2 — Lokal anesteziğin tavşan korneasındaki anestezi tesirlerinin tetkiki**

Deneylerde kullanılan Novocain, Monocain, Stovain, Cocain ve Tutocain'in %1 nisbetindeki mahlülleri birer gün ara ile olmak üzere evvelce Kornea hassasiyetleri kontrol edilerek 5 sahanın hepsinde de normal refleks husule getirmiş olan 4 tavşanda her bir L. A. 3 def'a ve gün aşırı yapılan kontrol ile muayene edilmiştir. Bu muayenelerde tavşanın alt göz kapağı bir kese yapacak şekilde açılarak husule gelen göz boğuşuna 5—6 damla mahlül damlatılmak ve 2 dakika bu şekilde tutmak suretiyle bu müddetin akabinde her dakikada bir olarak 5 saha üzerinde anestezi tesir muayene edilmiştir. Tabelalarda siyah gösterilen sahalarda anestezi sahalarıdır. Novocain, Monocain

hassasiyeti tesbit etmek maksadıyla de korneanın üzerinde çapı 1 cm. olan bir saha 5 muhtelif kısma ayrılmak suretiyle bu muayeneler yapılmıştır. Bu deneylerin akabinde de aynı kornea sahaları üzerinde L. A'lerin yapmış oldukları anesteziğin hangi sahalarda daha uzun ve dolayısıyla kısa devam ettiği ve bundan başka da terkipleri tamamen aynı olmayan muhtelif L. A'lerde bu tesirin farklı olup olmadığı da muayene edilmiştir.

Deneylerde kullanmış olduğumuz tahrişe yarayan kıl bir cam çubuk ucuna tesbit olunmuş olan domuz kılıdır. Muhtelif kalınlıklarda olabilen bu kılardan kalınlığı 0,3 mm. olan ve kornea üzerine yapmış olduğu tahriş derecesi 4,65 g olarak ölçmüş olduğumuz kıl kullanılmıştır. Deneylerde kullandığımız domuz kılıının yaptığı tazyiki aşağıdaki şekilde tesbit ettik :

Kılın bulunduğu cam çubuk bir statife tesbit edilmiş ve kılın diğer ucu ufki olarak mukabilindeki diğer bir cam çubuk içine serbest olarak geçmek üzere sokulmuş ve her iki cam çubuk arası 3 cm. olarak bırakılmıştır. Kılın ortasına bağlanan bir mukavva kefeye konan ağırlıklarla kılın aşağıya doğru olan çekilmeelerini gösteren büküntü muayene esnasındaki bükülme derecesini hangi ağırlıkta göstermişse kılın yaptığı tazyik derecesinin ağırlık olarak miktarı kabul edilmiştir. Bu deneye göre kalınlıkları muhtelif olan kılın yaptığı tazyikin gram olarak ağırlıkları aşağıdaki cetvelde görülmektedir.

0,3 mm	4,65 g
0,29 mm	4,15 g
0,27 mm	3,15 g
0,26 mm	2,75 g
0,24 mm	1,45 g

Deneylerde Novocain, Monocain, Stovain ve Tutocain ile iyi bir üst sahit anesteziği olan Cocain mukayese maksadı ile kullanılmıştır. Bu L. A'lerden her deneyde  $\frac{1}{4}$  mahfûlleri kullanılmıştır.

#### I - Normal tavşan korneasının hassasiyetinin kontrolü

Bu deneylerde normal tavşan korneasının hassasiyet derecesi tetkik olmuştur ve korneanın hassasiyeti tarafımdan tesbit olunan 5 ayrı sahada yapılmak suretiyle normal tavşan korneasının muhtelif sahalarının hassasiyet derecesi kontrol edilmiştir. Bu muayeneler için 100 adet cins, yaş ve ağırlıkları değişik tavşan alınarak yapılan muayene tabele I de gösterilmiştir. Kornea hassasiyetinin muayenesinde bu



## Normal tavşan korneası ve Lokal anesteziyelere karşı gösterdiği hususiyet

Doçent Dr. İzzet Kautemir

Bilindiği üzere Lokal anesteziyelere (=L. A.) tatbik sahası başlıca üst satıh anesteziyi, Infiltration anesteziyi ve İntikal anesteziyi denilen sinir yolları intikalinin muhtelif surette kesilmesinden ibaret olan anestezi şekilleridir. Her bir L. A. bu üç türlü anesteziyi aynı derecede husule getiremediklerinden dolayı muhtelif L. A'ler daha ziyade tesir ettikleri anestezi şekline göre tatbik sahası bulmaktadır. L. A'lerin anestezi tesirlerini tesbit maksadıyla muhtelif usuller mevcut olup burada yapılmış olan deneyler evvelce diğer bir maksatla muayeneleri yapılmış olan L. A'lerin tavşan korneasında yaptıkları anestezi tesirdir ki bu suretle bu L. A'lerin üst satıh anestezi dereceleri de birbirleri ile kıyas edilebilmiştir.

Üst satıh üzerine olan anestezi tesirini tetkiki için lüzumlu görülen şart muayyen kalınlıkta olup tavşan korneasına yapılmış olduğu tahrişin derecesi önceden tesbit olunan kıl ile muayeneyi her seferinde aynı şahsın yapması suretiyle yeknesak ve emin bir netice alınması, ve bununla beraber deney hayvanlarının bu işe uygun olarak seçilmiş olmasıdır. Deneylerimizde bu şartlar gözönüne alınmış olup, bu muayenelerin esası bilhassa :

- 1) — Normal tavşanların korneaları ile
- 2) — Korneanın muhtelif sahalarının L. A'lere karşı gösterdiği hususiyetlerdir.

Soehring (Hamburg) tarafından L. A'lerin tavşan korneasında yapılmış olduğu anestezi tesirinin devamı tavşan korneası üzerinde on bir muhtelif yere tahriş yapılmak suretiyle kontrol edilmektedir. Aynı usul ile üst satıh anesteziyi tetkik ederken, bu noktaların hepsinde anestezi aynı derecede devam etmemesi beni evvel emirde normal tavşanlarda esas itibariyle kornealarında hassasiyet değişikliği olup olmadığı düşüncesine sevk etmiş ve normal tavşanların kornealarındaki

## V. D. R. L. Slide test and Wassermann reaction With cardiolipin antigen

Dr. Tahsin Berkis

Serologic tests for syphilis were always a very important problem from point of view of obtaining uniform results. For this reason an attempt has been made by World Health Organization and some other laboratories to unify and standardize the different methods and to establish only one antigen all over the World. It has been tried to use a more specific and sensitive antigen in U. S. of America and in Europe. They obtained very satisfactory results with Cardiolipin-lecithin antigen.

We have also recorded good results in our works which amounts 850 V. D. R. L. tests by using the same antigen. The comparison of the results with Wassermann and Kahn tests have been shown in the table I.

In the same time we used an antigen, which contains 0.03% Cardiolipin, 0.05 % lecithin and 0.61% cholestrin, in dose of 0.5 c.c. from 1/150 dilution for complement fixation test. We got very satisfactory results in 1.000 sera. The results of complement fixation test with this antigen can be seen in the table II.

Halka	Serum miktarı	Tuzlu su damla	Antijen damla	Dilüsyon nisbeti
1 - Sulandırılmamış serum	0,02	1	1	1/2
2 - " "	0,01	2	1	1/5
3 - " "	0,01	2	2	1/10
4 - 1/20 serum dilüsyonu	0,05	—	1	1/20
5 - " "	0,02	1	1	1/40
6 - " "	0,02	1	2	1/80
7 - 1/160 serum dilüsyonu	0,05	—	1	1/160
8 - " " "	0,02	1	1	1/320
9 - " " "	0,02	1	2	1/640

#### Kardiyolipinli antijen ile Wassermann teamülü

Yukarıda tasilatı ile bildirdiğimiz kardiyolipin antijeni ile yaptığımız cam üzerinde seri teamülden başka yine Unesco vasıtasıyla tedarik ettiğimiz kardiyolipin ilâve edilmiş lesitinli ve kolesterollü diğer bir antijen bakteriyoloji şubesi şefi Dr. İsmail Sevdiz tarafından Wassermann teamülünde diğer antijenlerle birlikte olarak 1000 serum üzerinde kullanılmıştır. Antijenin sulandırma nisbeti 1/150 olup bu dilüsyondan her tüpe 0,5 konarak yapılan Wassermann ve Kahn teamülleriyle mukayeseli muayenelerde aşağıdaki cetvelde görülecek neticeler elde edilmiştir.

**Cetvel 2 (Table)**

Wassermann Reaction										Serum	
Derece	Müsbet (Positive)				Menfi (Negative)				Anti-compl.	Bozuk (infected)	
	Cardi - Kahn	Cardi + Kahn	Cardi + Kahn -	Cardi + Kahn +	Cardi - Kahn -	Cardi - Kahn +	Cardi + Kahn -	Cardi + Kahn +			
++++	0	0	10	30	—	0	14	8	—	—	
++	5	2	13	15	—	3	12	3	—	—	
<b>Toplam Total</b>	<b>5</b>	<b>2</b>	<b>23</b>	<b>45</b>	<b>818</b>	<b>3</b>	<b>26</b>	<b>8</b>	<b>37</b>	<b>42</b>	

Halka	"	2 — "	"	0,01 cc.
Halka	"	1 — "	"	0,02 cc.

5 — Cam şırıngaya takılmış ve ayarlanmış bir iğne ile binde dokuz serum fizyolojikden aşağıdaki şekilde ilâve edilir:

Halka No:	1	1 damla
"	2	1 "
"	3	2 "
"	4	
"	5	1 damla
"	6	1 "

6 — Üzerlerine de yine bir cam şırıngaya takılmış ve ayarlanmış (1 cc. de 60 damla) bir iğne ile evvelce hazırlanmış kardiyolipinli lesitinli antiijenden aşağıda gösterildiği gibi ilâve edilir.

Halka No:	1	1 damla
"	2	1 "
"	3	2 "
"	4	1 "
"	5	1 "
"	6	2 "

7 — Camlar içindeki mayı döncecek şekilde düz bir yüz üzerinde 4 dakika elle çalkalanır veya Boerner aletiyle dakikada 180 defa çalkalanmak üzere sallanır.

8 — 100 defa büyüten bir objektifle okunur. Neticeler ve tekabül etikleri serum dilüsyon nisbetleri aşağıda gösterilen şekilde kaydolunur:

Halka	Tekabül ettiği serum dilüsyonu
1	1:2
2	1:5
3	1:10
4	1:20
5	1:40
6	1:80

Eğer dilüsyon nisbetini daha yukarıya çıkartmak arzu ediliyorsa 3 halka daha ilâve edilir ve teamül şu şekilde olur :

**Seri kan teamülü usulüyle serumların titrasyonu :**

Bu usul ile müsbet çıkan bütün serumların titresine bakılır.  
Lüzumlu malzeme :

- 1 - Serum tevzii için 1/100 taksimatlı pipetler
- 2 - Cam kapaklı 30 santimetre mikaplık şişeler
- 3 - 1 ve 2 cc. lik cam şırınga
- 4 - Antijen taksimi için 23 numaralı (bizde 15 numara) şırınga iğneleri
- 5 - Serumları 56 derecede inaktive etmek için benmari
- 6 - Retator (Boerner)
- 7 - 100 defa hüyükten mikroskop (kuvvetli lupla bakılabilir)
- 8 - 5 X 8 santim eb'adında ve üzerinde parafin halkaları yapılmış camlar
- 9 - Cam portörü. Her biri 3 cam alacak ve dönebilecek şekilde her hangi bir madenden yapılabilir. (el ile de sallanabilir).
- 10 - Cam kesici (fisber).  
Not: Adı camlardan bu alete ihtiyaç göstermeden verilen eb'ad-  
da camlar hazırlanabilir.
- 11 - Cam üzerinde halkaları yapmak için 50-55 derece parafin
- 12 - Antijen ve tamponlu tuzlu su
- 13 - Serumları sulandırarak dilisyonları hazırlamak için binde dokuz tuzlu su
- 14 - 56 derecede 30 dakikada ısıtılmış serumlar.

**Teamül:**

- 1 - Antijen yukarıda tarif ettiğimiz şekilde hazırlanır.
- 2 - Antijenin 1 cc. si 60 damla ve serum fizyolojik 45 damla akıtacak çapta bir iğne.
- 3 Muayene olunacak her serum, fizyolojik tuzlu su ile 1/20 sulandırılır (0,2 cc. serum + 3,8 cc. fizyolojik tuzlu su)
- 4 Her bir serum için 6 halka kullanılır. Şöyleki :

Halka numara	6	1/20 dilisyon	0,07 cc.
Halka "	5	1/20 "	0,02 cc.
Halka "	4	1/20 "	0,05 cc.
Halka "	3	Sulandırılmamış serumdan	0,01 cc.



mayin dışarıya akabilmesi dolayısıyla biz bir cam üzerinde ancak 8 halka sığdırabildik. Çukur cam kullanılmamalıdır. Çünkü düz bir yüzeyde karıştırmakla çukur bir yüzeyde karıştırmak arasında büyük farklar görülmektedir.

## II — Materyel :

1 — Antijen : kardiyolipin, lesitin ve kolesterolün alkoldeki mah-lutudur. İyice kapalı şişelerde olmak üzere karanlık bir yerde oda hararetinde saklanır.

2 — Tamponlu tuzlu su mah-lülü terkibi şöyledir:

$\text{Na}_2 \text{HPO}_4 + 12\text{H}_2\text{O}$	0,093 gram
$\text{KH}_2 \text{PO}_4$	0,170 "
$\text{NaCl}$	10 "
Dist. $\text{H}_2\text{O}$	1000 "
Formaldehyd	0,1 "

PH. 6,0 olacaktır.

3 — Serum : Hasta serumu 30 dakika 56 derecede inaktive edilecektir. Bu serumlar inaktive edildikten sonra 4 saat zarfında kullanılmadıkları takdirde yeniden 10 dakika 56 derecede ısıtılmalıdır.

## Antijen emülsiyonunun hazırlanması :

Cam kapaklı 30 cc. lik bir şişeye 0,4 tamponlu tuzlu su mah-lülü konur. Üzerine 1 cc. lik pipetle 0,5 cc. antijen, şişe düz bir yüzeyde devamlı çalkalanarak damla damla tuzlu su üzerine akıtılır, tuzlu suya değdirmeden pipetin kalan bakiyesi şişeye üflenir ve daha 10 saniye döner hareket yaparak çalkalanmaya devam edilir. Bundan sonra 5 cc. lik bir pipetle 4,1 cc. tamponlu tuzlu su daha ilâve edilerek 5 cc. ye iblâğ edilir. Son tuzlu su ilâve edildikten sonra şişe kapakla dip tarafından iki parmak arasında tutularak kapaktan dibe ve dipten kapağa gitmek üzere şiddetle 10 saniye kadar çalkalanır. Bu şekilde hazırlanan antijen aynı gün zarfında kullanılır. Bu miktar (5 cc.) 250 kan serumunun teamülü için kâfi gelmektedir.

Antijen emülsiyonunun kullanılmadan evvel tecrübesi : Antijen emülsiyonu hazırlandıktan sonra her defasında belli müsbet veya menfi serumlarla kontrol tecrübesi yapılır.

## Teamülün yapılışı :

1 — 0,05 ısıtmış serum cam üzerindeki numaralı parafin halkalarında birine konur.

üstündür. Yalnız antijenimizin pek mahdut olması dolayısıyla yapılan teamül adedi azdır. Ankara deri Tenasül Dispanserinin kayılarıyla karşılaştırılan neticelerin çok memnuniyete şayan ve üstün olduğu ve tedavi gören vak'alarda Wassermann ve Kahn menfileştiği halde 29 vak'ada kardiyolipinli V. D. R. L. teamülünün müsbet olduğu görülmüştür. Ancak Kahn ve diğer teamüllerde olduğu gibi bu teamülde de serumların berrak, rüsupuz ve temiz olması şarttır. Elimizde klinik kolaylıkları olmadığından yalnız müsbetler hakkında kat'i bir fikir alamadık. Mamafih ileride daha geniş miyasta çalışılacak ve alınacak neticeler bütün tafsilâtiyle bildirilecektir.

Bu metodla aynı zamanda titrelî teamül (quantitative) yapmak ve serolojik üniteri tayin ederek frengi tedavisini takip etmek de mümkündür.

### **Cam üzerinde seri Frengi teamülü (V.D.R.L.) için lüzumlu malzeme ve maddeler**

#### **A — Malzeme :**

- 1 — Seroloji pipetleri : a - tamponlu tuzlu su (Buffered Saline Solution) için 5 cc. lik bir pipet, b - Serum ve anti'en dağıtmak için santiyem taksimatlı bir cc. lik pipetler.
- 2 — 30 cc. lik cam kapaklı şişe.
- 3 — 1 veya 2 cc. lik cam şırınga
- 4 - 23 numaralı iğneler (bu iğne ile 1 cc. antijen 60 damlaya tekabül eder.) Bizim iğne numaralarına göre 15 numara bu işi görür.
- 5 — Benmarî (56 derecede serumları inaktive etmek için).
- 6 — Santrifüj
- 7 — Rotator (dönerek çalkalayan alet)
- 8 — Mikroskop (100 defa büyüten.) Biz neticeleri siyah zemin üzerinde kuvvetli bir lup ile kolaylıkla okumaktayız.
- 9 — Parafin halkaları için 5X8 santim eb'adında camlar.
- 10 — Parafin (50 52'). Camı üzerine parafin halkaları yapmak için bususi bir alet (Fisher Rapid Maker) tavsiye edilmekte ise de biz 1,5 santim kutrunun telden bir halkayı bir kap içinde eritilmiş parafine sokarak camın üzerine birkaç saniye temas ettirerek halkaları hazırlamaktayız. 5X8 eb'adındaki bir cam üzerine 12 halka yapılabileceği bildirilmekte ise de halkalar pek ufak ve sallarken içindeki



## Cardiolipin'li Antijen ile Frengi teamülleri

Dr. Tahsin Berkin

Diğer memleketlerde olduğu gibi memleketimizin de çeşitli laboratuvarlarında yapılan frengi teamülleri sonuçları birçok defalar birbirini tutmamaktadır. Hatta bazı memleketlerde değişik usul ve antiijenlerle yapılan teamüllerde şahus frengili olmadığı halde frengi teamüllerinin bazı şartlar altında müsbet (yalancı müsbet teamül) netice verdiği çok görülen bir keyfiyettir. Memleketler ve hatta aynı memleketin laboratuvarları arasında rastlanan bu ayrılıkları nazarı dikkate alan Birleşmiş Milletler Dünya Sağlık Teşkilâtı aradaki bu abenksizliği ve yalancı müsbet neticeleri gidermek için çareler aramaktadır. Bu hususta düşünülen tedbirler meyânında başlıca iki mühimi :

1 — Dünyanın her tarafında frengi teamüllerini standardize etmek.

2 — Sabit, spesifik ve hassas bir antijen bulup bütün dünya laboratuvarlarında aynı antijeni kullanmaktır. Bu hususları görüşmek ve bir neticeye bağlamak üzere Dünya Sağlık Teşkilâtı yakında Milletlerarası bir seroloji konferansı toplamayı tasarlamaktadır.

Frengi teamüllerindeki ayrılıkları gören şimali Amerika ve diğer memleketlerin sağlık teşkilâtı ve laboratuvarları mevcut antijenlerden daha saf antijenler elde etmeğe gayret göstermektedirler. Bu memleketlerde son yıllarda kullanılmaya başlanan kardiyolipinli bilhassa lesitin ilâve edilmiş kardiyolipinli antijenler diğer antijenlere nazaran daha spesifik ve hassastırlar.

Biz de Müessesemizde tecrübe mahiyetinde ve orijinal Wassermann ve Kahn teamülleriyle mukayeseli bir şekilde olmak üzere New-york şehri Hıfızısıha laboratuvarlarından temin ettiğimiz bir miktar lesitinli kardiyolipinli antijeni ile adı geçen laboratuvarda tatbik edilen lam üzerinde seri frengi teamülünü (V. D. R. L. Slide test) 850 serumda kullandık. Bu teamülden aldığımız neticelerle antijenin hazırlanması ve teamülün tekniğini bu işle meşgul arkadaşlara bildirmeye faildeli bulduk. Bu usul hem kolay ve hem de her yerde kabili tatbik olduğu gibi alınan neticeler de cetvelde görüleceği üzere diğer teamüllerden

**Versuche über die Rauschwirksamkeit türkischer Hanfpflanzen.  
Zusammenfassung.**

Es wurden mehrere Hundert Hanfpflanzen, welche bei Korkuteli in einem warmen trockenen Klima zur Gewinnung von Fasern und Samen angebaut waren, auf ihre Haschischwirksamkeit untersucht und mit einer "Standardesrarprobe" verglichen. Gefunden wurde, dass die relative Wirksamkeit der einzelnen Exemplare der Hanfpopulation innerhalb weiter Grenzen von "unwirksam" bis zu hohen Graden variierte. Die mittleren Grade waren die häufigsten.

Ein Verfahren zur Schätzung der Wirkungsstärke kleiner Hanfmengen, das sich auf 3 Stadien der Haschischwirkung an der Maus stützt, wird beschrieben.

- 9) Loewe, S. Studies on the Pharmacology of Marijuana. Reprinted from "The Marijuana Problems in the City of New York," By the Mayors Committee on Marijuana, pages 149—212 Lancaster P.A. 1942—1943.
- 10) Gayer, Arch. exp. Pathol. u. Pharmakol. 129 P. 312, 1928.
- 11) Pulewka, P. u. Aziz Tevfik Yeginsoy, Türkische Zft. f. Hygiene u. exp. Biologie Bd. 2 Nr. 1, P. 15, 1940.
- 12) Druckrey u. Köhler, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmakol. 183, 106.1935.
- 13) Zoth, Pflügers Arch. Physiol 86, 147, 1901.
- 14) Gayer, Arch. exp. Pathol. u. Pharmakol. 121, 259, 1927 (Ann.P.272)
- 15) Fromherz, Arch. exp. Pathol. u. Pharmakol. 121, 273 1927.

Bunaenaleyh, esrar mücadelesinde yukarıda söylenen hususların göz önünde bulundurulması lazımdır.

Diğer taraftan tecrübelerimize göre güney batı Anadolu'nun sıcak ve kuru ikliminde mevcut olduğu üzere, tesirsiz kenevir nesli tohumlarının sistematik olarak seçilmesi ile zayıf tesirli ve cüz'î variation genişliği olan mahsul elde etmeğe uğraşılmalıdır.

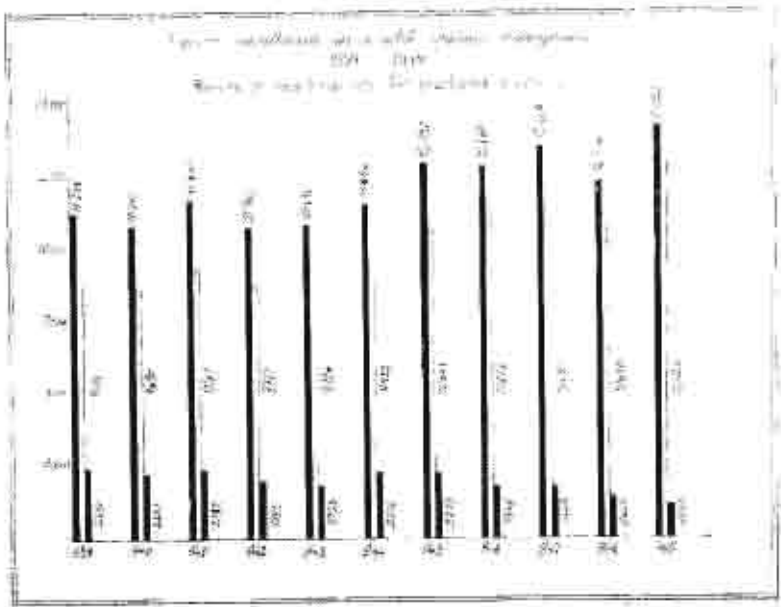
### H Ü L Ä S A :

Küçük kenevir miktarlarının tesir şiddetinin tayini için beyaz fareden, esrar tesirininin üç devresine istinad eden bir usul yazıldı. Güney batı Anadolu yüksek arazisinin bir mutikasındaki kuru ve sıcak ikliminle lif ve tohum istihsal için ekilmiş bulunan kenevir nebatlarından 369 nümunesinin esrar müessiriyeti muayene edildi. Standard olarak şiddetli müessir bir esrar nümunesi kullanıldı. Muayene, muayyen bir yerde yetişen kenevir neslinin nisbi müessiriyetinin tesirsizden en yüksek dereceye kadar geniş bir sınırdan geçtiği neticesini verdi. En çok olarak müessiriyetin orta dereceleri tesbit ulundu. Tecrübelerden çıkan neticeler kısaca gözden geçirildi.

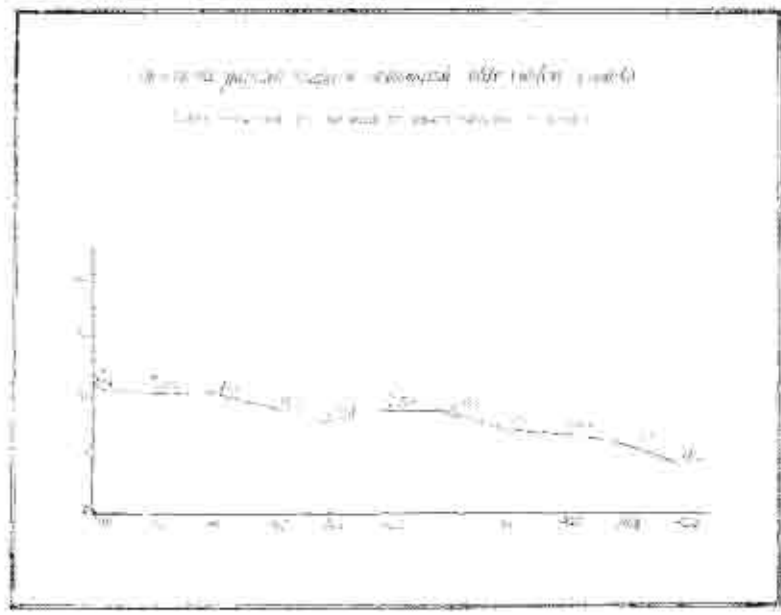
### L i t e r a t ü r

- 1) Von Flögge: Materialien zur türkischen Volkswirtschaft. Bd. II.1937. (Türk kenevir ekimi hakkındaki mütalaalar, kısmen von Flüggenin müşahedelerine, kısmen de Turkiyedeki kenevir ekimi imkânlarını Türk hükümeti adına 1935 de araştıran, Dresdende prof. Toblerin verdiği malûmata istinat etmektedir.)
- 2) Gökay Fahrettin Kerim, Z. f. d. ges. Neurol. u. Psychiatr. 158.1936;
- 3) Gökay, F. Kerim, Hygiène Mentale 25, 93, 1930
- 4) Gökay, F. Kerim Bull. de la Fakülte Médecine d'Istanbul 2 P. 856.1931.
- 5) Uzman, Mazhar Osman, League of Nations Doc. O. C. Cannabis 8.1939.
- 6) Stringaris, M. G., Die Haschischsucht, Berlin 1939.
- 7) Walton, R. P., Marihuana, Americas New Drug Problem 1938.
- 8) Wolff, P.O., Marihuana in Latin America The Threat it constitutes. Sponsored by Washington Institute of Medicine, Washington 6, D. C. 1949.

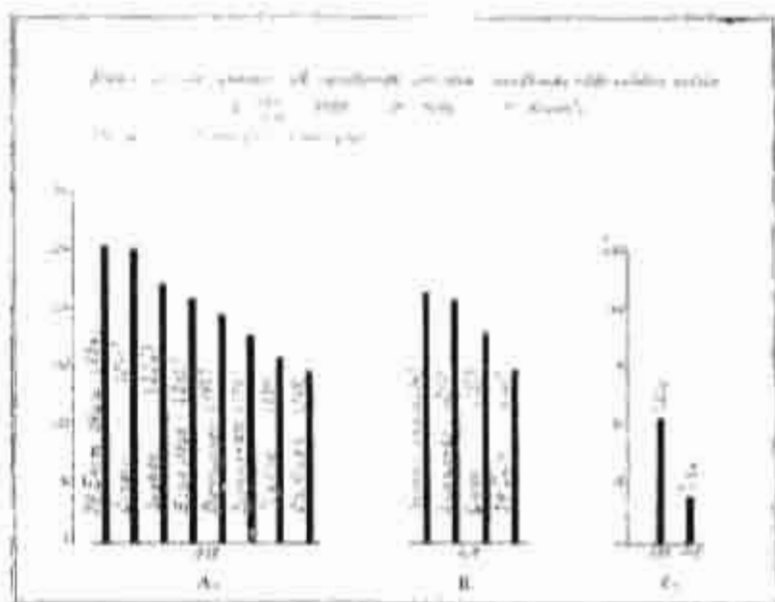




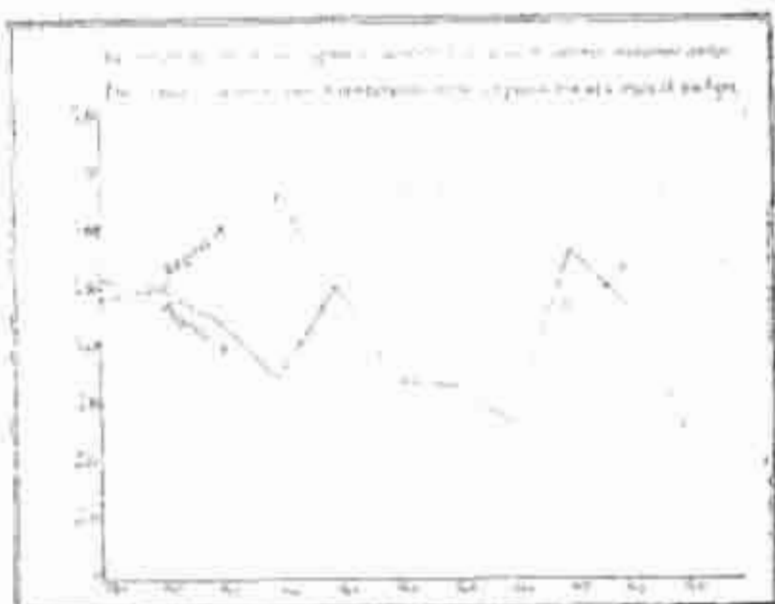
GRAFİK 1



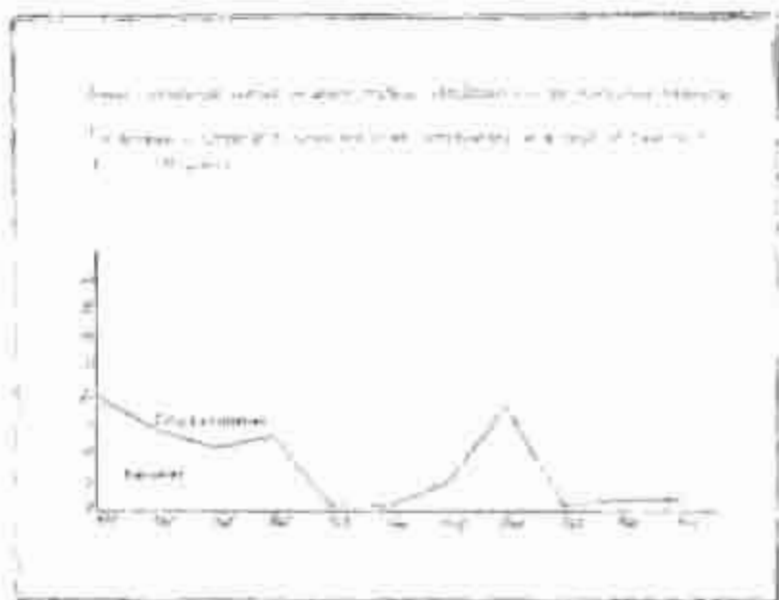
GRAFİK 2



GRAFIK 3



GRAFIK 4



GRAFİK 5



## Kobaylarda B.C.G. Allerjisi Deneyleri

Dr. Necatî Alp  
B.C.G. Şubesi Asistanı

Kobaylarda tek ve mükerrer B.C.G. ve tüberkûlin reaksiyonlarının tetkiki için 50 şer adetlik 4 grup kobay üzerinde çalışılmıştır.

Birinci grup kobaylara aynen insanlara tatbik edildiği gibi 0,1 cc. B.C.G. aşısı yapılmış, 8 haftalık bir kontrole tâbi tutulduktan sonra tüberkûlin reaksiyonu ile allerjileri tesbit edilmiştir.

Bu grupta aşından birinci hafta sonra kobayların % 14 ünde hafif % 7,6 sında orta derecede bir lokal reaksiyon tesbit edilmiştir.

İkinci hafta ise reaksiyonlar biraz daha artmış % 80 inde birer nodül % 20 sinde ise nodülle birlikte ortalarında ufak nekrotik bir nokta tesbit edilmiştir. Üç ve dördüncü haftalarda nekrozlu nodüller % 75 e çıkmış bu arada % 10 kadarda ülserasyonla müterafik reaksiyonlar görülmüştür.

Daha sonraki kontrollarda % itibariyle nekrozlu nodüllerin % 80 e kadar çıkmış oldukları tesbit edilmiştir. Ancak bu reaksiyonlar 6 ncı haftadan sonra gerilemeye başlamışlar ve 8 inci haftada bâriz derecede azalma göstermişlerdir.

İkinci grup kobaylara birinci gruba tatbik edilenin iki misli miktarda B.C.G. aşısı tatbik edilmiştir. Yalnız bu tatbikal bir yere değil iki yere taksim edilmek suretiyle yapılmıştır. Bu kobaylar da aşından sonra 8 haftalık bir kontrole tâbi tutulmuşlar. Sonra tüberkûlin reaksiyonu ile allerjileri tesbit edilmiştir.

Bu grup kobaylarda aşından sonra birinci hafta nihayetinde husule gelen reaksiyonlar aynen birinci grup kobaylardaki gibi olmuş yalnız daha sonraki hafta kontrollerinde nekrozlu nodüllerin daha çabuk husule geldiği ve ülseresyona kadar giden reaksiyonların daha fazla görülmekle beraber devam müddetlerinin de daha fazla olduğu müşahede olunmuştur. Mezâlâ ikinci hafta kontrollarda nekrozlu no-

düller % 26 iken üçüncü haftada % 76 ya çıkmış % 12 nisbetinde de ülserasyonlar tesbit edilmiştir. Diğer haftalarda da nekrozlu nodüller artmakta devam etmiştir.

Bu grup kobaylarda da aşından 6 hafta sonra reaksiyonlar kaybolmaya başlamışlar fakat birinci grupta olduğu gibi 8 inci haftada değil ancak 9 ve 10 uncu haftalarda b̄ariz azalmalar göstermişlerdir.

Üçüncü grup kobaylara gelince, bunlara aynen birinci grup gibi 0,1 cc. B.C.G. aşı yapılmış yalnız aşından üç hafta sonra tekrar 0,1 cc. B.C.G. ile aşılanmışlardır. Yani bunlara 3 üncü haftada revaksinasyon yapılmıştır.

Bu grup kobaylar birinci aşından 11 hafta ikinci aşından ise 8 hafta sonraya kadar kontrole tâbi tutulmuşlardır. Bunların ilk üç haftalık kontrol neticeleri aynen birinci grup kobayların reaksiyon neticelerini vermiştir. Çünkü onlar gibi 0,1 cc. B.C.G. ile aşılanmış bulunuyorlardı. 3 üncü haftadan sonra ise revaksinasyona tâbi tutuldukları için reaksiyonlar biraz değişiklik göstermiştir. Birinci aşılama reaksiyonları birinci gruptaki gibi devam ettiği halde ikinci aşılamanın reaksiyonları derhal hafif reaksiyonlar vermeden hemen nekrozlu nodüllere ve ülserasyona kadar giden şekiller göstermişlerdir.

Meselâ 4 üncü haftada birinci aşı yerleri % 75 nekrozlu nodül ve % 10 ülserasyonla müterafik nodüller gösterdikleri halde ikinci aşı yerlerinde (ki bu aşının ancak birinci haftasıdır) ancak % 2 ufak nekrozlu nodüller görülmüş geri kalan % 98 i ülserasyonla müterafik nodüller göstermişlerdir.

Altıncı haftadan sonra birinci aşı yerleri reaksiyonları gerilemeye başlayınca ikinci aşı yerleri de nisbeten daha az olmak üzere kaybolmaya başlamışlardır.

On birinci haftada her üç aşı yerlerinde de % 100 nisbetinde halâ nodüllere rastlanmaktaydı.

Dördüncü grup kobaylara gelince: bu gruba aynen ikinci grup gibi evvelâ iki yere 0,1 cc. B.C.G. aşı yapılmış, üç hafta sonra tekrar 0,1 cc. B.C.G. aşı yapılarak revaksinasyona tâbi tutulmuşlardır. Bunlarda ilk aşından onbir hafta ikinci aşından 8 hafta sonraya kadar kontrole tâbi tutulmuşlar ve neticede tüberkülin reaksiyonları ile allerjileri tesbit olunmuştur.

Bunların ilk üç hafta kontrolları aynen ikinci grubun aşı reaksi-

yonlarının neticelerini vermiştir. Yani evvelâ % 26 nisbetinde olan ufak nekrozlu nodüller sonraları % 76 ya kadar çıkmış ve % 12 nisbetinde de ülserasyonlu nodüller tesbit edilmiştir. Revaksinasyondan sonra ise birinci aşı reaksiyonları ikinci grubunkilere benzer tarzda devam etmiş ise de ikinci aşı reaksiyonları çok çabuk ilerlemiş ve hemen nekrozla ve ülserasyonlarla müterafık nodüller görülmüştür. Bu grupta da aşudan sonra 4 üncü hafta kontrollerinde ilk aşı yerlerinde % 76 ufak nekrozlu ve % 12 nisbetinde ülserasyonlu nodüller görülmesine mukabil ikinci aşı yerlerinde ancak % 2 kadar ufak nekrozlu nodüller ve % 98 kadar da ülserasyonlu nodüller müşahede edilmiştir.

Altıncı haftadan sonra birinci aşı yerleri ile beraber az olarak ikinci aşı yerlerinde de reaksiyonlarda gerilemeler müşahede edilmiştir.

On birinci haftada vaziyet şöyle idi : Birinci aşı yerlerinde % 100 nisbetinde yalnızca nodüller görülüyor nekroz ve ülserasyona tesadüf edilmiyordu. İkinci aşı yerlerinde de reaksiyonlar aynı şekilde tesbit edilmiştir.

Buradan şu netice çıkarılabilir : Revaksinasyondan sonra ikinci aşı yeri reaksiyonları birinci aşı reaksiyonlarına nazaran çok kuvvetli olmakta buna mukabil bu şiddetli reaksiyonun devam müddeti ilk aşı reaksiyonu gibi uzun sürmüyor kısa bir zamanda zail olmaktadır.

Yukarıda izah edildiği veçhile B.C.G aşılmasına tabi tutulan 4 grup kobay 8 er haftalık kontrollardan sonra allerjileri tesbit edilmek üzere tüberkülin tatbikatına tabi tutulmuşlardır.

Bu 4 grup kobayın % 90 nından fazlasında tüberkülin tatbikinden 48 saat sonra derhal allerji belirtileri husule gelmiştir. Yalnız 4 grup arasında allerji bakımından ufak farklar göze çarpmıştır. Birinci ve ikinci gruplarda yani revaksinasyona tabi tutulmayan gruplarda husule gelen allerjilerin % 40'ı (+) zaitlik % 60 ı ise (++) lik bir reaksiyon tevliil ettiği halde üçüncü ve dördüncü gruptaki kobayların yani revaksinasyona tabi tutulan kobayların allerjilerinin % 30 zu (+) lik % 60 ı (++) lik ve % 10 nu da (+++) lik bir reaksiyon tevliil etmişlerdir. Bu reaksiyonlar ilk iki grupta daha çabuk son iki grupta ise daha geç kaybolmuşlardır.

Burada da görülüyorki revaksinasyona tabi tutulularda allerjik reaksiyonlar daha kuvvetli olmaktadır.

Şimdiye kadar yapılmış olan ve neticeleri yukarıda zikredilmiş bulunan tecrübelerden bir netice çıkaracak olursak hülasa olarak denilebilirki :

1) Bir defa tatbik edilen intraderm 0,1 cc. B.C.G. aşısı matlup allerjiyi temin etmesi bakımından kat'i surette kâfidir.

2) Mükerrer B.C.G. aşılmasına lüzum görmek için ancak aşı yeri reaksiyonları ile iki ay sonra yapılan tüberkülin tatbiki neticesi husule gelecek allerjik reaksiyonların kat'i menfi olması lazımdır. Az da olsa husule gelecek olan aşı yeri reaksiyonu matlup Allerjiyi temin edeceğinden mükerrer aşılınmaya lüzum yoktur.

3) Revaksinasyonun mevcut allerjiyi artırması bakımından faydalı olacağı düşünölmekle beraber husule getirdiği aşı yeri reaksiyonlarının küçömsenemeyecek kadar şiddetli olacağına nazarı itibare alınması ve bu hususun daima göz önünde tutulması lazımdır.

### Experiments on guinea pigs with B.C.G. vaccine prepared in the Central Institute of Hygiene

Local reactions and allergy against B.C.G. vaccine on guinea pigs have been studied.

Four groups each consisting of fifty guinea pigs were given various doses of B.C.G.

The first group was injected with 0.1 c.c. as in human beings. All guinea pigs showed some local reactions during the second week 80 % of which were nodules and 20 % had a necrotic centre. 40 % of the group showed moderate and 60 % marked tuberculin reaction.

The second group was injected with two doses of 0.1 c.c. of B.C.G. in two different areas. Local reactions during the second week was as those in the first group; but necrosis was relatively higher and allergy was much more severe.

The third and fourth groups were revaccinated, three weeks later with 0.1 c.c. of B.C.G.

At the end of first week they showed severe necrosis and tuberculin reactions were more intense than those of the other groups.

## Türkiye'de Sığır Tüberkülozu Epidemiyolojisi( 2 )

Veteriner Dr. Turgut Argun

### Araştırmanın Esasları :

Yurdumuzda sığır Tüberkülozu üzerinde araştırma ve mücadeleler mevzii ve mahdut mahiyette bulunmaktadır. Hayvan Sağlık Zabıtası mevzuatımızda bu hastalıkla mücadele için yeter kuvvette hükümler mevcuttur. Buna rağmen şimdiye kadar geniş ölçüde bir mücadele yapmak imkânı hasıl olmamıştır. Bu sebeple memleketimizde sığır vereminin epidemiyolojisi de tetkik edilememiştir.

İbu konuda topladığımız bilgilerin esasını şimdiye kadar yapılan mahdut bazı sondaj ve mücadelelerle geçen yıl içinde yaptığımız oldukça geniş bir araştırma muayenesi teşkil etmektedir. Bundan başka mezbalalarda yapılan muayeneler neticesinde tespit edilen Tüberküloz vukuatı da kabül olduğu kadar sıhhatli şekilde ele alınmıştır.

Bilindiği gibi, sığırlarda Tüberkülozun teşhisi için başlıca Tüberkülin teamülünden istifade edilmektedir. Klinik, Bakteriyolojik teşhis usulleri pratik için kat'iyet ifade edecek neticeler vermeyip bunlardan ancak yardımcı ve teyid edici mahiyette istifade edilir. Bununla beraber yapılan bütün muayenelerde klinik usullere de müracaat ile Tüberküloza ait araz aranmaktadır. Pratikte bu gibi seriri vakalarda yine Tüberkülin tatbik edilerek karar verilmektedir.

Tüberküloza ait hastalık levhaları, daima başka hastalık tezahürleriyle karışır. Rahim, barsak, meme tüberkülozuna seriri arazla katil olarak tayin etmek pek mümkün olmayıp bu vakalarda en kestirme yol Tüberkülin teamülüne müracaattır. Ancak yapılacak bakteriyolojik araştırmalar bu vakaların bir kısmını kesin olarak tayin edebilir. Bu gibi haller karşısında şüpheli organa göre hayvandan, içabında bir kaç defa, sül, gaita, akıntı, kraşa almak lazımi gelir. Bütün bunlar memlekette takip edilmekte olan mücadele usullerine bağlıdır.

(1. IV. Dönem Müberrriyoloji Kongresinde tebliğ edilmiş ve Mikrobiyoloji Dergisinde 1950, Dönem 1950, s. 2 Dönem sayısında yayımlanmıştır.

Tüberkülin teamülü, sığır veremünün tespit ve teşhisi için hâlâ bütün memleketlerde başlıca müracaat edilen bir vasıttır. Bu teamülün ienel şartları temin edildiği takdirde mücadele için en güvenilir bir vasıta olduğu kabul edilmiştir. Hemen her memlekette kabul edilen Entradermik teamül teşhiste hatası en az olan bir usuldür. Yurdumuzda da kabul ve tatbik edilen bu Allerji teamülü üzerinde bazan haklı olarak tereddütler uyanmaktadır. Bir kısım hayvanlarda müsbet teamül elde edildiği halde otopside vereme ait âfata rastlanmaması bu vakaların ve bu teamülün üzerinde dikkat ve titazları çekmektedir.

Allerji usulüyle teşhislerde, teamül ile hastalık âfata arasında bir nisbet olmayıp, teamülün yalnız vücutta bir enfeksiyon olmuş bulunduğunu bildirdiği malumdur. Bu enfeksiyon vücutta bir iz bırakmadan geçebildiği ve hastalık yapamadığı cihetle bu gibi hayvanların da bu teamül yüzünden veremli kabul olunması önemli bir dava teşkil etmektedir. Bundan başka teamülün spesifitesi de nazik bir noktadır; Nitekim son zamanda teamülü bu bakımdan kontrol etmek suretiyle yeni tedavilere doğru gidilmek zarureti baş göstermiş bulunmaktadır.

Bütün bu hadiseler ve mahzurlar karşısında dünyadaki sığır tüberkülozu ile mücadele konusu bu günkü usuller dahilinde yürütülmekte olup bunlara uygun hareket etmekte zaruret bulunmaktadır. Memleketimizde bu usuller dahilinde çalışılarak meydana konmuş olan araştırmalarımız üzerine toplanan bilgileri yurdumuzdaki sığır Tüberkülozunun durumunu aydınlatıcı mahiyette ve kıymette bulmaktayız.

#### Yetiştirme Kurumlarımızda Tüberküloz :

Devlete ait olan hara ve inekhanelerde 1940 yılından itibaren esaslı bir şekilde Tüberküloz mücadelesine başlanmıştır. Bu yıl, önce Karacabey harasında 636 sığır muayene edilerek bulunan 52 veremli hayvan kesilmiştir. Verem nisbeti % 8 dir. 1941 yılındaki muayenelerde : Çifteler harasında ineklerde % 66, öküzlerde % 59, boğalarda % 23, danalarda % 9 nisbetinde verem tespit ve izale edilmiştir. Kazova inekhanesinde : ineklerde % 9,2, öküzlerde % 21, diğer cinslerde % 1, nisbetinde verem bulunmuştur. Diğer kurumlardan bu yıl Karacabey harasında % 1, Konya harasında % 2,6, Çukurova harasında % 8, Göle inekhanesinde % 5,6 veremli bulunmuştur.

İlk defa yapılan bu mücadelenin neticesine göre : Altı kurunda 289 sığır arasında umumî verem nisbeti % 10 bulunmuş olup, bu miktardan inekte % 19, öküzde % 16, boğada % 11, diğere ve danalarda

% 2, inandada % 0,7 veremli çıkmıştır. İrklara, göre çıkan nisbetler şöyledir : Yabancı ırklarda % 4, boz ırkta % 19; yerli karada % 20, doğu kırmızıda % 4, cenup kırmızı ırkta % (8) dir.

1942 yılında devam edilen muayenede ise : Karacabeyde % 4; çiftelerde % 2; Kazovada % 8; Konyada % 5; Çukurovada % 4; Gölede % 2 veremli bulunmuştur. Bu mücadelede geçen seneki nisbet yarıya inerek % 5 olmuştur. Bu yıl inekte ve öküzde % 8; boğada % 3; düğe ve danada % 1,5; mandada % 8,5 veremli çıkmıştır. İrklara göre de yabancı ırklarda % 5; yerli karada % 6; doğu kırmızıda % 6; cenup kırmızıda % 4; bozda % 3 nisbetinde veremli bulunmuştur.

Müteakip yıllarda bu kurumlar mücadeleye devam ederek her yıl nisbetler azalmış ve 1945 yılından beri bu kurumlardaki sığır mevcudu arasında hemen hiç Tüberküloza tesadüf edilmemiştir.

Ankara Orman çiftliğinde yıllardan beri mücadeleye tabi tutulmayan yabancı ırktan sığırlar arasında ilk defa 1940 — 41 yıllarında yapılan mücadelede 382 sığırdan 161 başı yani % 42 si veremli bulunarak temizlenmiştir. Bu arada bir ahırda barınan 40 baş inegin hepsi veremli çıkmış, bunların çoğunda klinik âraz görülmüş, bir kısmının sütlerinde bol mikrop tespit edilmiştir. Kesilen altı aylık danalarda bile şiddetli milyer âfata rastlanmıştır. 1942 yılında tekrar yapılan mücadelede eski kitleden geri kalan 73 inekten 55 başı, yani % 75 veremli çıkmıştır. Bu arada çiftliğe yeni toplanmış olan 558 baş yerli kara sığırdan 62 başı yani % 11 nisbeti veremli bulunmuştur. Yapılan mezbahe muayenelerinde yabancı ırktan olup yıllarca çiftlikte bulunmuş hayvanların çeşitli organlarında şiddetli âfat bulunmuştur. Çiftliğe yeni toplanan kara sığırlarda ise 62 baştan 35 başında göze çarpacak âfata tesadüf edilmemiştir.

### Halk Hayvanlarında Tüberküloz :

Memleketimizde geniş ölçüde Tüberküloz mücadelesi yapılmadığı için şimdiye kadar halk hayvanları arasında bu hastalığın yaptığı tahribatı anlamak mümkün olmamıştır. Bununla beraber ara sıra yapılan mahdut ve mevzii muayeneler, sondaşlar, veremin yurdumuzda yaygın olduğunu göstermiştir.

Bu hususta resmî bir kanaat elde etmek maksadile 1937 yılında Çubuk - Ankara - Eskişehir hattı üzerine düşen sahadaki kasaba ve



köylerde mevcut 28.170 baş sığır muayeneden geçirilmiş olup bunlar arasında 265 baş hayvan veremli bulunmuştur; Bu sahada veremin umumi olarak % 0,9 nisbetinde olduğu anlaşılmıştır. Köylerde en yüksek nisbet % 4 tür. Hastalık en ziyade ova köylerinde görülmüş; Bir çok köylerde ve bilhassa sapa ve dağlık yerlerde hiç hasta çıkmamıştır.

Bu hususta Kongremize esaslı bir fikir verebilmek maksadile geçen sene, yani 1949 yılında oldukça geniş bir sondaj yaptık. Bu muayenelerimizde resmi veteriner teşkilatı tarafından yurdumuzun dağınık yerlerinde çeşitli bölgelerde, her ırktan ve cinsten sığırlar arasında Tüberküloz aranmıştır. Muayeneye aşağıda yazılı 17 ilde, 45 şehir ve kasaba ile 73 köyde 23.400 sığır ve manda dahil olmuştur. Bu muayene neticesi hulâsa halinde aşağıdaki cetvelde gösterilmiştir :

İl.	kasaba	köy	muayene edilen	ırkları	T.B. nisbeti	%
BİRNE	3	6	920	boz	0 - 8,5	(2,6)
KIRKLARELİ	2	6	1494	boz	3,6 - 4,8	(4)
BALIKESİR	3	4	1061	boz	3 - 7	(5,8)
AYDIN	3	4	1836	yerli k.	0,3 - 3,2	(1)
KONYA	3	6	3622	Cenup k.y	0,5 - 8,8	(2,3)
SİVAS	3	5	884	doğu k.y.	3,2 - 47,5	(13)
KASTAMONI	2	11	1888	yerli k.	0 - 4	(1,6)
KAYSERİ	3	4	1494	yerli k.	0 - 3,1	(1)
ERZURUM	3	—	1525	yerli mel.	0,8 - 18	(13)
KARS	3	6	1154	doğu k.	0 - 29	(9,7)
TRABZON	2	4	907	yerli k.	9 - 20	(13,5)
SAMSUN	2	2	1388	yerli k.	0 - 3	(0,5)
URFA	3	1	713	cenup k.	5 - 10,5	(7,8)
GAZİANTEP	2	4	1193	cenup k.	0 - 8	(2,1)
HATAY	3	—	680	cenup k.	2 - 20	(14)
SEYHAN	2	4	937	cenup k.	0 - 1,6	(1,6)
ANTALYA	3	6	704	cenup k.y.	0 - 26	(6,2)
	45	73	23400		0 - 42,5	(6)

Memleketimizin çeşitli şartları haiz bölgelerinde yapılan bu sondaj neticesinde : ortalama veremli sığır nisbetlerine göre en çok bulaşık bulunan iller Kars, Erzurum, Sivas, Trabzon ve Hatay illeri olup nisbet  $\approx$  10 - 15 dir. Bundan sonra verem nisbeti  $\approx$  5 - 10 bulunan illerimiz Balıkesir, Samsun, Antalya ve Urfa dir. En düşük verem

nisbeti  $\frac{1}{100}$  -  $\frac{3}{100}$  arasında olup. Bu iller de Edirne, Kütahya, Aydın, Konya, Kayseri, Kastamonu, Seyhan ve Gaziantep dir. Ele alınan şehir ve köy sayım az olduğu için bu nisbetlerin bu iller için ve yurdun her bölgesi için katıyet ifade etmediği şüphesizdir. Ancak karışık bir sondaj ile umumî olarak tesbit edilen veremlilere göre ortalaması olarak sığırlarımız arasında veremli  $\frac{6}{100}$  nisbetinde olduğu yakın bir tahmin olarak kabul edilebilir. Hemen her ilde hiç veremliye rastlanmayan köyler ve kasabalar tesbit edilmiştir.

Umumî netice bakımından bu muayenelerde yurdumuzda veremin ineelerde ve öküzlerde  $\frac{6}{100}$ ; boğalarda  $\frac{4}{100}$ ; dölge ve danalarda  $\frac{2}{100}$  mandalarda  $\frac{3}{100}$  nisbetlerinde olduğu da görülmüştür.

Bu sahalarda yurdumuzun çeşitli sığır ırkları ve melezleri arasında verem nisbeti : doğu kırmızısında  $\frac{11,7}{100}$ ; cımp kırmızı ırkında  $\frac{6,5}{100}$ ; boz ırkta  $\frac{4}{100}$ ; yerli karada  $\frac{3,7}{100}$  olarak tesbit edilmiştir.

Şehirlerdeki sığırlar arasında veremin oldukça yüksek bir nisbette bulunduğu anlaşılmıştır. Bu sondajımızda Sivasta  $\frac{40}{100}$ ; Trabzon'da  $\frac{17}{100}$ ; Karşı  $\frac{19}{100}$ ; Edirne ve Urfada  $\frac{8}{100}$  veremli bulunmuştur. Ancak bu nisbetlerin süt işletilene yarayan ineeklerle de aynı olduğunu ifade ederek durum yalıtıcı. Zira muayenelere karışık sığırlar alınmıştır.

Bu arada İstanbul şehrinde yapılan diğer bir muayeneye işaret etmek lazımdır. Çok mahdut ve mevzii olmakla beraber esaslı bir ilmi araştırma mahsülü olan ve bir tez konusu olarak ele alınan bu çalışmada Veteriner Ömer Ertürk 1946 yılında İstanbul tarafında her birinde 20-25 inek bulunan beş ahırda 92 hayvan muayeneden geçirmiş ve bunların her bir külesinde  $\frac{80-100}{100}$  arasında veremli bulunduğunu; yaptığı bakteriyolojik süt muayenesile  $\frac{3}{100}$  ineekte mikrop tesbit ettiğini bildirmiştir.

Büyük şehirlerde süt ineeklerinin verem mücadelesine tabi tutulmasına şiddetli bir ihtiyaç gösteren bu müşahedeler yurdumuzda sığır vereminin oldukça yaygın olduğuna delalet etmektedir.

#### **Mezbahalarla Tüberküloz :**

Yurdumuzun sığır Tüberkülozu hakkında esaslı fikir edinmeye yarayan müşahedeleri arasında Mezbahalardaki vukuatın değeri de büyüktür. Ancak bu kurumlarda kesilen hayvanların gösterdikleri âfati esaslı bir şekilde tesbit eden kayıtlar matlub derecede bulun-

manaktadır. Bu hususta elde edebildiğimiz güvenilir bilgileri aşağıda Toplu ve özlü olarak sunuyoruz :

Memleketimizdeki İcunî mezbahalardan bir kısmının 1930 - 1941 yılları içindeki 12 senelik vukuatına göre kesilen sığırlardan İstanbulda % 4,5; Samsun'da % 2,8; Tekirdağ, Bahkeşir ve Sivas mezbahalarında % 2,5; Erzurum'da % 2; Adana'da % 1; İzmir ve Mersin'de % 0,2; Antalya'da % 0,1 nisbetinde veremliye tesadüf edilmiştir. Bu mezbahalarda 12 yılda 981,000 sığır kesilmiş, bunlardan 24,533 hayvanda, yani % 2,5 nisbetinde, Tüberküloz âfati tesbit edilmiştir.

Resmî kayıtlara göre, veterineri bulunan bir kısım mezbahalarımızda 1933-1939, yedi yıl içinde 1.5 milyon sığır kesilmiş ve bunların 42 bin başında, yani % 2,5 nisbetinde verem bulunmuştur.

İstanbul mezbahasında tutulan kayıtlar da bu hususta bir fikir verecek mahiyette sayılabilir. Bu kayıtlara göre : 1930-41 içinde, yani 12 yılda kesilen 377,572 sığır ve mandadan 17,541 başta yani % 4,5 nisbetinde veremli çıkmıştır. Cinslere göre veremli nisbeti öküzlerde % 5,8; ineklerde % 5,3; mandada % 1; danalarda % 0,5 dir. Organlara göre bulunan verem âfati : % 8 jeneralize ; % 87 akciğer ; 32% karaciğer ; % 26 barsak şeklindedir.

Daha sonraki kayıtlara göre, 1947-48 ve 49 yılları içinde bu üç yerde 191,761 sığır ve manda kesilmiş, bunlardan 8068 başta yani % 4 nisbetinde Tüberküloz tesbit edilmiştir. Bunlar içindeki inek ve öküzlerde % 5 ; mandada % 1 ; danada % 0,1 veremli çıkmıştır. Bu veremlilerde % 3 jeneralize ; % 86 akciğer ; % 50 ukte ; % 3 karaciğer ; % 5 barsak veremi bulunmuştur.

Yine İstanbul mezbahasında son 1950 yılının ilk 4 ayında kesilen 20 bin sığırdan % 4 nisbeti veremli bulunmuş ; ineklerde % 2,8 ; öküzlerde % 4,4 ; danada % 0,1 ; mandada % 1,5 nisbeti görülmüştür. Bunlardan doğu ırklarında % 10 ; yerli karada % (3) ; boz ırkta % 0,7 veremli bulunmuştur. Âfat nisbeti ise % 97 akciğer ve ukte veremi ; % 2,4 diğer organlardadır.

Mezbaha kayıtlarından da memleketimizin çeşitli bölgelerinde kesilen ; yahut İstanbul gibi yurdun birçok yerlerinden gelen kesilen hayvanlar arasında veremin oldukça geniş bir halde bulunduğu anlaşılmaktadır.

#### Sığırları buşka nevlilerde Tüberküloz

Memleketimizde sığırdan başka hayvan nevlere üzerinde bu ko-

nuya ait müşahede ve bilgiler de çok mahdut bulunmaktadır. Buna ait müşahedeler Fakültemizle, okul ve resmi kliiniklere ait müşahedelere inhisar etmektedir. Bu kurumlardan elde edilen bilgilere göre : Veteriner Fakültesinde Dahiliye kliniğine 1934-1949 yıllarında 16 yıl içinde 3976 hasta köpekten 5 köpekte, yani  $\approx$  0.1 hayvanda ve 3123 kediden 11 başında, yani  $\approx$  0.3 nisbetinde Tüberküloz tesbit edilmiştir. Ayrıca Patoloji şubesine otopsi için getirilen hayvanlar arasında son beş yıl içinde 16 kedi, 3 köpek, 5 tavuk ve 1 tavşanda Tüberküloz görülmüştür. Askerî Veteriner Akademisi kliniklerinde de 2 beygirden Tüberküloz tesbit edilmiştir. İstanbulda Fatih hayvan hastanesinde 1941 yılında 1 beygir, 1 köpek ; 1942 yılında da 1 köpek ve 1 kedide vereme tesadüf edilmiştir. Prof. Enver Sengir tarafından Veteriner Fakültesi Patoloji kısmında yapılan otopsilerde : 1939 da 1, 1942 de 1 ; 1943 de 1 ; 1944 de 2 vaka olmak üzere bu beş yılda 69 kediden 5 vakada Tüberküloz tesbit etmiştir Buldukları âfat teneffüs ve hazım yollarında ve insan tiplerinden ileri gelme olduğu kanaatindeyiz.

Biz 15 yıl kadar önce İstanbul'da Harem ağalarına ait bir kaç kurt köpeğinde seriri ve Tüberküliüle verem tesbit etmiştik. Bu vakalarda da hastalık evdeki veremli insanlardan bulaşmış bulunuyordu. Bu sebeple insan sağlığı bakımından köpek ve kedi veremleri üzerinde yapılacak müşahedeler ve hattâ mücadele önemli bir noktadır.

### L i t e r a t ü r

Tarım Bakanlığı Veteriner Umum Müdürlüğü salgın hastalıklar şubesinin Bültenleri, istatistikleri ve kayıtları.

Enver Sengir — Ankara ev kedilerinde Tüberküloz olayları. Ankara Ziraat Enstitüsü Dergisi. Cilt 4, Sayı 2, 1945.

Selâhaddin Onuk — Türk Veterinerler Dergisi. Kasım 1947, yıl 17, sayı 16.

Ömer Ertürk — Türk Veterinerler Dergisi. yıl 19, sayı 30-31, 949

## Epidemiology of Bovine Tuberculosis in Turkey

Fight against bovine tuberculosis in Turkey has been in a small scale because of our short knowledge of infected areas.

The investigations have been carried out especially in two ways ; 1. Tuberculin testing, 2. Collecting post mortem data.

Although the diagnosis of bovine tuberculosis is commonly established by tuberculin testing, the post mortem examinations of some animals failed to show tuberculous lesions. Therefore one has to be careful in interpreting the results of tuberculin testing, and it is a common knowledge that a positive tuberculin reaction only reveals that the animals have been exposed to the infection some times before.

These investigations were started in 1940 in State Farms and it was found that the incidence varied from 8 % to 66 %.

The number of animals which were examined first was 2869, 10% of them were tuberculous. As a result of fight there is no such a case since 1945.

In the State Farm of Ankara the percentage of tuberculous animals in 1940-1941 was 42%. This farm is now absolutely free from this infection.

As for the animals belonging to people, 28.170 cows were examined in the middle Anadolu in 1937, 0,9 % of which were infected and the highest percentage in some villages 4 %.

In 1949 a vast investigation was carried out the results of which follows :

17 provinces, 45 cities and 73 villages were subjected to the examination (23.400 animals). The incidence varied between 0,5 % and 14 % (average 6 %).

In 1946, 92 cows were tuberculin tested; the percentage of positive results was 80 %.

Examinations in slaughter-houses: According to the statistics out of 981.000 cows which were killed between 1939-1941 the incidence of tuberculosis was 2,5 %. In some others the incidence was 2,5 % (1.500.000 cows were killed).

The incidence among 377.572 animals which were killed in Istanbul slaughter-houses was 4,3 %. In these three different slaughter-houses 4 % of 191.761 animals was tuberculous in 1947 and in 1950, 4 % of 20.000 animals which were killed were tuberculous.

---

## Türkiyede B. C. G. Aşısı

Dr. Niyazi Erzin

Türkiyede B.C.G. aşısının tarifi diğer birçok milletlere nazaran daha eskidir. Mikrobiyoloji ilminin her yeni bahsi ortaya çıkınca, Türk ilim adanlarının bu yeniliklere kısa bir zamanda geniş bir ulâka ile bağlandıklarını ve içinde buldukları birçok malumiyet ve müşkül şartlara rağmen, kendi mehitlerini ihşanda bile ilgi uyandıran kıymetli mesaf ortaya çıkardıklarını her zaman iltiharla görüyoruz.

Calmette ve Guérin'in cihanşumul mesaisi sonunda elde edilen B.C.G. suşunu, Tüberküloz+ karşı koruyucu bir aşının karakterini taşıdığı tesbit ve 1921 yılında ilk defa olarak Prof. Weil-Hallé tarafından insanlara ağız yolu ile tatbik olunmuştur.

Bu aşının ortaya çıkması o zaman birçok yerlerde ve hatta Fransada bazı akisler uyandırmış ve geniş münakaşalara mevzu teşkil etmiştir. Bununla beraber tammiş dünya enstitüleri bu suşa Fransadan getirterek bunlarla tecrübeier yapmaktan'da geri durmamışlar ve hemen hepsi lehine neşriyata başlamışlardır. Aleyhte olanların bütün mütalaa-ları nazari olmaktan ileri gidememiş ve bunların hiçbirisi yapılan bir tecrübeye dayanmamıştır.

İşte bu münakaşalı devir içinde Sayın hocamız eski İstanbul Bakteri-yolojihane Müdürü Prof. Refik Güran (B.C.G) nin vereme karşı immünizan kudretine inanmış ve 1926 senesinde bizzat «Cal-mette» e yazdığı bir mektupla B.C.G. suşunu getirterek mâlum olan vasatlarda üretmek suretiyle tecrübelerle koyulmuştur.

İnanarak yaptığı tecrübelerden elde ettiği neticelerin kendine ver-diği cesaretle Refik hoca, o zaman Sıhhat ve İctimai Muavenet Vekâletine takdim ettiği bir raporla bu aşının memleketimizde'de ha-zırlanarak yeni doğan çocuklara tatbikinin verem mücadelesi bakımından çok faydalı olacağını bildirmiştir. Vekâletçe bu teklif yakın bir ilgi ile karşılanmış ve Hocaya gerekli müsaade verilmiştir.

Bu suretle aşı istihsalı için lâzımgelen bütün hazırlık ve tecrübeleri tamamlayan Refik Güran istihsal ettiği aşığı Türkiyede ilk defa olarak 1927 senesinde veremli analardan doğan çocukları ağız yolu ile aşılama üzere İstanbul Tıp Fakültesi veladethanesine göndermiştir. Bundan başka Darülacezeye ve hususî olarak isteyenlere'de aşı verilerek ilk devrede (100) ze yakm çocuk aşılanmıştır.

Prof. Güran 1927 intihabında mebus seçildiği için Bakteri-yolojihaneden ayrılmış ve bu mesai Mütchassıs Dr. Abdulkadir Çilesiz tarafından deruhte edilerek 1928 yılı Ağustos ayına kadar yürütülmüş ve bu devre içinde'de takriben (50) çocuk aşılanmıştır.

Bu tarihten sonra İstanbul'da B.C.G. faaliyeti durmuştur.

Prof. Dr. Güran'ın bu yeni aşı hakkında Akşam gazetesi muhabirine verdiği malumat bu gazetenin 3 - Kânunsani - 1927 tarihli nüshasının birinci sayfasında, büyük puntolarla ve Hocanın aşığı hazırlarken alınmış bir fotoğrafı altında yayımlanmıştır. Sayın Hocamızın bu beyanatım tarihi bir önemi olması dolayısıyla kendilerinden istedim ve bana lütfettikleri yukardaki malumatla beraber bu gazete yazısının'da bir suretini gönderdiklerinden kendilerine bilhassa teşekkürü bir borç sayarım. Hocadan aldığım müsaade ile bu beyanatı aynen aşağıya alıyorum :

*(Akşam gazetesinin 3.1.1927 tarihli sayısından)*

#### **Bakteriyolojihane Müdürü ile Mühtim bir mülakat**

*Veremli annelerden doğacak çocuklar, yent bir aşı ile ölümden nasıl kurtulacaklar?*

*Veremli anneler doğurdukları çocukları, tevellüdün 3. üçüncü günü Veladethaneye götürüp bu aşidan istifade etmelidirler.*

*Veremli memleketimizde yaptığı aztm tahribatı nıxtarı itibare alan Sıhhiye Vekâleti ahiren, Paris Alimlerinden «Calmette» in keşif ve müteverrim validelerden doğan küçük çocuklara tatbik ettiği «Verem aşısı» un memleketimizde dahi tatbikiye karar vermiştir. Vekâlet tarafından bu hususta İstanbul Bakteri-yolojihane Müdürlüğüne lâzımgelen emir verilmiş, Bakteri-yolojihane'de hazırduklarını ikmal etmiştir.*





1927 de Türkiye'de ilk defa B. C. G. aşımını hazırlayan  
Ord. Prof. Dr. Refik Güran  
*Who first produced B. C. G. vaccine in Turkey, in 1927*



Ord. Prof. Dr. Refik Güran'ın hazırladığı ilk ağız yolu  
B. C. G. aşımının orijinal ambalajı  
*An original packing of B. C. G. vaccine which was  
prepared by Ord. Prof. Dr. Refik Güran*

**انتول شفاخانه مؤسس**

1927

انتول - چول خان

دوره علمی یکی از بهترین و معروفترین آنتیباکسی

(B. C. G. - 1927) - دوره علمی

سازش

1927

بسیار کمی و در میان مردم بود و در آن وقت آنکه جسمی از اجزای بدن قابل تشخیص و آمیزش  
کنند از این جهت، استعاری شکل این گاوین موکر، بکاربردن این گاوین موکر، در آن وقت  
شکل بود و در آن وقت این گاوین موکر، در آن وقت این گاوین موکر، در آن وقت این گاوین موکر،  
موکر، این گاوین موکر، در آن وقت این گاوین موکر، در آن وقت این گاوین موکر،

بسیار کمی و در میان مردم بود و در آن وقت آنکه جسمی از اجزای بدن قابل تشخیص و آمیزش  
کنند از این جهت، استعاری شکل این گاوین موکر، بکاربردن این گاوین موکر، در آن وقت  
شکل بود و در آن وقت این گاوین موکر، در آن وقت این گاوین موکر، در آن وقت این گاوین موکر،  
موکر، این گاوین موکر، در آن وقت این گاوین موکر، در آن وقت این گاوین موکر،  
بسیار کمی و در میان مردم بود و در آن وقت آنکه جسمی از اجزای بدن قابل تشخیص و آمیزش  
کنند از این جهت، استعاری شکل این گاوین موکر، بکاربردن این گاوین موکر، در آن وقت  
شکل بود و در آن وقت این گاوین موکر، در آن وقت این گاوین موکر، در آن وقت این گاوین موکر،  
موکر، این گاوین موکر، در آن وقت این گاوین موکر، در آن وقت این گاوین موکر،

بسیار کمی و در میان مردم بود و در آن وقت آنکه جسمی از اجزای بدن قابل تشخیص و آمیزش  
کنند از این جهت، استعاری شکل این گاوین موکر، بکاربردن این گاوین موکر، در آن وقت  
شکل بود و در آن وقت این گاوین موکر، در آن وقت این گاوین موکر، در آن وقت این گاوین موکر،  
موکر، این گاوین موکر، در آن وقت این گاوین موکر، در آن وقت این گاوین موکر،

**نگاره آنتیباکسی**

بسیار کمی و در میان مردم بود و در آن وقت آنکه جسمی از اجزای بدن قابل تشخیص و آمیزش  
کنند از این جهت، استعاری شکل این گاوین موکر، بکاربردن این گاوین موکر، در آن وقت  
شکل بود و در آن وقت این گاوین موکر، در آن وقت این گاوین موکر، در آن وقت این گاوین موکر،  
موکر، این گاوین موکر، در آن وقت این گاوین موکر، در آن وقت این گاوین موکر،  
بسیار کمی و در میان مردم بود و در آن وقت آنکه جسمی از اجزای بدن قابل تشخیص و آمیزش  
کنند از این جهت، استعاری شکل این گاوین موکر، بکاربردن این گاوین موکر، در آن وقت  
شکل بود و در آن وقت این گاوین موکر، در آن وقت این گاوین موکر، در آن وقت این گاوین موکر،  
موکر، این گاوین موکر، در آن وقت این گاوین موکر، در آن وقت این گاوین موکر،

Ant. B. C. G.

**Türkiye'de ilk defa hazırlanan B. C. G. aşısının prospektüsü**  
**Prospectus of B. C. G. vaccine produced in Turkey**  
**for the first time**  
**(1927)**

*Öfö bu muharririmiz, Bakteriyolojihane Müdürü Refik beyle görüşerek, Memleketimizde yapılacak bu tecrübevi tatbikata dair malumat almıştır. Verem aşısı hakkında Bakteriyolojihane Müdürümüzden aldığımız malumat şayanı dikkat ve muhtel tatbikte tafsiyatı muhtel bulunmuktadır.*

*Fransız Tıp akademisi azasından olan «Calmette» keşfettiği aşının tekenümül edebilmesi için 13 senedenberi durmaksızın çalışmaktadı. Bu zat Verem mikroplarını onüç sene müsalt bir nihitte geliştirmiş ve nihayet 4 - 5 yıl evvel yine bu mikropların Verem husule getirmek kabiliyetlerini izaleye muvaffak olmuştur. İcadettiği verem aşısı bu tertibat neticesinde elde edilmiştir.*

*Aşı veremli validelerden doğan çocuklara tatbik edilmektedir. Aşının en büyük şühüretinde mide tarikiyle istimal edilmesiniledir. Aşı, veremli bir anneden doğan çocuklara nihayet 10 gün zarfında tatbik edilebilmektedir. Bu nevi çocuklardan ekarrisinin ilerde vereme tutuldukları malum bir keyfiyet olması dolayısıyla, bu aşının memleketimizde faydalı netayış vermesi kuvvetle muhtemeldir.*

*Bu aşının tatbikatı şu suretle lera olunacaktır: Veremli bir anneden doğan çocuk, üçüncü günü Doktora götürülecek ve bu aşından bir santimetre miküp kaşıkla çoçuğa verilecektir. Çocuk, tevel-lüdühu beşinci ve yedinci günleri tekrar birer kaşık alacak ve bu suretle vereme kaşısı tamamıyla aşılanmış bulunacaktır.*

*Calmette bu veçihle aşılanmış çocukların vereme tutulmıyacaklarını iddia etmektedir. Fihhaka Fransız Tıp Akademisi Calmette'in bu iddiasını tekkik ederek kabul etmiş ve hütün Fransada aşığı tatbikde baylanmışır.*

*Bakteriyolojihane Müdürü Calmette'e müracaatta bulunarak bir B.C.G. (heseje) Kültürü gönderilmesini rica etmiş ve Calmette talebi kabul ile bir ümune yollamış ve Bakteriyolojihanede icabeden miktarda aşı yapılacak Tıp Fakültesi Veladethanesine verilmiştir.*

*Bakteriyolojihane Müdürü ve Tıp Fakültesi Bakteriyoloji Profesörü Refik bey bu mühim aşı hakkında şunları'da söylemiştir:*

*«Calmette'lu keşfettiği B.C.G verem aşısını burada'da yapılarak tatbik etmekte başladık. Veladethanede çocuklar aşılanmaktadır. Bu aşı Verem tahribatını önünü alır. Veremli validelerden doğan çocukların aşılanmaları etzendir.»*

*Verem aşısı Bakteriyolojihanede memleketin ihtiyacına göre tez-yit olunarak her Doktor tarafında istimal olunabilmesi esbabı istikmal edilecektir.*

İstanbul'da başlayan İ. C. G. faaliyeti Refik İbrahim memur seçilmesi ve Dr. Abulhakadir ÇİLEKİZ'in de Sivasa nakledilmesi ile 1928 senesi ortalarında sona ermiştir.

Bundan 3 sene sonra, yani 1931 yılında ise Ankara Refik Sağun'da Enstitüsü tekrar Paris'ten eş getirilerek yeniden işi ele almıştır. Müessesemizin ilk Müdürü Prof. Mustafa Sağun bu aşım gerçekleştirdiği büyük bir ihtimam ve hassasiyetle işe başlamış ve elimizdeki kayıtlara nazaran Ankara'da ilk defa ağız yolu B. C. G. aşım 23.12.1931 tarihinde verim mücahale cemiyetinde Ali Haydar isiminde birisinin adresine gönderilmiştir.

Bu suretle Müessesenin diğer işleri arasında, fakat ayrı bir etâf içinde başlayan İ. C. G. aşım faaliyeti 19. Şubat, 1935 tarihine kadar Prof. M. Sağun'un idaresinde kalmış ve bu tarihte kaduz şubesi müteahhası Dr. Abulhakadir ÇİLEKİZ'e devredilmiştir. Arkadaşımız büyük bir itina ile idame ettirdiği aşım ile her hafta aşım hazırlanmış ise de her nedense tathikatta ve istekle müdayettenberi görülen rahatsızlık devam edegelmiştir.

1935 yılında enstitümüzün bütün servisleri tekemmül ettirilmiş ve Merkez Hizmetleri Müessesesi haline girmiş ve bu meyanda B. C. G. işleri de İmmünoloji servisi yetti Dr. Saif İsmail GÖLEM'e intikal ettirilmiştir.

Bu suretle 23.10.1935 tarihinden 12.12.1936'ya kadar ihtimamla idare ettiği İ. C. G. işleri faaliyetini Dr. GÖLEM, tekrar Dr. A. ÇİLEKİZ'e devretmiş işi ele aldığımız daha geniş bir mesai programı kararı üzerine başlı başına bir şube haline getirdiğimiz bu işler 14.8.1948 tarihinde yeniden Dr. S. İ. GÖLEM'e devredilmiştir.

Bu son tarih Türkiye'deki İ. C. G. faaliyetinin enfilanması ve artık verim savaşındaki yerini alması bakımından hususî bir önemi taizdir.

Aşağıdaki rakamlarıdan da anlaşılacağı üzere bu tarihten bir sene evvelisine kadar İ. C. G. faaliyetimizin yurt verim savaşım davasında en küçük bir yor lüle işgal edemeyecek bir durum gösterdiği göz önünde bulundurulduklar bu husus Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığımıza bildirilmiş ve bunun medlaka inkişafının sağlanması istenilmiştir.

Bu istek üzerine ilk iş olarak ağız yolu İ. C. G. aşım tathikatını arttırmak maksadıyla binanın doğum evleri ve doğum servisleri bulunan hastanelere her hafta müteahhasını aşım gönderilerek yeni doğan çocuklara bu aşımı vermek için gerekli hazırlıklar yapılmıştır. İlk olarak Bursa Doğum ve Hastahanesi Dr. Arif Sezai Sözüoğlu bir tathikat bakımından bir çok hususlarla tenhix etmiş ve bu işe önayak olmak üzere

28.8.1948 tarihindedir itibaren her hafta 30 Doz aşı istemek suretiyle mesaimizi desteklemiştir. Kendisine burada teşekkür etmek borcumuzdur.

Bundan başka 1947 yılı sonbaharında Bakanlık gerek aşı istihisâl tekniğinde bugünün terâkkilerini ve gerekse verem savaşı usullerini yerinde tetkik etmek üzere Müessesemizden Dr. Abdülkadir Çilesiz, İzmirden Dr. Şebip Say ve İstanbuldan Dr. Nurettin Onur'u Skandinav Memleketlerine ve Paris enstitü Pasteurüne göndermekle işe başlamış ve bunların avdetine kadarda Enstitümüzde Dünya Sağlık Teşkilâtı (O.M.S.) in tesbit ettiği esaslar dahilinde enstitünün bir köşesinde, oldukça izole bir vaziyette bir B.C.G. laboratuvarı vücade getirilmişti (Kasım 1947).

✓ Bu tarihe kadar enstitüde B.C.G. aşısının ağız yolu ile alınan şekli hazırlanmakta idi. Etüdlerini tamamlayarak yurda avdet eden müte-hassislardan ikisinin verdiği rapor 14.XII.1947 tarihinde yetkili bir heyet huzurunda okunarak incelenmiş ve bu toplantıda alınan kararlar hülâsa olarak Bakanlıkça aşağıdaki teblig ile yurttaşlara duyurulmuştur:

J "Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanı Dr. Behçet Uz'un Başkanlığında bugün Refik Saydam Merkez Hızlısıhha Enstitüsünde Tıp Fakültesi Dekanı ve Hocalarının, da iştirakiyle Gülhane Hastanesi Bağbekimi, Refik Saydam Enstitüsü Müdürü, Bakanlık ve Enstitü uzmanlarından müteşekkil 30 kişilik bir heyet toplanmıştır.

Bu toplantıda verem aşısının yurdumuzda tatbiki için Bakanlıkça Avrupaya gönderilen uzmanlardan ikisinin raporu incelenmiş ve verdikleri izahlar üzerinde müzakereler yapılmıştır.

Bu aşının deri içi şeklinin Enstitüde kurulmuş yeni laboratuvarında derhal hazırlanmasına başlanması ve ilk olarak Ankaradaki İlk Okul öğrencileriyle, şehirlerde tatbikine geçilerek ilerde tatbik alanının genişletilmesine karar verilmiştir.

✓ Yurdumuzda verem savaşında B.C.C. faaliyetinin gerçekleştirilmesi bakımından 24.2.1948 tarihinde yine enstitümüzde yapılan ikinci bir toplantının hususî bir önemi vardır. O tarihte tetkiklerini tamamlayarak yurda avdet etmiş olan Dr. Şebip Say'ın raporu tetkik edilmiş ve yurdumuzdaki Verem savaş programını tesbit etmek üzere sayın Ord. Prof. Dr. Abdülkadir Noyun'un başkanlığında bir komisyon seçilmiştir. Buna ait teblig de şudur:

"Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanı Dr. Behçet Uz'un Başkanlığında yetkili uzmanların iştirakiyle memleketimizde tatbik edilecek

olan B.C.G. verem aşısına dair yeni bir toplantı yapılmıştır. Evvelce bu aşı için incelemelerde bulunmak üzere Kopenhag ve Avrupanın diğer şehirlerine gönderilerek, aşının hazırlanışı ve tatbiki hakkındaki tetkiklerini bitirip dönen Bakteriolog Dr. Şebip S a y ' ın hazırladığı rapor da dinlenmiş ve üzerinde konuşulmuştur.

Bundan evvel yapılan toplantıda alınan kararlar dairesinde, şimdiye kadar bu sahadaki çalışmalar gözden geçirilmiş ve verem aşısının memleket ölçüsünde tatbikini hazırlamak üzere yetkili zevattan müteşekkil bir komisyon ayrılmıştır. Bu komisyonun hazırlayacağı rapor daha geniş bir toplantıda müzakere edilerek Verem savaşı için en esaslı bir programı hazırlanacaktır. „ J

Bu komisyon kararlarından B.C.G. ye ait olan kısmı buraya alıyoruz :

( A - Aşı tatbikine esas olmak üzere ilk önce, cemiyetimizde en ziyade hangi yaştaki insan topluluklarında tüberkülin teamülünün menfi olduğu ve dolayısıyla aşından müessir bir sonuç elde etmek için bilhassa aşılınması lâzım gelen zümre ve ona göre aşılama usulü ; Bir kaç şehrimizde Okullardan başlayarak, küçük çocuklar, müessese işçileri ve ordu mensublarına tüberkülin testi yapılarak tesbit edilmiştir. Diğer taraftan cilt içi ile pikür aşısı, ilk önce pek mahdut sayıda küçük topluluklara tatbik edilmeli, imkân nisbetinde yavaş yavaş tatbik sahası genişletilmelidir.

B - Tüberkülin ve küçük mikyasta cilt aşısı tatbiki esnasında ağız yolu ile aşılınmağa da bilhassa mümkün olan yerlerde, hastaneler ve doğunevlerinde devam edilmelidir. Keza istekli ebeveynin çocuklarının ağız yolu ile aşılınması da sağlanmalıdır.

C - Cilt yolu ile aşı, yalnız tüberkülin teamülü menfi olanlara tatbik edilecektir.

D - Tüberkülo muhitte bulunan ve tüberkülin teamülü menfi olanlar aşılınmadan evvel 6 haftadan itibaren aşılandıktan 6 hafta sonrasına kadar tüberkülo muhitlerinden uzaklaştırılmalıdırlar. Bunlar ve anamnezi alınmayan çocuklara tüberkülin reaksiyonu yapıldığında menfi sonuç almırsa derhal aşı tatbik edilmemeli, ancak 6 hafta tecrit edildikten sonra yapılan mükerrer tüberkülin teamülü de menfi ise aşılanmalıdırlar.

E - Aşının Refik Saydam Müessesesinde kurulan hususi lâboratuarda hazırlanması esas tutulacaktır. Ancak mevcut suşların virü-

lans tahavvüü hakkında emin bir sonuç elde edilinceye kadar ilk olarak aşılannası tasarlanan mahdut topluluklara ve bilâhare umuma aşı tatbikini geciktirmemek maksadıyla, bir çok menlekelerin yaptığı gibi, hazır aşı ve alt tüberkülinin itimada şayan bir müesseseden getirilmesi lâzımdır. (Şimdi buna hiç lüzum kalmamıştır.)

F - Aşı istihşâlinin olduğu gibi tatbikinin de, bu işte yetiştirilmiş kalifiye ve mahdut kimselere tevdiî aşı sonuçlarının iyi olması bakımından elzemdir.)

G - Tüberkülin teamülü ve aşı tatbiki ve verem basili arama usulleri tekniği ayrı talimatla bildirilmelidir.

Bu kararlar üzerine yukarıda da kısaca işaret edildiği gibi bir taraftan ağız yolu B.C.G. aşısı faaliyetine hız verilmiş, diğer taraftan da bu şubeyi idare eden Dr. Sait Bilâl G o l e m 'in hassas ve bilgili mesaisi sayesinde deri içi aşısının bütün tecrübe ve kontrol ları tamamlanmış olup 27.12.1947 tarihinden itibaren bu çeşit aşımın istihşâline de Müessesemizde başlanmış ise de 6 aylık bir tecrübe ve kontrolden sonra Türkiyede ilk defa olarak Deri içi B.C.G. aşısı 19.6.1948 tarihinde sayın hocamız Prof. Tevfik S a ğ l a m 'in emrine gönderilmiştir.

Bundan sonra 15.11.1948 tarihinde İzmir Bulaşıcı ve Salgın Hastalıklar Hastanesine, 2.12.1948 de İstanbul şehir Hıfzıssıha müessesesine, 4.12.1948 de Enstitümüz aşı istasyonuna ve 30.12.1948 de de Bakanlığın Ankara Verem Savaş Dispanserine gönderilmiştir.

Bunu müteakip 1949 yılında Müessesemizde sitaj görmüş bâzi sanayi müesseseleri hekimlerine ve ayrıca da Ankara Verem savaş derneğine deri içi B.C.G. aşısı verilmeye başlanmıştır.

Hâlen devamlı deri içi aşının tatbik edilmekte olduğu yerler aşağıda gösterilmiştir. Bunun dışındakiler aşımın vaktinde sevk ve zamanında ulaştırma imkânları olmadığından şimdilik faaliyetlerini durdurmak zorunda kalmışlardır.

1. İstanbul verem savaş derneği
2. Ankara » » »
3. İzmir Bulaşıcı hastalıklar ve B. Uz hastaneleri
4. Refik Saydam Enstitüsü aşı istasyonu
5. Bursa Verem Savaş Derneği

6. Adana Verem Savaş Dispanseri

7. Refik Saydam Enstitüsü Ankara köy ekibi

Bunların dışında bazı sanayi müesseselerinin sağlık kurulları da kendi personel ve bunların aile efradına deri içi B.C.G. tatbik edilmek suretiyle bu faaliyete katılmışlardır.

Yurdumuzdaki deri içi B.C.G aşısı tatbikatının genişletilmesi bakımından 17-21 Ocak 1949 tarihinde Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığında toplanan "Birinci verem savaşı istişare komisyonu" çalışmalarının hususi bir ehemmiyeti vardır.

Bu komisyonun kararlarına ait basılı broşürün özel yazısı şudur:

Veremle savaş istişare komisyonunun müzakerelerine dair kısa bir özet :

*Komisyonun ilk genel toplantısını 17 Ocak 1949 Pazartesi günü saat onbirde Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanı Dr. Kemal Bayazit'in başkanlığında yapmıştır.*

*Başkan toplantığı açılıktan sonra memlekette geniş ölçüde bir Verem savaşı yapılmak maksadıyla gerekli ödeneğin alınması için bir kanun tasarısı hazırlanarak Başbakanlığa sunulduğunu söyleyerek komisyon üyelerine dağıtılmış olan kanun tasarısı hakkında izahat vermiş ve bununla bu sene için altı milyon olmak üzere savaşın gerektirdiği inşaat ve tesisat için gelecek yıllara geçici otuz milyon ve bunların tehlizi için senede birbuçuk milyonu geçmemek üzere yine gelecek senelere geçici onbeş milyon miktarında ödenek ayrılmasının sağlanacağını bildirmiş ve komisyonun bu mevzuu inceleyerek bir program hazırlamak suretiyle nizamlaştırmasını rica etmiştir.*

*Komisyonun gündemi hakkında yapılan müzakereler sonunda çalışmaların bir tahsisat tasarısı olan bu kanuna tahsis ettirilmeyerek esaslı bir verem savaşı programı hazırlanması ve o çerçeve içinde tasarıya mevzu teşkil eden maddelerin teklifi kararlaştırılmıştır.*

*Özerinde çalışılacak mevzuat heşe ayrılmış ve bunların esaslı surette teklifi için beş tane komisyon seçilerek bunlar tarafından hazırlanacak raporların yapılması genel toplantılarda müzakere ve tartışılmaları husul edilmiştir.*



Komisyon mehzuları ve bu komisyonlara seçilenler :

I Organize-yon komisyonu :

*Ord. Prof. Dr. Tevfik Sağlam*  
*Prof. Dr. Zeki Hakkı Pamir*  
*Dr. Tevfik İsmail Gökçe*  
*Dr. Tahsin Tulga*

II — B.C.G. Komisyonu :

*Dr. Nigazi Erzin*  
*Dr. Nurettin Onur*  
*Dr. S. Bilâl Götem*

III — Orduda Veremle savaş komisyonu :

*General Dr. Kâzım Damlacı*  
*General Dr. Zâhî Tolun*

IV — Okullarda Veremle savaş komisyonu :

*Dr. Ali Süha Delilbaşı*  
*Dr. Orhan Saunus*

V — Verem savaşına personel yetiştirme komisyonu :

*Dr. Yakup Çelebi*  
*Dr. Lütfi Öğütürk*

*Ayrıca bu komisyonlara lüzum görülecek müfahasatların da dânet edilmesi muvafık görülmüştür.*

•••

*Tali komisyonlar aynı gün öğleden sonra ve ertesi gün öğleden evvel ayrı ayrı toplantılar yaparak raporlarını hazırlamışlardır.*

*Tali komisyon raporlarının okunması ve tetkiki için Veremle Savaş İstisare Komisyonu 18 Ocak Salı günü ve 19 Ocak Çarşamba günleri öğleden sonra ve 20 Ocak Perşembe günü öğleden evvel ve sonra genel toplantılar yaparak menzubahis meseleleri incelen ince-ye tetkik ederek intac etmiş ve vurulan kararların hâlisasını umumî*

*müşterek bir rapor halinde 21 Ocak Cuma günü saat on dörtte bir kere daha tetkik ve testik ettikten sonra toplantısına son vermiştir.*

B.C.G. komisyonu tarafından hazırlanan raporun müzakeresinden sonra aldığı son şekil aşağıya alınmıştır :

### **B.C.G. aşısı komisyonunun raporu**

(Verem savaşı vasıtaları arasında bugün önemli bir yer almış olan B.C.G. aşısı hâlen mazisinde 25 yıllık bir muvaffakiyet taşımaktadır. Verem muafiyeti bahsinde tecrübe edilen pek muhtelif usullerden sonra gelen bu başarılı buluş ; Calmette ve Guérin'in bovin tip bir tüberküloz basillini, yıllarca hususî bir vasatta üretilip, tamamen yeni bir tip avirulan fakat spesifik antijenik kudrette bir suş haline getirmeleridir.

Yirmi beş yıl dünyanın hemen her yerinde bir taraftan tatbikat yapılmış ve diğer taraftan da fennin en modern düşüncelerine uygun kontrol tecrübelerine tâbi tutulmuş olan bu aşı için, bütün dünyada hâmil olan tek ve müşterek ilmi kanaat iki kelime ile hülâsa edilebilir:

1 - Mutlak zararsızlık ; 2 - Verem allerjisi bakımından effikasite.

Bir memlekette verem aşısını tesis etmenin ne kadar çeşitli vasıtalara muhtaç olduğu izahıta varestedir. Ancak şurasıda muhakkaktır ki, bu muhtelif vasıtalar arasında yer alabilen bir tanesi, mâli ve iktisâdî kudreti yerinde olmayan ve hattâ olanlar için de, vazgeçilmez bir silâh olan fail muafiyet usulü, yeni B.C.G. aşısıdır. Bu güne kadar yapılan on milyonlarca tatbikatın verdiği, sabit olmuş, muvaffakiyetlere ilâve olarak itimat ve ehemmiyetle zikredebileceğimiz en son hâdise de ikinci dünya harbinden harap olarak çıkan merkezî Avrupanın elli milyon nüfusu arasında veremden korunmasında B.C.G. den müstefit olabileceği hesaplanan on altı milyon kişiden iki milyonuna hâlen Skandinav memleketleri Kızılhaç teşkilâtı tarafından bu aşının tatbik edilmiş olması ve tatbikatın el'an da aralıksız devam etmekte bulunmasıdır. Bu mesai Birleşmiş Milletler Kurumu tarafından desteklenmektedir. Nihayet en salâhiyettar şahıslarla tetkikine fırsat bulabildiğimiz ve yekûnu yarım milyona yakın olan istatistikler de B.C.G. hakkındaki maruzatımıza mesnet teşkil etmekte bulunmuştur.

Deri içi usulleriyle yapılan bu tatbikatın neticesinde mutlak zararsızlık keyfiyeti yüzde yüz sabit olmakla ve menfi tüberkülin tea-

mülünü nisbete tahvil kudreti de yüzde 98 i bulmaktadır. Filhakika B.C.G. tatbikati en küçüklerde, henüz doğmuşlarda, allerjik olmayan kâhillerle kadar hiç bir kimsede zararlı olmamış, verdiği mevzii teamüller doğru bir tetkikle daima hafif olmuş ve nihayet çiçek aşısı hududunda kalabilmiştir.

Aşı hiç bir vak'ada umumî reaksiyon vermemiş, aşı kâhillerde çalışmaya mâni olmamıştır.

Son zamanlarda İsviçre'de kura efradının kâffesine tüberkülin tatbik edilerek non-allergique olanların aşılınması esas kabul edilmiştir ki, İsviçre B.C.G. yi kabulde en titizlik gösteren bir memleket idi.

Yurdumuzda geniş ölçüde yapılacak verem mücadelesinde B.C.G. aşısına, bugün İleri milletlerin vermiş olduğu yeri kazandırmak mecburiyeti vardır. Bu karar 18-23.Haziran.1948 tarihinde Paris ve Lille'de toplanan milletlerarası birinci B.C.G. Kongresinin aşağıdaki kararlarına da tamamen uygun olacaktır.

1 — 25 sene zarfında, yapılan on milyondan fazla aşılardan alınan neticeler B.C.G. nin insan nevi için tamamiyle zararsız olduğunu isbat eder.

2 B.C.G. ile aşılama, vereme karşı en müessir koruma çaresidir.

3 Dünyanın her menleketinde kullanılmakta olan B.C.G aşısı suşunun menşei Paris Pastör Enstitüsüdür.

4 — Paris Pastör Enstitüsünde ince teferrüatiyle tatbik edilmekte olan teknik sayesinde bu mikrobun hayatiyeti ve sabitliği temin edilir.

5 — Kısa zamanda, vazih ve devamlı bir allerji yaratabilecek her B.C.G. aşısı usullerini Kongre muvafık bulur.

6 — Usulleri ne olursa olsun, aşığı deri içine ithal etmeyi tavsiye eder.

7 — Pratikliği cihetinden dolayı ağız yolu aşısının bertaraf edilmesine Kongre taraftar değildir.

8 — Yeni doğan çocukların aşılınması başta gelen bir mesele olmakla beraber daha yaşlı şahıslardan, bilhassa enfeksiyona maruz bulunan, çırak, talebe tıbbi ve paramedikal porsonel, kur'a efrad v. s. gibi adolesan ve genç kâhillerden tüberküline menfi teamül verenlerin aşılınması muhim bir mevki almalıdır.

tatbikata arz edilmiştir. Tatbik müddeti diğerlerine nazaran uzun ve aynı zamanda harici tesirlere mukavim olan bu şekil aşının yurdu-muzda da hazırlanmasında bir zaruret vardır. Kuru aşı hazırlamak için leap eden tedbirler ittihaz edilecektir. Bu işi yerinde öğrenmek üzere Mütchassis bir tabibin gönderilmesi muvafık olacaktır. Bu sa-yede aşı daha pratik ve ekonomik bir usulle ihzar edilmiş olacak ve memleketin en uzak yerlerine kadar sevki de imkân dahiline gi-recektir. Halen bu laboratuvarında birisi 1931 yılında Enstitü Pastör-den, diğeri 1948 yılında Kopenhag Müessesesinden getirilmiş iki suş bulunmakta işe de orijini tamamen aynı olan bu suşlardan yal-nız Kopenhag suşu (771/35) aşı ihzarında kullanılmaktadır.

Aşı istihsalinin hiçbir surette aksamaması için istihsale lüzumlu materyelin en kısa vakte ile temini şarttır.

#### **Tüberkülin :**

Aşı tatbikatında ve aklunum verem savaşında kullanılacak olan tüberkülini Refik Saydam müessesesi ihzar edecek fakat bugünkü lâboratuvar mutlaka tevsi edilecektir. Bu taktirde bu laboratuvar daha geniş bir şekilde teşhis işlerine de iştirak edeceğinden kadrosu da bu bakımdan tanzime muhtaçtır.

Vekâletçe müsaade edilecek diğer laboratuvarlarda istihsal edile-cek tüberkülin Refik Saydam Müessesesinde kontrol edilmelidir.

#### **Aşı sevkiyatı :**

B.C.G. nin sevkiyatından bu güne kadar alınan sonuçlar asla tat-minkâr değildir. Postaya verilen B.C.G. paketleri, Bakanlığın müte-addit teşebbüslerine P.T.T. Unum Müdürlüğünün hususi tamimlerine rağmen Ankaradan Eskişehir'e 7 günde, İstanbul Bakırköy Doğum evine ancak 10 günde vardığı olmuştur. Bu arada Bolu, Konya, Er-zincan gibi Vilâyetlere gönderilen aşıların günü geçtikten sonra ma-halline varmasından dolayı paketler açılmadan Müesseseye iade edil-diği görülmüştür. Bu teşhürler Uçakla sevkiyatta da görülmüştür. Binaenaleyh bu işin garanti edilmesi şartı esastir.

B.C.G. paketleri Devlet taşıtlarında hem parasız nakledilmeli ve hem de her türlü maddelere tereñ edilerek gecikmesine sebep olanlar için cezai tedbirler alınmalıdır.

### **Tatbikat :**

Yukarıda da işaret ettiğimiz gibi B.C.G. aşısı bugün :

- a) Doğum evlerinde, doğum yapan hastanelerde ve hususi istek üzerine evlerde veya özel müesseselerde ağız yolu ile;
- b) İzmir, Ankara ve İstanbul'da deri içi yoluyla tatbik edilmektedir.

B.C.G. nin tatbiki ihtiyarıdır. (Fakat mecburi olması icap eden yerler arzedilecektir). Bununla beraber geniş ölçüde tatbikini temin için devamlı propaganda yapmak lazımdır. Bu husus için hazırlanacak bir propaganda filminden büyük istifadeler beklenir.

B.C.G. nin deri içi tatbikatı ancak verem savaşı teşkilâtı bulunan yerlerdeki dispanserlerde yahut Sağlık merkezleri bulunan yerlerde bu merkezlerin hususi mahallerinde yapılır.

Bu tatbikatı yapabilecek elemanları artırmak üzere İstanbul, Ankara ve İzmir'de kurslar açılacaktır, B.C.G. aşısı tatbikata en müsait yerler :

#### A) İhtiyarı :

- 1 — Veremli ile temas olmayan, aile muhitleri,
- 2 — Okullar,
- 3 — İşçi toplulukları,

#### B) Daha ziyade tercihi lazım gelenler :

- 4 — Veremli ile temasa mecbur olan aile muhitleri,
- 5 — Resmî ve hususî bilimum hastane personeli, tıp ve sağlık okulu ve hastabakıcı talebeleri ve paramedikal personel,
- 6 — Askerî birlikler ve müesseseler.

B.C.G. ile aşılamada deri içine zerkedilecek miktar bir diziyen sını mikâbıdır, = (0,1 cc.). Bir aylağa kadar olan küçüklerde bu doz aynı miktarda olarak iki ayrı yere tatbik edilir. Bununla beraber yetkili yerlerde müteaddit pükür ile skarifikasyon usulünde kullanılabilir.

Aşı tatbikinden evvel allerji aramakta kullanılacak teamül Pirquet dir. Lüzumu taktirde menfi teamül Mantoux ile de kontrol edilebilir. Bu hususta lüzumlu materyel Refik Saydam Enstitüsü tarafından gönderilir ve buna gerekli talimat eklenir.

Aşı tatbikatında görevlendirilecek Müesseselerin çalışma şekilleri şu suretle organize edilebilmelidir:

a) Verem savaş dispanserleri ve verem mücadelesi cemiyetleri kendi bölgelerinde evvelâ insan topluluklarından işe başlamalıdır. Tüberküloz bakımından yapacakları taramalar arasında veremli aileler muhitinde tüberküline menfi olanları ortaya çıkarmalı ve bunlara aşı tatbik etmelidir.

Bundan sonra yapacakları müessir propağandalarla istekli sayısını arttırmaya çalışmalıdırlar.

b) Sağlık merkezleri: Koruyucu hekimliğin bütün esaslarını tatbik edecek olan sahihat merkezleri bir taraftan yeni doğan çocuklara B.C.G. aşısı tatbik edecekleri gibi kendi bölgelerindeki halk arasında verem bakımından yapacakları taramalar esnasında tüberkülin tatbikatını da yapmaları ve menfi olanları aşılamaları icap eder.

c) Aynı esaslar dahilinde amele hastaneleri veya yetkili tabibleri bulunan işçi yerleri, okullar ve askeri birliklerin tabibleri de yukarıda yazılı tatbikatı öğrendikten sonra sihi kontroler altında bulunan kimseleri aşılamalıdır. Bunun dışında aynı kursu geçiren bütün sağlık kurulları tabibleriyle serbest hekimlere'de kendi sorumlulukları dahilinde aşı tatbik etmek selâhiyeti verilmelidir.

#### **Kontrol :**

B.C.G. kontrolünde Pirquet teamüfü kullanılır. Ve mutaf olarak aşı tarihinden 6-8 hafta sonra yapılır. Kontrol menfi kaldığı ve mevzii aşı reaksiyonu da görülmediği taktirde mutaf aşı dozu ile aşığı tekrarlamak icap eder.

Aşı tatbik ve neticeleri takip ve kayıt kontrolleri tesbit ve yeknesak bir istatistik istihsalı için icap eden işler ve cetvellerin ihzarı Bakanlıkça hazırlanacak bir talimatname ile tesbit edilir. Ve her tarafta bu şekil mecburi olarak tatbik edilir.)

Dr. Niyazi Erzincan

Dr. Nurettin Onur

Refik Saydam Merkez Hıfızsahlık  
Müessesesi Müdürü

İstanbul Hıfızsahlık Müessesesi  
Müdürü

Dr. S. Bilal Golem

R. S. Merkez Hıfızsahlık Müessesesi  
B.C.G. Aşısı Mütahhasası

İşte bu karara uyularak Refik Saydam Enstitüsü aşısı hazırlama bakımından üzerine düşen bütün vazifeleri yerine getirmiş bulunmaktadır.

### Aşı istihsal ve sevkiyatı

Yukarıda kısaca işaret edildiği üzere Refik Saydam enstitüsünde B.C.G. aşısı istihsaline yalnız ağız yolu ile kullanılmak üzere 1931 senesinde başlanmıştır. O zamanki şartların bu günkü kadar müsait olmamasına rağmen emin bir tekniğe dayanarak suretiyle aşı hazırlanmıştır. Ancak aşağıdaki rakamların da ifade ettiği gibi teşkilat, propağanda ve bilhassa meslektaşlar arasındaki alaka ve bilginin noksan oluşu yüzünden, bu aşının tatbikat alanı uzun yıllar mesaleli gelişmemiştir.

#### Ağız yolu B.C.G. aşısı

Yıllar	istihsal miktarı (doz)	sevk miktarı (doz)	ağız yolu ile aşılana çocuk
1931-1946 (ortalama)	22	22	22
1947	114	114	114
1948	14.800	10.369	7309
1949	29438	21040	9645
1950 (11 aylık)	11603	9352	9260

Buna göre, İstanbul Hıfzısıhha Müessesesi Bakteriyolojihanesinde 1927 yılında istihsaline başlanılan ve ilk yıl 100 doz, ertesini yıl'da 50 doz hazırlanıp sevk edilen ağız yolu B.C.G. aşısı faaliyeti, aradaki 3 senelik fasıla nazarı itibara alınmadığı takdirde 1946 yılı sonunu kadar verem mücadelesinde her hangi bir varlık ifade edemeyecek bir durumdadır ki bunun'da sebebini yukarıda açıklamış bulunuyoruz.

1947 yılı son aylarından itibaren aldığımız kararlar sayesinde bu faaliyet artmıştır. Nitekim yukarıdaki rakamlar da bunu ifade etmektedir. Ancak aşı nakli için gereken sür'ati elde edemediğimiz için bu seneki sevkiyatımız geçen seneki kadar fazla olamamıştır. Kullanma müddeti kış aylarında 14 gün ve yaz aylarında en geç bir hafta olan bir aşının mahalline en seri vasıta ile ertirilmesi gerekirken, bütün uğraşmalarımıza rağmen bunda muvaffak olunamamıştır. Bu suretle gönderdiğimiz aşılardan mühim bir kısmı, kullanma müddeti sona erdikten sonra yerlerine ulaşabilmiştir.

Bundan başka uygun olmıyan şartlar içinde uzak yerlere sevkedilen B. C. G. gibi canlı jermi aşısının yerine vardığı zaman değerinden de mühim bir kısmını kaybettiğini kabul etmek lazımdır. Bunun

neticesi olarak'da elde edilecek Alerji nisbetinin düşük olacağını düşünmek gerektir ki bu da aşınızı iltiham ettirecek en başlıca bir sebeptir.

Bu bakımdan 1949 yılındaki aşı istihsal ve sevkiyatımızın oldukça yüksek bir rakamı göstermesine karşılık, 1950 yılında bu sayıyı düşürmek ve ancak çabuk ve zamanında aşı ulaştırılabildiğimiz yerlere aşı göndermekle iktifa etmek mecburiyetinde kalmış bulunuyoruz.

Şimdiye kadar elde ettiğimiz tecrübeler ve bilhassa tatbikattan aldığımız neticelere göre Türkiyede :

- 1 — Her ne çeşidi olursa olsun B.C.G. aşısının verem savaşındaki yerini mutlaka genişletmek zorundayız. Ancak buna karar verirken aşının gerektirdiği uygun şartları'da noksansız olarak temin etmek mecburiyetinde olduğumuzu kabul ediyoruz.
- 2 — Deri içi B.C.G. aşısını bütün yurda teşmil etmek zamanı çoktan gelmiştir. Bu mesut zaman tahakkuk edinceye kadar yeni doğan çocuklara ağız yolu aşısı vermek faydalıdır. Ancak aşının bugünkü ihtiva ettiği jerm miktarını Amerikalıların yaptığı gibi en az 100 iniligrama çıkarmak, diğer taraftan'da geniş propagandalarla tatbikatı genişletmek lazımdır.

#### Deri içi B. C. G. aşısına gelince :

Türkiyede Deri içi B.C.G. Çalışmaları Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığının 1947 yılı sonlarına doğru aldığı bir karara uyularak Enstitümüzde B.C.G için ayrı bir servis açmakla başlar. Bunda her bakımdan bize zahir olan sayın Hocam Ord. Prof. T evfik S a ğ l a m'a burada bir kere daha teşekkürü borç bilirim. Bizim Enstitümüzdeki B.C.G. mesainizi bidayettenberi yakın bir alaka ile takip eden ve bu yolda her türlü irşat ve yardımlarını esirgemeyen sayın hocamız, bir taraftan bugünkü B.C.G. laboratuvarının dünya sağlık teşkilâtının tesbit ettiği esaslar dahilinde Müessesenin diğer servislerinden ayrı bir binada kurulmasına ve diğer taraftan da deri içi B.C.G. aşısı tatbikatında en ileri giden Skandinav memleketleri ile Fransadaki ilerlemelerini yerinde telkikine lüzum göstermiş ve sağladığı imkânla bu vazifeyi bana tevdi buyurmuştur.

1949 yılı ortasında yaptığım bu seyahatlardan sonra T. S a ğ l a m hocanın teklifleri Sağlık ve Sosyal yardım Bakanlığınca kabul edilerek Müessese dahilinde her türlü şeraiti haiz bir B.C.G. servis binası inşasına başlanmış olup bir sene süren inşaattan sonra buna ait plan



ve resimlerini buraya dercettiğimiz bu yeni B.C.G. servisimizin açılışı 29.XI.1950 günü Sayın Cumhurbaşkanımız Celâl Bayar'ın uğurlu eliyle yapılmıştır.

Bu törende Sayın Sağlık Bakanımız Prof. Dr. Ekrem Hayri Üstündağ söylediği açış nutkunda B.C.G. nin önemini belirtmiş ve bizleri mesaimizde cesaretlendirecek çok kıymetli sözler söylemiştir.

Santimetre mikâbındaki jerm adedini 1 miligramı çıkartığımız Deri içi B.C.G. aşısının hazırlanan, ve sevk edilen miktarları aşağıda gösterilmiştir :

Yıllar	İstihsal edilen (c.c.)	Sevkedilen (c.c.)
1948	370	100
1949	9.000	5.000
1950 (11 aylık)	34.160	22.695

Beher doz 0.1 c.c. olduğuna göre 1950 Kasım sonuna kadar istihsal edilen 43.530 c.c. deri içi B.C.C. aşısından 277.950 dozu enstitümüzden sevkedilmiştir Buna mukabil bütün aş istasyonlarında tatbik edilen deri içi aşısının yekünü, aşağıdaki müfredatlı cetvelde görüldüğü üzere 83060 dozdur.

İstasyonun adı	Yapılan Tüberkülin	Kontrol edilen	Tüberkülin (+)	Tüberkülin (-)	Yapılan B.C.G.
Eskişehir Şeker Fab.	154	136	62	74	34
Keçiborlu Kükürt F.	376	376	319	57	32
İzmit Selüloz F.	2857	2857	2272	585	379
Hereke Mensucat F.	1118	1096	763	333	325
Uşak Şeker F.	668	668	452	217	193
Turhal Şeker F.	1126	1076	527	549	271
Karabük Demir F.	868	792	257	535	410
Şark Kromları İşletmesi F.	220	220	37	183	183
Bursa Verem Sav.	6588	5936	2892	3044	2383
İzmir Bul. has. Has.	29021	28567	19642	8925	5682
İzmir Uz Has.	4013	3946	2729	1217	1111
İzmir Memleket Has.	1084	1071	911	164	141
Adana Verem Dis.	4915	4391	2251	2140	1965
İstanbul Şehir Haf. Mües.	35866	31665	20719	10946	8064



Sayın Cumhuriyet Başkanı Celâl Bayar yeni B. C. G. binasını açıyor  
*President Bayar inaugurating the new B. C. G. service*



Eunstitü Müdürü Dr. Niyazi Erzin Sayın Cumhur Başkanına  
B. C. G. kültürü hakkında izahat veriyor  
Cumhur Başkanının sağında Sayın Sağlık Bakanı Dr. Östündağ  
görölmektedir

*Dr. Erzin, Director of the Reflk Saydam Institute, talking  
to his excellency about B. C. G. culture  
At his excellency's right is Dr. Östündağ, the Minister of Health*

Verimle mücadele -  
kuvvetli gaydalar olacağına  
gördüğüm aşırı biçimde önem  
almasına büyük memnuniyetle  
karşılıyorum. Bu hususta  
emegi geçenleri takdir eder.  
başarılarının devamını  
dilerim - 24. XI. 1950

C. Başar;

Sayın Cumbur Başkanımızın Enstitü ziyaret defterine yazdıkları  
kıymetli satırlar

*Precious lines written by his excellency on the Institute's book*

İstasyonun adı	Yapılan tüberkülin	Kontrol edilen	Tüberkülin (+)	Tüberkülin (-)	Yapılan B.C.G.
Ankara Verem D. (Fab. lar)	15924	12110	11590	520	241
Ankara Verem Savaşı	14063	14063	5580	8483	8476
Kırşehir Verem Savaşı	1277	1159	518	641	641
Kayseri Nuh Naci Has.	688	515	166	349	290
İstanbul Verem Savaşı	126315	111251	64603	46648	45072
R. Saydam Ens.	6625	5691	4181	1510	1472
R. Saydam gezici ekip	11619	10995	5300	5695	5695
Yekün	265385	238581	145771	92815	83060

Deri içi B.C.G. aşısı istihsalımız her türlü teminat altına alınmış ve istenildiği kadar istihsal edilebilecek bir duruma getirilmiş olmasına rağmen pratik bakımdan uğrandığımız bazı zorluklar, bugün için verem mücadelesinde mühim bir yer tutacak kadar tatbikat imkânı bulunamamıştır.

Bu engellerin başında ağız yolu aşısı olduğu gibi aşı naklindeki güçlük gelmektedir. Bilhassa yaz aylarında aşının canlı jerm sayısını lüzumu kadar sabit ve emin bir derecede tutmak imkânı olamıyor ve böylece aşından elde edilen Allerji nisbeti de çok düşük olarak kendini gösteriyor.

İkinci müşkül, aşı istasyonlarından bir kısmında buz dolabı bulunmamasıdır. Aşının müessiriyetine dokunan bu iki mühim sebepten başka, aşısı tatbik edecek elemanların iyi yetiştirilmiş olması ve bilhassa Tüberkülin ve B.C.G. lökai reaksiyonlarının okunmasında bu personelin herhangi bir hataya düşmeyecek kadar bu işle fazla meşgul olmalarının sağlanması gibi teknik hususların bazı yerlerde aksadığı müşahade edilmiştir.

Gerek B.C.G. aşısı faaliyetini ve gerekse verem savaşı işlerinin diğer cephelerini esaslı bir programa bağlamak için 27-29.XI.1950 tarihinde yeniden toplanan «İkinci İstişare Komisyonu'nun» B.C.G. tâli komitesi tarafından hazırlanan raporda bu bakımdan ayrı bir kıymet taşıdığı için onu da buraya alıyoruz:

### B.C.G. Verem Aşısı Komisyonunun Raporu

(17 - 21.Ocak.149 da toplanan Birinci Verem İstişare Komisyonu tarafından kabul edilen programın B.C.G. verem aşısı hakkındaki bölümünü incelenmiş olup, gerek aşının hazırlanması ve gerekse tatbiki

bakımından geçen bu bir yıllık devrenin yurdumuzdaki verem savaşı davasında B.C.G. aşısının meninünlük verici bir yer aldığı görülmüştür. Komisyonumuz bu raporda yazılı hususlardan bu güne kadar tahakkuk ettirilmiş veya ettirilmemiş olanlarla, bu bir yıllık devrenin ortaya çıkardığı ve lüzumlu görüldüğü diğer hususları ayrı ayrı mütalaa ederek, aşağıdaki şekilde karara varmıştır:

**A. Birinci İhtişare heyetinin raporunda yazılı olup tahakkuklarını memnunlıkla gördüğümüz hususlar :**

1. Türkiye'nin ve gerektiği takdirde komşu memleketlerin B.C.G. aşısı ihtiyacını karşılayacak şekilde, Refik Saydam Enstitüsünde, diğerlerinden tamamen müstakil ve yalnız bu aşığı istihsal edecek bir bina inşa edilmiş ve burada aşı istihsalı her türlü emniyet altına alınmıştır.
2. Aşı istihsalinin hiç bir suretle aksamaması için, istihsale lüzumlu materyel, malzeme ve diğer ihtiyaçlar sağlanmış ve herhangi olağanüstü bir duruma da gözönüne alınarak bir malzeme stoku da vücutte getirilmiştir.
3. Yine bu Enstitüde her türlü tatbikata yetecek kadar tüberkülin istihsalı için ayrı bir laboratuvar vücutte getirilmiş olup istihsal işi gereği gibi düzene konularak her 45 günde ortalama 20 litre tüberkülin istihsal edecek bir duruma gelmiştir.
4. Aşı tatbik etmek üzere yurdun muhtelif yerinde 22 merkez vücutte getirilmiş ve bunlar kısmen de faaliyete geçmişse de, halen bunların çoğu aşağıda açıklanacak sebeplerle faaliyetlerini durdurmak zorunda kalmışlardır.

Bununla beraber 1949 ve 1950 yılları zarfında bu merkezlerdeki aşı faaliyeti yukardaki cetvelde gösterilmiştir (S : 356.)

Yurdumuzda deri içi B.C.G. aşısı tatbikatının ilk iki yılında gösterilen bu faaliyeti küçümsemek lüzum geliyorsa da, bu faaliyetin mühim bir kısmını her yerde okulların teşkil ettiğini gelen raporlardan öğrenmiş bulunuyoruz. Bu husus bize B.C.G. çalışmalarını henüz şehir ve köy halkı arasında yeteri kadar yayılmamış olduğunu göstermektedir.

**B. Birinci verem istişare komisyonu raporunun B.C.G. kısmında zikredilmiş olup henüz tatbikine imkân bulunamamış hususlar şunlardır :**

1. Memleketimizin ulaştırına imkânları göz önüne alındığı takdirde, uygun aşı şekli olan kuru aşı için, yeniden inşa edilen laboratuvarında müsait kısımlar mevcut olmasına karşılık, bu işi yerinde öğrenecek bir mütchassız gönderilmemiş olduğu gibi, gerekli laboratuvar cihazı da henüz temin edilememiştir. Dünya Sağlık Teşkilatı tarafından gönderileceği öğrenilen eksperin bir an evvel buraya gelmesi sağlanıp, bu tesislerin bu teşkilatça verilmesi imkânı bulunmadığı takdirde, evvelce tesbit edildiği üzere mütchassızın derhal Paris Pasteur Enstitüsüne gönderilmesi ve gerekli malzeme ve tesislerin de aynı zamanda temini eihetine gidilmesini lüzumlu görürüz.
2. Yukarda da açıklandığı üzere Refik Saydam Enstitüsünde açılmış olan tüberkülin laboratuvarı, tüberkülin istihsalı için yeter bir durum göstermekte ise de, aynı zamanda tüberküloz basilli tipleri üzerinde çalışması gereken bu servis için ayrı bir kadro verilememiş olduğundan bu noksan elan devam etmektedir.
3. Aşı sevkiyatındaki bütun zorluk ve imkânsızlıklar geçen toplantının raporunda zikredildiği üzere aynen berdevamdır. Esasen bu sebeptedir ki açılmış ve faaliyete de geçmiş olan ağız yolu ve aynı zamanda deri içi aşı merkezlerinden büyük bir ekseriyetini faaliyeti durdurmak zorunda kalmıştır. Enstitü idaresi aşı sevkiyatı bakımından mevcut imkânlardan azâmî istifade çarelerini aramış ve sevk masraflarını da deruhte etmiştir. Bunlardan bir kısmının resmî Devlet posta, hava ve nakil vasıtaları olması hesabıyla ancak aşı paketleri normal seyri ile mahallerine vasil olabilmiş ise de, bu zaman ekseriyetle aşının kullanma müddetini aşmış bulunduğundan istifadeye imkân bırakmamıştır. Aynı şekilde birinci İstişare Komisyonu raporunda zikredilen B.C.G. paketlerinin parasız nakli, her türlü maddelere tercih edilerek mahallerine ulaştırılması ve sebepsiz gecikmelere meydan verenlerin tecziyeleri yolundaki kararların da hiçbirisi tahakkuk ettirilememiştir.

Bu hal B.C.G. çalışmalarının, nakil vasıtaları daha az müsait olan bölgelere teşmilini imkânsız bırakacaktır.

Diğer bir kısım hususî nakil vasıtaları (trenlerin polisi, restoran memurları, uçak pilot veya personeli, en son olarak hususî otobüs v.s.) dir ki bunlara teslim edilen paketler ancak ilk sevkiyatta iyi netice vermiş olmakla beraber, bundan sonrakiler angarya telâkki edildiğinden ekseriya akim kalmıştır.

Bu sebeple her türlü ihtimama riayet edilerek hazırlanan aşının sevk esnasındaki bu gecikme sebebiyle efikasitesinden mühim bir kısmını kaybettikten sonra mahalline ulaşması, beklenen faydayı hiç bir zaman temin edemeyeceğinden sevk işinin mutlak surette hususî memur ve vasıtalarla yapılmasına zaruret göstermiştir. Bu suretle aşığı hususî frigo kutuları içinde istihsal yerindeki haliyle büyük merkezlere ulaştırmak ve bu merkezlerin emrine verilecek motorlu vasıtalarla da tatbikat alanına sevk etmek en emin bir şekildir. Bu sevkiyat işine bağlı olarak gerek nakil esnasında ve gerekse aşı merkezlerinde, aşının soğukta muhafazasına ait bütün şartların temini ve bunlar temin edilmeden aşılama merkezi açılmasına müsaade edilmemesi lâzımdır.

Aşı sevkiyatında maruz kalınan bütün bu zorlukları ortadan kaldırmak için yukarıda da işaret edildiği gibi kuru B.C.G. aşısı istihsali işinin bir an evvel tahakkuk ettirilmesi zaruridir. Bu takdirde de aşı merkezlerinde, aşının soğukta muhafazası için gerekli vasıtalar mutlaka temin edilmiş olmalıdır. Bundan evvelki kararda B.C.G. nin tatbiki ihtiyarı tutulmuştu. Komisyonumuz da bu karara aynen iştirak ettiği gibi Bakanlıkça hazırlanmış olan kanun tasarısında mevcut mecburiyet kaydının kaldırılmasını da teklif eder.

Okul aşılama çalışmalarının sona ermek üzere bulunduğu bir zamanda faaliyetin eskisi gibi devamını temin için, bu gün kifayetsiz gördüğümüz propaganda işinin herhangi bir reaksiyon uyandırmayacak şekilde ve propaganda tekniğine ve halk psikolojisine uygun bir şekilde gelişmesi zarurî görmekteyiz.

### C. Evvelki Kararlara Katılmıst Gereken Diğer Hususlar :

Yurdumuzda B.C.G. aşısı tatbiki bakımından geniş bir hareket gösterilmesi ve bunun için derhal olağanüstü bir kampanya açılması esas tutulmalıdır.



1. Deri içi B.C.G. aşısı tatbik eden merkez ve ekiplerin bu günkü faaliyetlerine aynı şekilde devam etmeleri zaruri ve lüzumlu olmakla beraber, bunların faaliyetlerini aksatacak her türlü engellerin ortadan kaldırılmasına da katı bir lüzum vardır

Bilhassa büyük aşılama merkezlerindeki B.C.G. çalışmalarının o merkeze bağlı ve minhasıran bu işle vazifeli ekipler tarafından yürütülmesi icap eder.

Bu suretle her aşılama bölgesinde aşının muhafazası başta olmak üzere şehir içi ve dışı ekiplere aşının ulaştırılması bakımından da gereken bütün tedbir ve şartların daha önceden temini en mühim işlerden birisidir. Şimdiye kadar faaliyette bulunan aşı merkezlerinden başka, yeniden açılacak olanların müsbet ve verimli bir faaliyet gösterebilmeleri için her şeyden evvel personelinin iyi kalifiye olmasına ihtiyacı olduğu gibi, bunların yetkili bir mütihassıs tarafından organize edilerek kendiliklerinden çalışacak bir duruma getirilmesi lazımdır.

Bu şekilde faaliyete geçecek her aşılama teşkilatının yine yetkili mütihassıslar tarafından devamlı kontrol ve mürakabe altında bulundurulması gerektir.

Bu güne kadar açılmış merkezlerle bundan sonrakilerde aşılamayı mümkün olduğu kadar erken yaşlara ve hatta ilk okul çağından evvelki yaşlara kadar götürmek prensibi kabul edilerek faaliyet programlarının buna göre tertiplenmesi ve çocukların allerji kazanmış olarak topluluk arasına katılmalarının temini çok faydalı olacaktır.

2. Deri içi B.C.G. merkezlerinde çalışacak personelin, bu mesainin gerektirdiği bütün teknik ve sair işlere yeteri kadar bilgiye sahip olmasının lüzumuna bir kere daha işaret etmek isteriz. Her merkez faaliyetinin başında bulunacak hekimin yetkili bölge merkezlerinde aşı, tüberkülin, sabit ve gezici ekiplerin faaliyetleri ve nihayet fiş ve istatistik usullerini öğrenmiş olması ve kendi idaresi altındakileri bu suretle yetiştirmesi zaruridir.
3. Eldé mevcut rakamlar tatmin edici olmamakla beraber, nüfusumuzun büyük bir ekseriyetini teşkil eden köylerimizde de verem morbiditesinin artmış olduğu mütalea edilmiştir.

Bu bakımdan halen faaliyette bulunan aşılama merkezlerinden başlamak üzere, mesainin ilçelere ve köylere de kısa bir zamanda teşmil edilmesi lazımdır.

Bu takdirde de aşı ekiplerinin başında yine bir hekimin bulunması, bunlara motörlü vasıtalar temin edilmesi ve nihayet aşının emin vasıta ve şartlarla bu ekiplere ulaştırılması gereklidir.

4. Ordu'da deri içi B.C.G. aşısının genel olarak tatbikinin ön plâna alınması lüzumlu görülmekle beraber, bu günkü bazı imkânsızlıklar dolayısıyla aşı sevk işinin mümkün bulunan yerlerdeki birlik erleriyle, askeri okullar öğrencilerinin tüberkülin kontrolundan geçirilerek, aşılanmalarına lüzum olanların aşı tatbikine tâbi tutulmaları ve askeri hekimlerin de bu hususta yetiştirilmesine ehemmiyet verilmesi lazımdır.)

Dr. Niyazi Erzin

Refik Saydam Merkez Hıfzısıhha  
Müessesesi Müdürü

Dr. Nurettin Onur

İstanbul Şehir Hıfzısıhha  
Müessesesi Müdürü

Dr. Alb. N. Ömer Ergene

Gülhane Askeri Tat. Okulu  
İntaniye Profesörü

Dr. L. Sabri Serinken

İsmir Buluştu ve Sağın Hastah-  
liklar H. Başhahim



Refik Saydam Enstitüsü mensupları B. C. G. binasının temelini kendi elleriyle atmışlardır  
*The first stone to the foundation of B.C.G. Service was laid by Institute people*



B C G. Servisinin görünüşü  
*B. C. G. Service*



Refik Saydam Enstitüsü B. C. G. köy ekibinin Ankara köylerindeki çalışmaları  
*Work of a B. C. G. team in a village of Ankara*

## B.C.G. Vaccination in Turkey

Dr. Niyazi Erzin

Director of Refik Saydam  
Central Institute of Hygiene

First B.C.G. vaccine for oral use was prepared in Turkey in 1927 by Prof. Refik Güran who was the Director of the State Institute of Bacteriology in Istanbul and 100 children born of tuberculous mothers were vaccinated.

The following year 50 doses of vaccine were produced in the same way by Dr. A. Çilesiz and were used.

The production of B.C.G. vaccine for oral use in our Institute was started in 1931 but number of vaccinated children up to 1947 was small :

Years	Amount of production (Doses)	Amount of distribution (Doses)	Number of vaccinated children by oral route
1931 - 1946	22	22	22
1947	114	114	114
1948	14,800	10,369	7,309
1949	29,438	21,040	9,645
1950	11,602	9,352	9,260

B.C.G. vaccine for oral use is being sent regularly to all maternities in Turkey. But the difficulty of reaching vaccine in proper time let the number of vaccinated children to be small and the production less than that of the previous year.

The production of B.C.G. vaccine for intradermal use was begun in 1948 in our Institute and was first employed in Istanbul by Prof. Tevfik Sağlam.

Today 25 B.C.G. centers are active in different parts of the Country and one of our teams is vaccinating children intradermally in a village near Ankara.

The vaccine contains 1 mg. germ in 1 c.c.

Recently a new laboratory for B.C.G. production was build. It is separate from other departments and all people working there are being examined monthly.

The amount of production and distribution is as the following :

<u>Years</u>	<u>Amount produced (c.c.)</u>	<u>Amount distributed (c.c.)</u>
1948	370	100
1949	9.000	5.000
1950	34.160	22.695

#### Number of vaccination

(From November 1948 up to the and of November 1950)

<u>Tuberculin testing</u>	<u>Number of tuberculin tested people who came to be checked</u>	<u>Tuberculin ( + )</u>	<u>Tuberculin ( - )</u>	<u>Number of vaccination</u>
265,285	238.581	145.771	92.815	83.060

The Commission for Tuberculosis meeting in Ankara has decided to use B.C.G. vaccine in a large scale.

Some pictures on B.C.G. work in Turkey and the plan of new laboratory can be seen at the end of the Turkish text.

## Konsantre ve Pürifiye serumlar ve bunların Terapideki kıymetleri

Dr. Arsl Günel

Hefik Saydam Merkez Hafızasıha  
Eost, Mütehasse

Tababatte, enfensyonlara karşı terapötik olarak serum kullanılmaya başlandığından beri serum zerkinden hemen sonra veya az bir zaman sonra serum hastalığı ve anafilaksi dediğimiz arızaların husule geldiğı malümdür. Husule gelen bu gibi arızaların önlenmesi veya hiç olmazsa tahfil edilebilmesi için serumların kalitelerinin değıştirilmesi cihetine gidilmesi gayet tabii bir iştir. (1)

Serumlar insan organizması için yabancı kolloidal kompleksleri ihtiva ettiklerinden zerk edildiklerinde, organizmada patolojik bir hadise husule getirmektedirler. Bu patolojik hadiseleri husule getiren faktörler serumların, antikorlar dışında kalan non spesifik proteinleridir.

Yukarıda bahsettiğimiz ( serum hastalığı, anafilaksi gibi ) patolojik hadiselerden kurtulabilmek üzere herşeyden evvel bunlara sebep olan serumdaki non spesifik proteinleri bertaraf etmemiz icab ediyor.

Serum konstrasyon ve pürifikasyonundaki gaye, serumda mümkün olduğu kadar fazla spesifik hassa toplamak ve heterojen albümin nisbetini düşürmektir. Bu maksatla evvelâ yüksek kıymette serum elde edilerek zerk edilecek miktarı azaltmak ve bununla muvazi olarak yabancı protein miktarını da düşürmek cihetine gidilmiş ise de, bu gibi arızaların önüne geçilememiştir. Bundan dolayı serumda bulunan antikorların teksifi ve zararlı olan yabancı albüminlerin azaltılması düşünölmüştür.

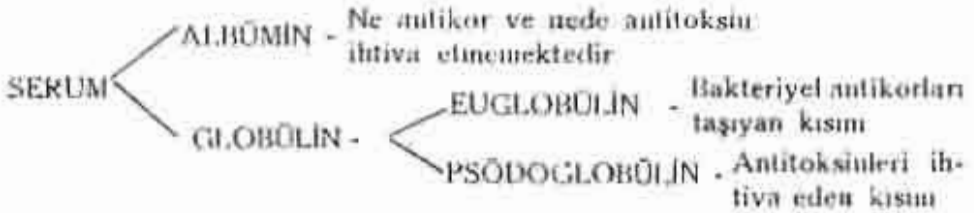
Serum konsantrasyonlarına ilk defa olarak Birleşik Amerika Devletlerinde hastaya imkân nisbetinde az serum zerk etme gayesiile başlanılmıştır. Araştırmacılar bununla kalmıyarak aynı zamanda kıymetleri düşük olan serumlardan da faydalanmayı düşünmüşlerdir. Bu gayelerle başlayan serumların konsantrasyon ve pürifikasyonları, serik

aksidalarında azaltılmadan gittikçe geliştirilmiş ve bugünkü mükemmel hale gelmiştir.

### Serum Konsantrasyon ve pürifikasyonunun geçirdiği safhalar

Bu gün kullandığımız konsantrasyon ve pürifiye serumların elde edilme metodlarına geçmeden evvel bu işin şimdiye kadar geçirmiş olduğu safahattan kısaca bahsetmeyi faydalı buluyoruz.

Şüphesiz en iyi metod, serum vasatından antitoksinlerin veya antikorların tamamen ayrılması olacaktır, fakat buna bugün bile lâikiyle imkân hâsıl olamamıştır. Malûm olduğu üzere kan serumu muhtelif emlâh, lipoidler ve proteinlerden teşekkül etmektedir Bunun kısım azamisini non spesifik, inert olan protein maddeleri teşkil etmektedir. İşte, inert olan bu protein maddeleridir ki serum aksidalarının en büyük bir kısmından mesuldürler. Bilindiği gibi serumdaki proteinler birbirine az çok müsavi miktarda bulunan SERO-ALBÜMİN ve SERO-GLOBÜLİN İNDEN ibarettir. Yine malûmdur ki antikorlar ve lâhassa antitoksinlerin büyük bir kısmı globülinlerde ve lâhassa psödoglobülin kısmında bulunmaktadır. Daha iyi anlatılacak üzere lütfen ufak ve şematik bir hale koymayı faydalı görüyorum :



Deinek oluyor ki bir serumu konsantrasyon ve pürifiye edebilmek için buradaki albümin ve globülinleri birbirinden ayırmanın lâzım gelmektedir. Bu maksatla aşağıda arz edeceğimiz birçok usuller kullanılmıştır.

#### Fiziko - Şimik usuller :

Albüminlerin presipitasyonu bunların kolloidal kesafet derecesine bağlıdır. Meselâ kuru bir difteri serumu alınıp iki kısım suda eritildikten sonra ısıtılacak olursa 56°-60° de koagüle olur. Halbuki aynı serum, normal dilüsyon olan 10 kısım suda eritilirse ancak 75° de koagüle olur. Elde edilen koagülüm antitoksinlerin tamamını ihtiva et-



mekte ve bunların evsallarında yukarıdaki şartlarda değişmez. Elde edilen koagülüm yeniden eritilecek olursa (enzim ile) tamamı erimektektir. Eriyen kısım Besredkanın serum pürifiye dediği kısımdır. Bu eriyen kısım brüt serumun ihtiva ettiği aynı aktiviteyi muhafaza etmekle beraber, bundaki protein maddeleri en aşağı üç misli azalmış bulunmaktadır.

#### **Rakusın ve Flickerin absorpsiyon usulü :**

Bu usul serumdaki protein maddeleri hydroxid d'alluminium ilâvesile presipite ettirmekten ibarettir. Bu usulle proteinlerin % 44 ü presipite edilebiliyor ve antitoksinlerin tamamı mayi kısımda kalıyor.

#### **Elektrodiyaliz usulü :**

Bu usulde serumlar iki ucuna birer elektrod geçirilmiş kollodion keselere doldurulur ve diyalize tabi tutulur. İlk olarak 1903 de Morce ve Pierce bu şekilde bir diyaliz ile vasatı asilleştirerek euglobülinlerin bir kısmını presipite etmişlerdir. Aynı metod 1919 da Pauli, 1920 de Dhery ve Ruppel ve 1922 de Wernicke tarafından kullanılarak tekemmül ettirilmişdir. Bu usulde de birinci zamanda euglobülinler presipite edilerek itrah edilmekte ve böylece saf pödoglobülin elde edilmektedir. Elektrodiyalizle her nekad bir miktar albümini madde itrah edilebiliyorsa da serum yalnız pürifiye edilip teksif edilememektedir.

Buna benzer daha birçok metodlar vardır (Pietre ve Vila'nın asetonla presipitasyonu, Hardy ve Gardner'in alkolle presipitasyon usulleri) ki bugün pratikten hemen hemen tamamen çıkarılmışlardır.

#### **Biyolojik usul :**

Serum konsantrasyon ve pürifikasyon işleri bütün laboratuvarlarca ele alınmış bulunuyordu. Bu arada G. Ramon (1923) yukarıda söylenen usullerden çok üstün bir usul bildirmiştir. Metod antitoksinin, OKSİN-ANTİTOKSİN kompleksinin reküperasyonundan ibarettir. Böylece elde edilen presipitasyon gayet cüz'î miktarlarda sero-albümini ihtiva etmektedir. Elde edilen presipite santrifügasyonla ayrılmakta ve damıtık suda eritilmektedir. Eriyen bu mahlülde toksin ile antitoksin bir kompleks halinde bulunmaktadır. Birbirinden ayrılmaları için hafif bir asitle muamele edilirler ve termolabil olan toksinlerden kurtarmak için de serum bir saat 58° 60' de ısıtılır. Bu

usulle G. Ranion santimetre mikâbında 60.000 antitoksik üniteyi luvi difteri serumları elde etmiştir.

Maalesef tam bir antitoksin elde edilmesine rağmen bu usulünde tecrübe safhasından çıkıp tatbikata geçmesine imkân yoktur. Zira böyle bir antitoksin elde etmek için pek fazla noktarda toksine ihtiyaç vardır bundan dolayı metod tecrübe safhasından çıkarılmıştır. Daha iyi anlaşılacak üzere ufak bir misal vereceğim.

\*Tam bir flokülasyon elde edebilmek için 200 ünitelik bir serumun 40 cc sine en aşağı 500 cc toksin karıştırmak icap etmektedir.

#### **Kimyevi usuller :**

Bu usulün esası, nötr mihlerin, nötrülf kesafet derecelerinde muayyen serum proteinlerini (albüminleri) çöktürmesi prensibine dayanmaktadır. Birçok nötr mihler tecrübe edilmiştir. Pick, Brieger ve Krause sulfat d'ammonium'u, Atkinson ve Brodie magnesium sulfatı, Brunner, Picknus ve Homer sodyum sulfatı tecrübe etmişlerdir.

Bu mihlerden herhangi birisi tayin olunan muayyen bir nisbette seruma ilâve edilecek olursa evvelâ euglobülinler presipite olmakta ve filtrasyon veya santrifügasyonla istenirse ayrılabilir. Filtrasyon mayine yeniden muayyen bir nisbette aynı emülsiyon ilâve edilecek olursa, bu sefer glöbülün ve psödoglobülinler çökmektedir. Geriye kalan mayi ehemmiyete alınmayacak kadar az antitoksin ihtiva eder. Bu son presipite diyalize edilir ve bu şekilde yabancı proteinlerin hiç olmazsa üçte ikisinden kurtarılabilir. Antitoksik ünite kayıpları fazla olursa da elde edilen serumlar tedavide kullanıma daha elverişli olduklarından, usul yakın senelere kadar aynen kullanılmıştır.

Misal olarak sodyum sulfatla pürifikasyonu ahyoruz :

- Birinci safhada : Serumun % 12 sodyum sulfat ilâvesiyle euglobülinlerin çöktürülmesi ve alınması.
- İkinci safha : Kalan filtrasyon mayine yeniden % 6 sodyum sulfat ilâvesiyle psödoglobülinlerin presipitasyonu ve filtrasyon mayininin atılması.
- Üçüncü safha : Psödoglobülin presipitesi ( çökeleği ) kristalizasyon veya diyalizle sodyum sulfattan ayrılarak istenilen miktarlarda solandırılmak suretiyle konsantre bir serum elde edilmesi.

Tavsif ettiğimiz usul 1946 da Harms tarafından tâdil edilmiştir.

### Selektif Digestion ve koagülasyon veya adsorbsiyon metodu

Parfentjel (1936), Pope (1938), ve Sandor (1939) da psödoglobülinlerin albüminlere nazaran proteolitik enzimlere karşı daha mukavim olduklarını göstermişlerdir. Antibakteriyel antikorları taşıyan euglobülinler de hakeza psödoglobülinlere nazaran daha az mukavimdirler. Müellifler proteolitik enzim olarak pepsin ve tripsini, serumun pH'sını 3 e düşürdükten sonra kullanmaktadırlar. Böylece antitoksik serumlarda muayyen pH ve ammonium sülfat kesafetinde 58° 60° de lüzumsuz olan albümin ve globülinlerin büyük bir kısmı hazına uğramakta ve çökmektedir. Mayi filtre edilerek, filtrata % 30 ammonium sülfat ilâve edilip tersip edilir; Beraber çökmesi muhtemel lüzumsuz proteinler adsorbsiyona tâbi tutularak ortadan kaldırılmakta ve geriye Van der Scheer'in (I fraksiyonu) tesmiye ettiği kısım kalmaktadır. Bu şekilde serumlar ortalama dört misli konsantrasyona edilmekte ve % 50 randıman alınabilmektedir.

### Antitoksik serumların elektroforez ile fraksiyonu

Tissellius (1937) serumları nötr emlâhla fraksiyone ettikten sonra serum globülinlerini kataloretik usulle ayırmıştır. Bu şekilde evvelâ z. sonra  $\beta$  ve en nihayet  $\gamma$ . globülinler ayrılmaktadır. Antitoksikler  $\beta$  globülin ve % 20 side  $\gamma$ . globülinlerle birlikte ayrılmaktadır. Nötr emlâhla presipitasyon ve selektif digestion ile koagülasyon veya adsorbsiyon usulleri bu gün konsantrasyon işleri için en çok kullanılan usullerdir. Bunlardan ikincisi gün geçtikçe birincinin yerini almaya doğru gitmektedir.

### İmmün serumlarda proteolitik enzimlerin antitoksin ve diğer proteinler üzerine olan tesirleri

Antitoksiklerin sulfatlarla fraksiyonmanında fibrinojen, albüminler ve euglobülinlerin bir kısmı ortadan kalkmakta ve antitoksikler psödoglobüline bağlı olarak kalmaktadır. Bir tek fraksiyonmanla saf globülin elde edilemez. Elde edilen madde bir psödoglobülin, globülin ve albümin karışığıdır. Böyle bir karışık bünyesinde zamanla değişiklikler göstermektedir.

Musule gelebilecek bu gibi değişikliklere mani olabilmek üzere mükerrer fraksiyonmanlara baş vurulmuştur. Nötr emlâhla yapılan bu

fraksiyonlanlar en sonunda bir diyaliz ile sona erdirilmektedir. Diyalize, nötr emilâhtan tamamen kurtarıncaya kadar devam olunmaktadır. Bu şekilde elde edilen serumların stabiliteeri fazla ise de antitoksik ünite / protein miktarı nisbeti pek az yükseldiğinden yegâne mahzurları bundan ibarettir. (4)

Konsantrasyon ve pürifikasyon usullerinde hangisi tatbik edilirse edilsin muaf serumların antikor miktarları (hattâ yüksek üniteli muaf serumlarda bile) beş mislinden fazlaya çıkarılmamıştır. Bunun sebebi konsantrasyon ameliyesi esnasında aynı zamanda pseudoglobülin zayıflığında olmasındandır. (5)

Şayet toksin-antitoksin kompleks presipitesi (Ramon usulü) kullanılacak olursa, mecmuu proteinlerin ancak %10-%20 sinin antitoksik olduğu görülür. Geri kalan pseudoglobülinler non spesifiktir.

Serum konsantrasyon ve pürifikasyonunda proteolitik enzimlerin kullanılması iki bakımdan faydeli ve lüzumlu görülmüştür:

1 — Digestiyon vasatlarının pH gibi faktörlerinin kontrolünkân-sızlığı.

2 — Muamele sırasında elde edilen karışımların antitoksik kıymetlerinin in vitro olarak kontrolü için basit bir metodun noksanlığı. Bu güçlükler bu gün Ramon'un flokülasyon metodu sayesinde kısmen olsun hafifletilmiştir. İşte bunun içindir ki 1902 de Imray'ın gayet iyi neticeler veren pepsin ve tripsin hazmı ile pürifikasyon usulü ticari bir vaziyete sokulamamıştır.

Hafif asit vasatlarda proteolitik digestiyon ile pürifikasyon usulleri, beygir serumundaki psödoglobülinlerin, pepsin hazmına ve selektif koagülasyona mukavemet edebilme esasına dayanmaktadır. (8,9) Bu gibi dayamlı psödoglobülinler Pope'un dayamlı fraksiyonu adı altında anılmaktadır. (9) Bunlar tipik olan antitoksinleri ihtiva etmektedirler. Dr. G. Sandor ve Mlle C. Skrobisz'e göre Pope'un dayamlı fraksiyonu adı altında proteolize dayanan ve selektif koagülasyonla tahrip olunmayan proteidler birliği toplanmaktadır. Bunların antitoksik faaliyetleri berdevamdır.

Böylece aşağıda zikredeceğimiz standard usullerle bütün proteidler tahrip edilerek atıldıktan ve lüzumsuz antikorlarda aynı muameleye tabi tutulduktan sonra elde ancak antitoksik ve atenüant kıymetlerini muhafaza eden fraksiyonlar kalmaktadır.

### Mukavim Pope Fraksiyonlarını elde etmeye yarayan standard metod

50 cc serum alınır ve buna pH. sı 4 olan N/10 asetat tamponundan 25 cc ve 500 titreli pepsinden 0,500 gram ilâve olunur. Mecmuu damıtık su ve N/5 HCl ile pH sı 4 den yukarıya çıkarılmamak üzere 150 cc ye iblâğ olunur.

Elde edilen karışımı yarım saat 37° de digestiona terk olunur ve sonunda 18 gram sulfat d'ammonium ve yeniden 0,250 gram 500 titreli pepsin ilâve edilerek 38' lik benmaride bir saat ısıtılır.

Husule gelen koagülüm santrifügasyon veya filtrasyonla ayrılır. Geri kalan mayi nötralize edilir ve yeniden 17 gram ammonium sulfat ilâve edilerek globülinler çöktürülür. Çöken globülinler alınarak 48 saat damıtık suda diyalize edilir.

Bu usulle denature olmuş proteidler tamamen atılmıyorsa da globülinlerde bulunan serumun antitoksik kıymeti tamamen muhafaza olmaktadır (10) Antibakteriyel serumlarda aktif olan kısmı daima enoglobülinlerdir. Bu gibi serumlarda Pope'un mukavim fraksiyonu aktif olarak kalmaktadır. (11)

Bu çünkü serum konsantrasyon ve pürifikasyonları bu esaslara dayanmakta, her memlekete göre ulak telek farklarla yapılmaktadır.

### Terapötik Serum Konsantrasyon ve Pürifikasyonunun Pratik Kıymeti

Serum ilzarında kullanılan bazı hayvanlar ve bilhassa bazı beygirler terapide doğrudan doğruya kullanılabilirler kıymette serum vermemektedirler. Bazıları ise ancak kullanılabilirler kududa yakın kıymette serum vermektedir. Pratikte, herkeze malumdur ki taze serumlar stabilizasyon için muayyen bir müddet bekletilmektedir. Bu bekleme sırasında bunların kıymetleri bir miktar daha düşeceğinden aşağı kıymette olan bu serumlar pratikte kullanılamaz. Bu ulak ve gayet basit olan nisalden de görülüyor ki, serum konsantrasyonlarının ekonomi bakımından büyük kıymeti vardır. Zira kıymetlerinin düşük olduğundan dolayı kullanılamaz ve dökülmeye mahkûm serumlar böylece kıymetlendirilebilir.

Bundan mada pürifiye serumlar daha yüksek bir terapötik kıymeti haizdirler. Bunların kullanılması hastaya imkân nisbetinde az

proteik madde ve daha fazla antitoksik ünite zerkini sağlamakta olduğu gibi, mutal antitoksik serum zerklerinden doğabilecek herhangi bir serum hastalığı veya anafilaksi büyük bir nisbet dahilinde her taraf edilmiş oluyor.

Seroterapide bugün kullanılan yüksek dozlar ve bazı kimselerdeki fazla hassasiyet nazarı dikkate alınacak olursa, pürifiye serumlar ki hiç olmazsa bu günlük elde mevcut vasıtalarla tamamen dezalbüminize edilemiyorsa, serik aksidan ihtimalleri pek çok azalmaktadır.

Unutulmamalı ki pürifiye serumlar kullanılmaya başlandığından beri bu nevi aksidanlar pek çok azalmış bulunmaktadır.

#### B İ B L İ Y O Ğ R A F İ

- |   |  |                            |
|---|--|----------------------------|
| 1 - N. Ersin                                    | Türk İjyen ve Tercübi Biyoloji dergisi | 1947 cilt 7 sayı 3 - 63-76 |
| 2 - E. Lemetayer                                | - Cours de microbiologie (Inst. Past)  | 1945-1949                  |
| 3 - E. Lemetayer                                | - " " " " " " " "                      | " " "                      |
| 3 - Pope  | - Brit. Journal of Experimental Path.  | 1939-20- 132               |
| 5 - Pope  | - " " " " " " " "                      | 1939-20- 201               |
| 6 - Pope, Margerite Healy                       | " " " " " " " "                        | 1939-20- 213               |
| 7 - Pope  | " " " " " " " "                        | 1931-19- 248               |
| 8 - G. Sandor                                   | - C. R. Soc. Biol.                     | 1938-131-1224              |
| 9 - G. Sandor                                   | - Bull. Soc. Chim. Biol.               | 1947-28- 157               |
| 10 - G. Sandor, C. Skrochuz                     | - " " " " " " " "                      | 1948-30- 416               |
| 11 - Husuel notlar                              |  |                            |
| 12 - Van der Scheer, Wyckhoff, Clarke, J. Immun |  | 1941-41- 349               |

## Bazı Antibiyotiklerin Kuduz Virüsü Üzerine Tesiri Hakkında Denemeler

Prof. Dr. Zübüdi Berke

Dr. Abdülkadir Çilesiz

Kuduz hastalığının tedavisi bakımından tarihe göz atılacak olursa Milattan evvelki asırlarda İsrail, Hint, Yunan ve Romalıların din, tıp kitaplarında hatta edebî eserlerinde kuduz hastalığından ve bu hastalığa karşı bir çok fiziki, kimyevi, cerrahî, dini ve efsanevi tedavi usullerinden bahsedildiğini görürüz. Bu tedavi usullerinden bazıları, bilhassa hastalığın sebebi olarak tahayyül edilmiş olan dilaltı kudunu kesme ile tedavi usulünün eski dünya halkı arasında olduğu kadar Amerika'nın en eski sekencesi olan İndiyanalar arasında da cari olması dikkat ve hayreti çeken bir noktadır.

Kudurmuş insanların hayatlarının son dakikalarına kadar şuurlarını kaybetmemeleri, gelecek akibetin kendileri tarafından bilinmesi bu hastalığın korkunçluğuna ayrıca şiddet veren bir keyfiyettir.

Kuduz hastalığının sebebini aydınlatıcı araştırmalar 19. uncu asırda başlamıştır. Kuduz intanının tavşanlara nakline muvaffak olunması ile bu hastalık üzerinde yapılacak araştırmalarda tavşanın seçkin bir hayvan oluşunun (Galtier 1879), daha sonra kuduz virüsünün merkezi sinir sisteminde bulunduğu (Pasteur, Roux ve Thuillier 1885) meydana çıkarılması, kuduz üzerinde ilmi araştırmalara modern bir devir açmıştır. Aynı senelerde Pasteur ve mesai arkadaşlarının kuduz hastalığına karşı profilatik aşı ve aşılama usulünü yaratmaları bütün dünyanın minnet ve şükranını celbeden büyük bir başarı olmuştur. Kuduz aşısı ilk defa 6 / 7 / 1885 tarihinde Pasteur tarafından iki mesai arkadaşı ve yakın dostu Dr. Roux ve Chamberland'ın yardımlarıyla 14 yerinden ağır suretle ısıtılmış olan Algaslı Josef Meister adında bir çocuğa tatbik edildiğini biliriz. O tarihten sonra her memlekette

aynı nümune üzerinde Enstitüler kuruluşu ve kuduz karşı aşısı hazırlanmış ve profilaktik olarak tatbiki ehiyetine gidilmiştir. 64 seneden beri muhtelif memleketlerde bir çok bilginler tarafından kuduz karşı muhtelif aşı ve aşılama usulleri tertip ve tatbik edilmiştir. Bütün bu aşı ve aşılama usullerinin çoğunu birbirine az çok yakın neticeler vermekte olduğunu görmekteyiz. Bu arada aşı ile birlikte olarak kuduz serumu da kullanılmıştır. Muhtelif memleketlerde bir zaman istihzari bırakılmış olan kuduz serumu son zamanlarda yine ele alınmış bulunmaktadır. [\*]

Birleşmiş Milletler Sağlık Teşkilâtının Kuduz Ekspertler Komitesi Nisan 1950 de Cenevre de yaptığı toplantıda İran ve İsrail hükümetlerinde kurtlar tarafından ısırılmış olanların tedavisi için evvela serum ve sonra aşı ile faal muafiyet vermek suretiyle konusucu bir tedavi usulü tatbikini kabul etmiştir. Bu tatbikattan alınacak neticeler adı geçen teşkilâtın yapacağı kongrede belli olacaktır.

Kontrollerinde çok iyi ve kuvvetli olduğu görülen kuduz serumunun yalnız olarak tatbiki ile kuduz hastalığının tedavi edildiğine dair elimizde istatistik mevcut değildir.

Kuduz hastalığını önlemek için tatbik edilemekte olan aşıları mukabil bu hastalık arazi inkişaf ettikten sonra hastaları kurtaracak bir vasitadan mahrum bulunmaktayız. Böyle bir feci durum karşısında bugünkü tababet tamamen aciz içindedir. Son zamanlarda muhtelif antibiyotiklerden gram müsbet ve gram menfi bazı bakterilerin husule getirdikleri intanlarda, Spirochaetosis, Rickettsiosis'lerde memnunluk verici neticeler alındığı görülmektedir. Bunlarla beraber virüs hastalıklarından Primary atypical pneumonia, psittacosis, Lymphogranuloma venereum, Lymphogranuloma inguinale ve yine virüs menşeli olan bazı göz hastalıklarında Lederle fabrikası tarafından yapılmakta olan Aureomycin adlı antibiyotigin çok müessir ve iyi neticeler verdiğini görmekte ve okumaktayız. Bu fabrikanın Aureomycin'e ait verdiği yazılar arasında kuduz virüsü üzerine tesirine ve bu konuya ait herhangi bir tecrübenin yapıldığını dair neşriyata tesadüf etmedik. Wong ve Cox taraflarından [1] bu antibiyotigin tecrübevi kuduz intanında ve aynı zamanda paralytic infantile, Grippe, Ensephalomyelitis équine hastalıklarında kabili istifade olmadığı bildirilmiştir. Buna mukabil Aureomycin'in yukarıda adı geçen bazı virüs hastalıklarında

[\*] Kuduz serumu Hekim Bayram Merkez Hıfızus-sıhha Financüsünde 1907 senesinden beri hazırlanmaktadır. Bu serumun tatbiki ve kontrolü ayrıca bildirilecektir.



larına müessir oluşunu görmemiş bu antibiyotigin kuduz virüsü üzerine müessir olup olmadığını in vitro olarak ve aynı zamanda virüs verilmiş tavşanlara per os ve parenteral vererek denemeler yapmamızı teşvik etmiştir.

#### **Aureomycin :**

Bu antibiyotik *Streptomyces aureofaciens* kültürlerinden elde edilmiş bir maddenin Hydrochloride tuzudur. Billuri ve sarı bir tozdur. Aq.dest içinde az, Ph : 8,5 olan suda kolay erir. Toz halinde iken son derece dayanıklıdır. Hamızı mahlülleri dayanmaz. Su içinde yapılmış hamızı, mutedil ve kalevi teamüldeki Aureomycin mahlülleri oda hararetinde, yüksek hararete ve vücut mayilerinde sür'atle faaliyetini kaybeder. Aureomycin'in mutedil veya hafif kalevi mahlülleri (+ 4—5 c°) de daha sabit kalır ve oldukça fazla zaman saklanabilir. Aureomycin'in fiziyo-şimik vasıflarının Chloromycetin'den tamamen ayrı olmasına mukabil biyolojik vasıflarının bu antibiyotige gayet yakın olduğu bildirilmiştir.

Tecrübelerimizde Aureomycin'in 0,250 gr. lık kapsüllerini kullandık. Bu kapsüllerin muhtevilerini tartığımızda vasati olarak 0.500 gr. olduklarını görüyorduk, bundan da kapsüllere Aureomycin'den başka maddelerin ilâve edilmiş olduğunu tahmin etmiştik. Enstitümüz Farmakodinami şubesi Müdürü Prof. Dr. Pulewka'nın Lederle fabrikasından getirttiği ve bize lütfen verdiği formül aynen aşağıda yazılmıştır :

0,25000	Aureomycin Hydrochloride powder	83,33
0,04950	Dibasic Calcium Phosphate powder anhydrous	16,50
0,00050	Magnesium Stearate powder	0,17
<hr/>		<hr/>
0,300		100,00

Fabrikann verdiği bu formül ile kapsülde Aureomycin'den başka bulunan maddeler hakkında aydınlatılmış olduk, lakin 0,250 gr. lık kapsüllerde 0,500 gr. sarı toz madde bulduğumuzdan arada gördüğümüz 0,200 gr. lık farkı yeniden sormak lüzumunu hasil olmuştur.

Literatürde bu antibiyotigin hafif bazik teamülde olduğu bildirilmiş ise de sudaki mahlüllerinin çok asit teamülde (tahminen Ph : 3,5) olduğunu görüyorduk. Bu asit teamülü ve mahlülde görülen tortuyu, kapsüllere ilâve edilmiş olan maddelere bağlamış bulunuyoruz.

### Aureomycin'in kuduz virüsünü üzerine in vitro tesirini deneme

Bu deneme, Aureomycin'in kuduz virüsünü öldürüp öldürmediği ve ne kadarının ne kadar zamanda tahrip ettiğini tesbit etmek için yapılmıştır. Bunun için geniş steril 3 tüp alınmıştır. Birinci tübe 2.0 cc. tuzlu su, üzerine kapsül muhtevîsinden 0,200 gr. Aureomycin azar azar konmuş ve çalkanmıştır. Toz tamamen erimemiş tübün dibinde beyaz sarı bir tortu ve üstte sarı renkte bir mayi meydana gelmiştir. Aureomycin'in hafif kalevi teamüldeki suda fazla eridiği ve tesirini de kaybetmediği için, mahlülün asit teamülünü N-NaOH ilâve ederek tahminen Ph: 7,0 ye yükselttik. Bundan sonra üzerine virüs fixe'li tavşan dimağının 1/100 nisbetinde yapılmış emülsiyonundan 2,0 cc. ve 2, 3, 4 numaralı tüplere, aynı emülsiyonun bir misli sulandırılmışından (1/200) 2,0 cc. koyduk. Birinci tüpteki mayiyi 4-5 defa pipette çekip bırakmak suretiyle iyice karıştırdık, Bundan 2 cc. alıp ikinci tüpe koyduk. Bu suretle devam ederek bir misli sulandırılmış olmak üzere aynı hacimde ve 1:100 nisbetinde virüs fixe'li tavşan dimağı emülsiyonu içinde sıra ile 0,100, 0,050, 0,025, 0,012 gr. Aureomycin bulunan mahlüller yapılmış oldu. Tüpler bir tecrübeye üç saat ve başka bir tecrübeye iki saat soğukta bırakıldıktan sonra, dakikada 2000 devir yapmak üzere 5 dakika santrifüje edildi. Her tüpteki mayinin üst kısmından 0,2 cc. miktar tavşanların dimağına zerk edildi. Kontrol olarak da iki tavşana yalnız 1/200 nisbetindeki virüs fixe'li tavşan dimağı emülsiyonundan, evvelki gibi santrifüje ettikten sonra 0.2 cc. miktar dimağ içine zerk edildi.

Kontrol tavşanları virüs fixe'zerkinin 4 üncü günü akşamı neş'esiz lenmişler 5 inci günü felç tezahüratı meydana gelmiş, bu araz 6 inci günü gayet şiddetlenmiş ve nihayet hayvanlar komaya girmişler ve ölmüşlerdir.

Aureomycin + virüs fixe 1/200 mahlutu bulunan 2, 3, 4 numaralı tüpler muhtevîsinden zerk edilmiş tavşanlar kontrol tavşanları gibi hastalanarak gittikçe ağırlaşan felç tezahüratı ile komaya girmişlerdir.

Bir numaralı tüp muhtevîsinden (0,2 gr. Aureomycin - 0,2 cc. tuzlu su + 2,0 cc. virüs fixe 1/100) 0,2 cc. zerk edilmiş olan tavşanlar 4 hafta canlı kalmışlar, neşelerinde hiç bir değişiklik görülmemiş ve hatta ağırlıkları artmıştır. Bu tavşanlar 4 üncü haftadan sonra tecrübe beden çıkarılmıştır.

Bu tecrübe bir kaç defa tekrarlanmış, bildirilen miktarın kuduz virüsünü iki saatte tahrip ettiği neticesi elde edilmiştir. İki saatten aşağı zaman bırakarak tecrübe yapılamamıştır.

Bu tecrübelerin neticeleri bize umumî olarak Aureomycin'in sabit kuduz virüsü üzerine in vitro denemelerde müessir olduğuna işaret etmiştir. Şişenin etiketinde 0,250 gr. olduğu yazılan kapsül muhtevisini 0,500 gram bulduğumuza göre, tarifiğimiz 0,100 gr. toz içinde 0,050 gr. Aureomycin kabul etmek icap ediyor. Bu halde tavşan dimağının 1/200 dilüsyonundaki sabit kuduz virüsünü 0,050 gr. Aureomycin'in iki saatte öldürdüğü anlaşılmış oluyor. Lederle fabrikasının bildirdiği rakama göre ise bu müessir miktarı daha yüksek tutmak (0,0833 gr.) lâzım gelmektedir.

### **Virüs fixe verilmiş tavşanlar üzerinde Aureomycin ile hastalığı önleme ve tedavi tecrübeleri**

Aureomycin ile in vitro yaptığımız tecrübelerden aldığımız neticeler, bu antibiyotik ile virüs fixe verilmiş tavşanlarda parenteral ve per os vermek suretiyle tecrübeler yapmamızı teşvik etmiştir.

Kuduz hastalığının daha başlangıcında hastalarda tenebbühiyet ve hassasiyet çok artmış olduğundan, su ve gıdanın hazım borusu muhâti gıçasına teması bel'um adedelerinde şiddetli ve agrîli kontraksiyonların meydana gelmesine sebep olur. Hastalar bu agrîli kontraksiyonların meydana gelmemesi için suyu görmek bile istemezler. Bu halde bulunan hastalara Aureomycin kapsüllerini yutturmak mümkün olamayacağı için bu antibiyotigin ancak parenteral yoldan verilmesini düşündük. Bu düşünce ile Aureomycin'i verid içine zerk etmek suretiyle kuduz virüsü üzerine tesirini tavşanlar üzerinde tecrübe etmek istedik.

Köpekler, kediler, tavşanlar, kobaylar ve sıçanlar vücutlarının her kilogram ağırlığı başına 0,050 gr. Aureomycin'e verid içi yoluyla dakikada kilogram başına 10-12 mg. vermek şartıyla kolayca tahammül ederler. Verid içine vermek suretiyle öldürücü doz adı geçen hayvanların çoğunda kilogram başına 50-150 mg. arasındadır. Kilogram ağırlığı başına verid içi yoluyla 0,150 gr. Aureomycin zerk edilmiş olan köpeklerde umumileşen paresis, uyuklama, hemoglobiniği görülür, hayvanlar 6 saat sonra telef olurlar.

Aureomycin verid içi yolu ile veya ağızdan verildikten sonra bütün vücutte intişar eder ve zerkten 6 saat sonra liquor içinde bulunur. Bu vasıllar Aureomycin ile yapacağımız tecrübeleri daha cazip kılmıştır.

Elimizde bu antibiyotigin verid içi verilebilecek şekli bulunmadığı gibi, bu konuya ait bir bilgiye de rastlamamıştık. Tecrübelerde kullandığımız mahlülleri kendimiz hazırladık ve tamamen zararsız olmadığımızı zannettiğimiz bu antibiyotik ile önce küçük dozlar vermek suretiyle denemelere başlamıştık.

### **Tecrübe :**

Bu tecrübe için önce (12) tavşanın dimağına (16/6/1950) virüs fixe'li tavşan dimağının 1/100 nisbetinde yapılmış emülsiyonundan 0,2 cc. zerk edilmiştir. Bunlardan iki tavşan kontrol olarak bırakılmış ve ötekileri verid içi yoluyla Aureomycin mahlülü zerkine tâbi tutulmuştur. Bu mahlul % 5 nisbetinde yapılmış steril glikoz mahlülü içinde 0.1/100 Aureomycin eritmek suretiyle yapılmıştır. Glikozlu Aureomycin mahlülünün teamulü çok asit (tahminen Ph: 3,5) olduğundan, zerkten evvel Ph: 7,5 ga yükseltilmiştir.

Birinci gün (19/6/1950) birinci grup iki tavşana virüs zerkinden bir saat sonra verid içi yoluyla 10,0 cc. antibiyotik mahlülü zerk edildi. İkinci gün iki tavşanlık ikinci gruba birinci gruptaki tavşanlarla birlikte saat 9 da 11.5 da her birerlerine 5,0 cc. ve saat 15 de 10,0 cc. zerk edildi. Üçüncü, dördüncü ve beşinci günlerde her gün ikişer grupluk tavşan alarak evvelkilerle birlikte saat 10 da ve 15 de her defasında 10,0 cc. üzerinden 20,0 cc. zerk edildi.

Yalnız virüs fixe zerkedilmiş olan tavşanlarda intanın beşinci günü (23/6 1950) hafif felç tezahüratı görülmüş, bu araz ertesi gün (24/6/1950) daha şiddetlenmiş, hayvanlar tamamen mefluç bir halde yere serilmişler ve nihayet koma içinde ölmüşlerdir.

Aureomycin mahlülü zerkine tâbi tutulmuş tavşanlarda felç tezahüratı yalnız virüs fixe alanlardan bir gün sonra (24/6/1950) görülmüştür. Bu tavşanlar kontrol tavşanlarından bir gün sonra ölmüşlerdir.

Bu tecrübeden Aureomycin'in verid içi yoluyla verilmiş olan miktarının vücuttaki virüsü öldürmeye کافی gelmediğini, lakin tavşanlarda felç tezahüratını yalnız virüs fixe verilmiş olanlara nazaran bir gün geciktirdiğini gördük, bunun üzerine bu antibiyotigin miktarı artırıldığı takdirde daha iyi neticeler alınacağını ümit ettik.

Bu tecrübeler arasında, tabii intanı laklit maksadiyle önce tavşanlara kuyruk kaidesinin üstünde ve adale içine virüs fixe'li tavşan dimağının 1/100 nisbetindeki emülsiyonundan zerk edilmiştir (22/7/1950). Bu tavşanlardan bir grup kontrol olarak bırakılmış, diğer bir gruba intanın beşinci gününden itibaren günde iki defa 0,2/100 Aureomycin mahlülünden (5/100 glikoz mahlülü içinde ve hafif kalevi teamülde hazırlanmıştır) 5,0 cc. zerk edilmiştir.

Birinci grup tavşanlardan yani yalnız virüs fixe zerkedilmiş olanların ikisinde intanın beşinci günü felç tezahüratı başlamış ve yedinci günü ölmüşlerdir.

İkinci gruptaki tavşanlarda, yani virüs fixe zerkinin dördüncü gününden itibaren antibiyotik verilmiş olanlardan ikisinde, virüs zerkinin dokuzuncu günü antibiyotik zerkinin beşinci günü felç tezahüratı başlamış idi, bu tavşanlara antibiyotik mahlülü zerkine devam edildi.

Bu iki tavşanın biri felç tezahüratının başlamasından dört gün ve virüs zerkinden on iki gün sonra (3/8/1950) ve ötekisi felç tezahüratının altıncı ve virüs zerkinin ondördüncü günü (5/8/1950) ölmüştür.

Bu tecrübeye de Aureomycin mahlülü zerkinin kuduz arazının inkişafını geciktirdiği, lakin hastalığı tamamiyle önleyemediği ve latbik edilmiş olan antibiyotik miktarının virüsü imhaya kâfi gelmediği veya merkezi sinir sisteminde bulunan virüs üzerine öldürücü miktarda varamamış olduğu neticesine varılmıştır.

### Tecrübe :

Bu tecrübeye dimağa virüs fixe zerkiyle enfekte edilmiş tavşanlara verid içi yoluyla yine 5/100 glikoz mahlülü içinde yapılmış 0,250/100 Aureomycin mahlülünden (her 100,0 cc. için bir kapsül muhtevisi olan 0,500 gr. konmuştur.) günde iki defa 10 cc. (0,050 Aureomycin) zerk edilmiştir.

Bu miktar, tavşanlar için toksik doza yakın olmakla beraber, muntazaman her gün 0,05 gr. antibiyotik zerkine devam edilmiş ise de, hayvanlarda hastalık arazının zuhuru ve ölüm mani olunamamış, netice yine felcelerin zuhurunu ve ölümün geciktirilmiş olmasından ibaret kalmıştır.

## Virüs fixe ile intan verilmiş tavşanlara ağız yoluyla Aureomycin vermek suretiyle tedavi tecrübeleri

Yukarıda adları geçmiş olan virüs hastalıklarının tedavilerinde Lederle fabrikasının yaptığı ve kapsül, tablet şekillerinde tatbikata çıkardığı Aureomycin Hydrochloride ağızdan vermek suretiyle kullanılmış bulunmaktadır. Bu antibiyotigin ağızdan verildiği zaman çok müessir olduğu tahmin edilmektedir, ancak hasta koma halinde iken, antibiyotigi ağızdan alabilecek duruma gelinceye kadar parenteral verilmesi tavsiye olunmaktadır.

İnsanlarda ve tecrübe hayvanlarında ağızdan verilmiş olan Aureomycin'in tahminen sekizde biri idrarla ve buna yakın miktarda madde gaita ile, pek az miktarı da safra ile itrah olunur. Bir defa ağızdan alındıktan sonra birinci saatin sonuna doğru idrarda görülmeye başlar, 2-8 inci saatlerde en çok bulunur ve sonra azalarak 48 inci saate kadar çıkmaya devam eder ve idrarı bulunduğu miktara göre sarı-sarıyeşilimtrak renge boyar. İtrah olunmayan Aureomycin uzviyette ya tesbit edilmiş veya inaktive olmuş şekildedir. Bu hususta daha fazla bilgi yoktur.

Ağız yolu ile alınmış olan Aureomycin bütün vücutte intişar eder, liquorda da bulunur. Ağızdan bir defa 1,0 gram miktarda verilmiş olan Aureomycin, alındığının 2-4 üncü saatlerinde 1,0 cc. serumda 2,5-6 mcg. ve her 4-6 saatte 1,0 gr. verilecek olursa yine 1,0 cc serumda 5-20 mcg. kesafette bulunur. Bu antibiyotigin kandaki kesafetinin ve vücüdün tahammül miktarının tedavide büyük ehemmiyeti vardır.

Fare, sıçan ve köpekler ağırlıklarını her kilosu başına günde ağız yoluyla 0,100-0,200 gram miktarlarda Aureomycin haftalarca verilse her hangi bir zehirlenme alâmeti izhar etmeksizin tahammül ettikleri ve hattâ bu hayvanların otopsilerinde kalp, karaciğer ve böbreklerde mühim bir değişikliğe rastlanmadığı bildirilmiştir.

İnsanlar ağızdan Aureomycin aldıkları zaman vücut ağırlığının her kilogramı için günde 0,050 gr. miktara tahammül ederler. Ağır intialarda kâhiller günde üçüncü dozu olan 1,0 gram miktarı her 4-6 saatte tekrarlamak ve hastada salâh husule gelince yarıya indirmek tavsiye edilmiştir. İnsanda Aureomycin ağız yoluyla alındığı zaman çok defa bulantı ve kaydan başka mühim bir toksik alâmet görülmemiştir. Bu gibi sıkıcı hallerin meydana gelmesi, antibiyotigi kalevi halde ve yeneceklerde vermekle önlenabilir.

### Tecrübeler :

İki tavşana önce virüs fixe'li tavşan dimağının 1/200 nisbetinde yapılmış emülsiyonundan dimağ içi yoluyla 0,2 cc. zerk suretiyle enfekte edilmişlerdir. İntan verülmesinin üçüncü günü akşamı tavşanların önünde gıda bırakılmamış, ertesi sabah Aureomycin vermeye başlanmıştır. Kapsül muhtevesinden 0,200 gr. tartılmış ve bir tübte 10,0 cc. aq. dest. içinde eritilmiştir. Tabii tüpün dibinde bir miktar tortu kalıyordu. Önce bu tüp muhtevisi ve sonra tübte kalan kısmı tahminen 5,0 cc. su ile çalkayarak alındıktan sonra sonda ile mideye gönderilmiştir.

Bu tavşanlardan birisi başka bir sebepten ölmüştür. Öteki tavşana günde iki defa sonda yapılmış olmamak için öğleden sonra antibiyotik verilmemiştir. O gün akşam yemlerini yemiş olan tavşanlar gece aç bırakılmış ve ertesi sabahı tekrar Aureomycin vermek için laboratuvara getirilmiştir. Beşinci günü sabahı tavşanlarda hafif durgunluk, tüylerinde hafif kabarıklık ve malik gibi hastalık hali müşahade ediliyordu, lakin felç tezahüratı yoktu. Bu defa bir gün evvelki tarzda lakin bir misli fazla (0,500 gr.) Aureomycin ve 5,0 gr. glikoz 15,0 cc. aq. dest. içinde, arkasından tübte kalmış olan bakiye tahminen 5,0 cc. su ile çalkaladıktan sonra sonda ile verildi.

Ertesi gün, virüs zerkinin 6 inci günü sabahı vazih felç içinde görülen tavşana bir evvelki miktar tekrar edildi. Bu hayvan da 7 nci gün ağır felçle komaya girmiş ve 8 inci gün ölmüştür.

Bu tecrübeye tavşana, her kilogram ağırlık için sıra ile günde ağızdan 0,100, 0,250, 0,250 gr. saf Aureomycin verilmiş ve son günlerde gıdasını alamayan bu hayvanın kalori ve su ihtiyacı da düşünülmüş ve mümkün olduğu kadar temin edilmiş olmasına rağmen hayvan kurtarılamamıştır.

Yukarıdaki tecrübe dimağ içine sabit virüs zerkederek enfekte edilmiş tavşanlar üzerinde daha yüksek dozlarda Aureomycin vermek suretiyle tekrar edilmiştir. Bu tecrübeye intanın 3 üncü günü, günde iki defa 0,250 gr. lık birer kapsül, 4 üncü günü öğleden evvel 1 ve öğleden sonra 2 kapsül, 5 inci gün sabah ve akşam ikişer kapsül, 6 inci gün öğleden sonra yalnız bir kapsül muhteviyatı sonda ile ağızdan verilmiştir. Beşinci ve altıncı günleri Aureomycin ile birlikte 5,0 gr. glikoz da verilmiş ve son gün deri altı yoluyla serum glikoze de zerkedilmiştir.

Kontrol hayvanları mayyan tefrih devresinden sonra tecrübeyi kuduzdan öklükleri halde, antibiyotik alanlardan birinde 6 inci ve ötekisinde 7 inci gün felç arazi başlanmış ve nihayet ölmüşlerdir.

Aureomycin ile yapılmış tecrübelerde dimağ içine virüs fixe zerki suretiyle enfekte edilmiş tavşanlara bu antibiyotığı ağızdan veya verid içi yoldan verine arasında merkezi sinir sistemindeki virus üzerine tesir bakımından mühim bir fark görülmemiş, lâkin her iki tarzda antibiyotik vermekle ölüm, kontrol hayvanlarına nazaran 1-2 gün gecikmiştir. Buna mukabil tabii intina benzeyen şekilde virüs fixe ile enfekte tavşanların verid içi yoldan Aureomycin mahlülü zerkinden sonra, kontrol hayvanlarından 6-8 gün sonra ölmelerinden, bu antibiyotik ile tedavinin ölümü öleyemediği lâkin geciktirdiği neticesini çıkarmış bulunuyoruz.

#### **Terramycin'in kuduz virüsü üzerine tesiri hakkında denemeler.**

Crystalline terramycin hydrochloride'i yapan Chas. Pfizer Co., inc. fabrikası bu antibiyotığın aerop ve anaerop, gram müsbet ve gram menfi bakterilerin yaptıkları had intanlarda müessir olduğu, bunlarla beraber Spirochaetosis ve Rickettsiosis lerde ve bazı virüs hastalıklarının tedavisinde de bir kıymeti olduğunu bildirmektedir. Virüs hastalıklarından billhassa Primary atypical pneumonia hastalığında Terramycin'in çok çabuk tesir ettiği ve hararetin 24 saat içinde normale indiği, günde 2,0 gr. üzerinden 6-7 gün vermenin bu intanın tedavisine kâfi geldiği, Lymphogranuloma venereum hastalığında günde 2,0-4,0 gr. vermek suretiyle tahminen 10-13 günlük bir tedavi devresinden sonra şifa elde edildiği, infectious mononucleosis de ise bu antibiyotik ile tedaviye ait ilk müşahedelerin bu ilâcın lehine bir kıymet ilade ettiği işaret edilmiştir. Psittacosis, Herpes Zoster de kâfi müşahade bulunmadığı, lâkin bunlarda da müessir olacağı tahmin edildiği, bunlara mukabil kızamık, kabakulak, tavuk çiçeği, insan çiçeği gibi virüs hastalıklarında müessir olmadığı ilâve edilmiştir. Fabrikanın verildiği izahat arasında kuduz virüsüne tesiri hakkında bir yazıya tesadül edilememiştir.

#### **Terramycin :**

Bu antibiyotik topraktan izole edilmiş Streptomyces rimosus adlı bir Actinomyces'in buyyon kültürlerinden elde edilir; aniphoter, bil-luri chlorhydrate ve sodium tuzudur. 25 c derecedeki sıcak 1.0 cc.



aq. dest içinde 0,25 mg. erimesi ve tahminen Ph: 2,0-5,0 teamülde olan sudaki mahlûlünün uzun zaman dayanması gibi vasıfları vardır.

Terramycin 50 mg, 100 mg, 250 mg. lik oral dozlarda kapsül içinde tatbikat sahasına çıkarılmış bulunmaktadır. Tedarik edebildiğimiz 0,250 gr lik kapsüllerin muhtevisini tattığımızda tahminen 110 mg. fazlasıyla 0,360 gr. geldiklerini görüyorduk. Terramycin aq. dest. içine atıldığı zaman açık sarı renkte bir mahlûl ve tühün dibinde bir miktar beyaz sarı tortu meydana gelir. Bu tortunun antibiyotige ilâve edilmiş olan maddeye ait olduğunu zannediyoruz.

Yukarıda adı geçen virüs hastahklarının tedavisine ait verilmiş olan malumat, kuduz hastahğında da iyi netice vereceğine dair bizde ümit uyandırmış olduğundan, Aureomycin ile yapmakta olduğumuz tecrübeleri Terramycin ile de tekrarlamak istedik. Bu sıralarda Rio-de-Janeiro'da Ağustos 950 de toplanmış bulunan Uluslararası Mikrobiyoloji Kōngresinden dönmüş bulunan İstanbul Kuduz Müessesesi Müdürü Dr. Zekâi Muammer Tunçman tarafından bir İstanbul gazetesinde Terramycin'in kuduz hastahğında müessir olabileceği hususunda kongrede mütalâa ileri sürülmüş olduğuna dair olan beyanatını okuduk. Bu değerli arkadaşımız Ankarada 16-18/Ekim/1950 de toplanmış olan Millî Tıp Kōngresinde (Mikrobiyoloji kısmında) da bu noktaya temas etmişlerdi. Biz Aureomycin ve Terremycin üzerindeki tecrübelerimizin devam etmekte olduğuna zikretmiş, ancak Aureomycin'e ait olanın hülâsasını kongreye arz etmekle iktifâ etmiştik.

Bilindiği veçhile kuduz hastahğı kısa seyirli olduğundan bu hastahğın tedavisinde kullanılacak olan antibiyotigin merkezi sinir sisteminde bulunan kuduz virüsü üzerine kısa zamanda ve müessir miktarda varması lâzım gelmektedir. Adı geçen antibiyotigin bazen liquor içine intişar edebilmesini, araştırmalarımızın iyi neticeli olacağına işaret gibi kabul ederek tecrübelerimize başladık. Önce in vitro tecrübelerle muayyen zamanda, muayyen miktarda antibiyotigin kuduz virüsü üzerine tesirini öğrenmeyi tecrübe ettik. Bir taraftan da virüs fixe verilmiş tavşanlara per os Terremycin vererek tecrübeye devam ettik.

#### **In vitro tecrübe :**

Bu tecrübeye 2,0 cc. steril aq. dest. içine 0,200 gr. Terremycin koyduk, erittik. Biraz tortulu olan bu mahlûlün teamülünü mütedile yaklaştırdık. Aynı miktarda 1/100 virüs fixe'li tavşan dimağı emülai-

yonu ilâve ederek iyice karıştırdık. Bundan sonra ayıt ayıt üç tüpe 2,0 cc. 1/300 nisbetinde yapılmış virüs fixe'li tavşan dimağı emülsiyonu koyduk. Birinci tüpten iyice çalkalayarak pipetle 2,0 cc. alıp ikinci tüpe koyduk, iyice karıştırıldıktan sonra bundan da 2,0 cc. alıp üçüncü ve böylece bir misli sulandırmak suretiyle dördüncü dilüsyonu yaptık. Tüpler üç saat soğukta bırakıldı, sonra dakikada 2000 devir yapmak suretiyle 5 dakika santrifüje edildi, her tüpün üstündeki mayiden ikişer tavşana dimağ içi yoluyla 0,2 cc. zerkedildi. Kontrol olarak 1/200 virüs fixe dilüsyonundan yine 2000 devirde 5 dakika santrifüje ettikten sonra iki tavşana dimağ içi yoluyla 0,2 cc. zerkedildi.

Kontrol tavşanlarında virüs zerkinin 5 inci günü vazih kuduz tezahüratı başlamış, bu tezahürat 6 ncı günü ağırlaşmış nihayet hayvanlar ölmüşlerdir.

Antibiyotik ve virüs emülsiyonu mahlutu zerkedilmiş olan tavşanlarda da aynı günde felç tezahüratı başlamış ve bu hayvanlar altıncı günü ölmüşlerdir.

Bu tecrübeye teamüli mutedil yapılmış Terramycin'in bildirilen noktalarında in vitro olarak kuduz virüsü üzerine müessir olduğu görüldü. Tıcrübemin bu tarzda neticelemesini, kalevi koymakla Terramycin'in ovsafun bozunmuş olmanıza ihtimal vererek tecrübeyi antibiyotik mahlulüne önceden kalevi koymaksızın tekrarladık. Bunun için geniş 5 tüp aldık. Her tüpe sıra ile 0,200, 0,150, 0,100, 0,050 0,025 gr. Terramycin koyduk. İzerlerine 2,0 cc. 1/500 nisbetinde yapılmış virüs fixe'li tavşan dimağı emülsiyonu ilâve ettik. İyice karıştırdıktan sonra serin mahalde 2,5 saat bıraktık. Bundan sonra teamüllerini kontrol ettik. Kuvvetli asit teamülde bulduğumuz bu mahlutlar aynı zamanda tortulu olduklarından bu tarzda dimağa zerki doğru olmayacağından önce tüplerin muhteviyatının teamüllerini mutedil yaptık. Ondan sonra dakikada 2000 devir yapmak suretiyle 5 dakika santrifüje ettik. Her tüpün üstündeki mayiden ikişer tavşana dimağ içine 0,2 cc. zerk ettik. Bu tecrübeye de bundan evvelki tecrübeye olduğu gibi iki tavşana yalnız virüs fixe zerk ettik.

Kontrol tavşanlarında intan verilmesinin beşinci günü vazih felç tezahüratı başlamış, bu tezahürat ertesi gün ağırlaşmış ve hayvanlar gece ölmüşlerdir.

Öteki tavşanların neş'elerinde bir değişiklik görülmemiş 5 hafta sag kalmışlar sonra tecrübeden çıkarılmışlardır :

Bu tecrübelerle Crystalline Terramycin Hydrochloride'in bildirilen tarz, zaman ve miktarlarda sudaki mahlullerinin kuduz virüsünü öldürdüğü anlaşılmıştır.

In vitro tecrübelerden fazla ümitlendiğimiz için dinuag yoluyla virüs fixe zerkiyle enfekte ettiğimiz başka tavşanlara Terramycin vermek suretiyle tecrübelerimize başladık. Bu tecrübelerde hastalığın iki gün gibi kısa devam eden bir devresi esnasında antibiyotığı vücutte en kısa yoldan vermek suretiyle virüs üzerine eritmek ve Aureomycin'de tatbik ettiğimiz usulü burada da tatbik etmek istedik. Terramycin'in sudaki mahlulü çok asit (tahminen Ph : 2-3 arasında) olduğundan verid içi yoluyla tatbik edebilemek için bu mahlulü mutedil veya hafif kalevi teamüle getirmek istedik. Terramycin mahlulüne azar azar kalevi (N-NaOH) ilâve ettikçe bulanıklığı arttığı ve mutedil teamül elde edildiği zaman orijinal sarı rengin kaybolduğu ve beyaz-sarımtırak renkte büyük bir tortunun meydana geldiği, mayın renksiz ve şeffaf kaldığı aynı zamanda lübün cidarında sigara dumanı manzarasında bir kirlilik bıraktığı görüldü. Bu hal karşısında bu antibiyotığı Aureomycin'de olduğu gibi verid içi yoluyla tatbik imkân görmediğimizden per os vermek suretiyle tecrübe yapmağa karar verdik.

Terramycin ağız yoluyla verildiği zaman çabuk intisap eden ve hepatic sistemde konsantre olan, safra, idrar ve aktif bir şekilde daha fazla miktarda dışkı ile itrah olunan bir antibiyotiktir. Nüfuz kabiliyetinin fazla olduğu, plasentayı nüfuz ettiği ve ceninde bile görüldüğü, plevra mayıne geçtiği, bazen liquor'a da intişar ettiği bildirilmiştir.

Had intanlarda per os vermek suretiyle Terramycin'in müessir olabilmesi için serumun her 1,0 cc. miktarında 0,8-8 mcg. bulunması, bunun için de kâhillerde ağızdan her 6 saatte 0,5-1,25 gr. verilmesi ve 20 kilonun altında bir ağırlıkta olanların tedavilerinde her kilogram vücut ağırlığı için tahminen 100 mg. ve çocuklarda ise serumun her 1,0 cc. miktarında 0,5-1,5 mcg. kesafeti elde etmek için her kilogram vücut ağırlığı için 33 mg. verilmesi lâzım gelmektedir.

Bu antibiyotik per os olarak yalnız bir defada tahminen 1,0 gr. gibi yüksek doz verilirse, ilâcin serumda bulunması lâzım gelen müessir miktar temin edilemez. Kanda istenen kesafeti meydana getirmek için bu antibiyotığı muayyen miktar ve ara ile sık sık vermek icap eder. Boş mideye 1,0-1,5 gr. gibi yüksek doz bir defada veya kâ-

çük dozları sık sık vermenin bulantı ve kusmalara sebep olması gibi mahzurların da göz önünde tutulması lâzımgelen noktalardır. Mühim toksik tesiri kaydedilmemiş olan bu antibiyotigin bir taraftan serumda kâfi kesafette bulunmasını, öte taraftan alınan miktarın ademi tahammül tezahüratı meydana getirmemesini temin edecek miktarda verilmesini hesap etmek lâzımdır. Bununla beraber bu antibiyotigin virüsün bulunduğu dimağ nesciue difüzyon kudretine malik olmanın da büyük ehemmiyeti vardır. Eâtün bu noktaları gözönüne alarak Terramycin ile de per os verinek suretiyle tavşanlar üzerinde tecrübeğe başladık.

### **Tecrübe :**

Bu tecrübeye Terramycin tavşanlara, insanlara kilo başına verilmesi lâzımgelen miktar üzerinden hesap edilerek ve hayvanların ağırlıkları esas tutularak verilmiştir. Tecrübe tavşanları tahminen 1,250 kilogramı ağırlığında idiler. Tavşanlara önce virüs fix'li tavşan dimağı (1/500) emülsiyonundan 0,2 cc. zerkedildi, bu zerkin üçüncü günü öğleden sonra tavşanlara yemleri verildi ve saat 5 de kafeslerinde yem bırakılmadı. Ertesi gün, virüs zerkinin 4 üncü günü, 0,100 gr. beşinci gün 0,200 gr. Terramycin tahminen 10,0 cc. suda sonda vasıtasıyla tavşanların midelerine gönderildi. Virüs zerkinin beşinci günü hayvanlarda kuduz arâzı başlamış idi, akşama doğru felç tezahüratı ağırlaşmış ve hayvanlar o gece ölmüşlerdir.

Bu tecrübe bize Terramycin'in kuduz hastalığının pek kısa süren 1—2 günlük devresi içinde merkezi sinir sistemindeki kuduz virüsünü öldürmeğe kâfi gelmediğini göstermiştir.

## **H ü l ä s e**

### **1 — Aureomycin ve kuduz virüsü ile in vitro tecrübe :**

Sabit kuduz virüslü tavşan dimağının 1/200 nisbetinde yapılmış emülsiyonunun her 1,0 cc. sı içindeki kuduz virüsünü, bu antibiyotigin kapsül muhtevisine göre 0,050 gr. ve şişesinin etiketinde yazılı rakam üzerinden de 0,025 gr. miktarının soğukta iki saatte öldürdüğü görülmüştür. Bundan aşağı miktarlarda Aureomycin ile 1/200 virüs fixe emülsiyonu mahlutu zerk edilmiş olan tavşanlar, kontrol tavşanları gibi hastalanmışlar felç arâzı ile tecrübevi kuduzdan ölmüşlerdir. Sabit kuduz virüslü tavşan dimağının 1/10,000 nisbetindeki emülsiyonlarının tavşanlarda dimağ içine zerkinin daima tecrübevi kuduz

hastalığı husule getirmeye کافی şiddette olduğuna göre, bundan daha çok kuvvetli olan 1/200 nisbetindeki diüsyonun 1,0 cc. miktarındaki kuduz virüsüne 0,025 gr. Aureomycin'in müessir olması bir kıymet ifade eder.

**2 — Sabit kuduz virüsünü dimağa zerk suretiyle enfekte edilmiş tavşanlara verid içine Aureomycin zerkli ile tedavi tecrübesi :**

- a) Tecrübevi kuduzun tefrih devresinde bulunan tavşanlara hafif kalevi teamülde bulunan ve 0,5 glikoz mahlulü içinde 0,1/100 nisbetinde yapılmış Aureomycin mahlulünün verid içi yoluyla, yukarıda bildirilen tarz ve miktarlarda zerkinin kuduz hastalığının inkişafına mani olamadığı, lâkin hastalık arazının zuhurunu ve ölümü geciktirdiği görülmüştür.
- b) Aynı tecrübe daha kuvvetli Aureomycin mahlulü ile (0,250/100 Aureomycin, yani bir kapsül muhtevisi olan 0,500 gr. toz) her defasında 10,0 cc. olmak üzere günde iki defa verid içine zerk suretiyle tekrarlanmıştır; bu tarzda günde 0,050 gr. Aureomycin zerk edilmiş olmasına rağmen netice değişmemiştir.

**3 — Tabii intana benzeyen tarzdan kuduz virüsü ile enfekte edilmiş tavşanlarda verid içine Aureomycin zerkli ile tedavi tecrübesi :**

Kuyruk üzerinden regio sacralis adalesi içine 1/100 nisbetinde yapılmış sabit kuduz virüsü emülsiyonundan 1,0 cc. zerk etmek suretiyle enfekte edilmiş tavşanlara intanın beşinci gününden itibaren 5/100 glikoz mahlulü içinde 0,2/100 nisbetinde ve hafif kalevi teamülde hazırlanmış Aureomycin mahlulünden günde iki defa 5,0 cc. verid içi yoluyla zerke başlanmıştır.

Kontrol tavşanlarında intanın beşinci günü felç arazi başlamış, bu araz altıncı günü şiddetlenmiş, tavşanlar gece ölmüşlerdir.

Intanın dördüncü gününden itibaren Aureomycin mahlulü zerke edilmiş olan tavşanlardan ikisinde virüs zerkinin 9 uncu, ve antibiyotik zerkinin 5 inci günü felç tezahüratı başladı. Antibiyotik zerkinde devam edilmiş olmasına rağmen bu iki tavşandan biri felç tezahüratının başlamasından 3 gün, virüs zerkinden 12 gün sonra ve diğeri felç tezahüratının 6 ncı ve virüs zerkinin 14 üncü günü ölmüştür.

Tabii intana benzeyen bu larvalaki intandan sonra merkezi sinir sisteminde daha az konsantrasyon bulunması sebebiyle günde 0,01 gr. Aureomycin vermek suretiyle birinde 0,000 gr ve ötekisinde 0,11 gr. miktar ölümüne mani olamamış ise de geciktirmiş olduğu görülmüştür.

#### **4 — Virüs fixe ile enfekte edilmiş tavşanlarda per os Aureomycin vererek tedavi tecrübesi :**

- a) Dimag içine virüs zerk edilmiş tavşanda intanın dördüncü günü 0,200 gr. beşinci ve altıncı günleri 0,250 gr. Aureomycin + 5,0 gr. glikoz verilmiştir. Tavşanda intanın beşinci günü hafif kuduz arazi başlamış, altıncı günü şiddetlenmiş ve hayvan yemediğinden serum glikoze zerk ile beslenmiş ise de yedinci günü ölmüştür. Bu tecrübeye hastalığın gayet seri seyretmesi sebebiyle hayvanın tedavi tesiri yapması lazımgelen Aureomycin alınmasından evvel ölümün vukua gelmesi gibi bir netice alınmıştır.
- b) Bundan evvelki tecrübe Aureomycin'i daha yüksek dozla vermek suretiyle, yani intanın üçüncü günü günde iki defa 0,250 gr. lik kapsül, dördüncü gün öğleden evvel bir, öğleden sonra iki kapsül beşinci gün sabah ve akşam ikişer kapsül, altıncı gün öğleden sonra yalnız bir kapsül muhtevisi sonda ile ağızdan vermek suretiyle tekrarlanmıştır.

Kontrol tavşanları inuayyen tetrik devresinden sonra tecrübevi kuduzdan öldükleri halde, antibiyotik alanlardan birinde altıncı ve ötekisinde yedinci günü felç başlamış ve nihayet her ikisi de ölmüşlerdir.

#### **5 — Terramycin ve kuduz virüsü ile in vitro tecrübe :**

- a) Çok asit teamülde olan Terramycin mahlulünü tuzil ettikten sonra kuduz virüsünü öldürmediğini, bu antibiyotığın muhtelif miktarlarıyla 0,5/100 virüs fixe emülsiyonu mahlulu zerk edilmiş tavşanların, kontrol tavşanlarıyla birlikte aynı zamanda ölmüş olmalarından öğrenmiş bulunuyoruz.
- b) Terramycin'i lüblere 0,2, 0,1, 0,05, 0,025 gr. miktarlarda koyduktan sonra üzerlerine 2,0 cc. 1/200 nisbetinde yapılmış virüs fixe'li tavşan dimağı emülsiyonu taksim etmek suretiyle ve önceden teamüllerine dokunmamak şartıyla tecrübe yapıldığı zaman, bu

miktarlarda iki saat zarfında kuduz virüsünü tahrip ettiği, her lüğü muhtevîsinden 0,2 cc. miktarlarda dimağ içi yoluyla zerk edilmiş tavşanların ölmelerinden ve kontrol tavşanlarında zerk beşinci günü kuduz hastalığına ait vazih arazın meydana gelmiş olmasından ve bunların ölmelerinden anlaşılmıştır.

6 — Crystalline Terramycin Hydrochloride mahlulünün beşinci sayıda bildirildiği gibi, kuvvetli asit teamülü tadil edildikten sonra müessiriyetinin kalmadığını görülmesi, tadil etmeksizin teamülünün şiddetli asit olması, tadil edilince evsahının bozulması (sarımsak-beyaz renkte tortu husule getirerek rengini kaybetmesi ve saire) gibi sebeplerden verid içi zerk suretiyle tecrübeler yapmamıza inkân görülememiştir.

7 — Aureomycin ile yapılmış tecrübelerde olduğu gibi tavşanlara virüs fixe ile enfekte edildiklerinin dördüncü günü ağızdan birinci gün kilo başına 0,552 gr. (çocuklara mahsus olan dozun üstünde), ikinci gün yine kilo başına 0,110 gr. (20 kilo ağırlığında bir insana kilo başına günde verilen miktarın üstünde) Terramycin verilmiş ise de hastalığın inkışalı durdurulamamış, hayvanlar kontrol tavşanlarıyla beraber hastalanmışlar ve ölmüşlerdir.

Aureomycin ile olan tecrübeye bildirdiğimiz gibi hastalığın iki gün gibi kısa zamanda seyrini tamamlaması sebebiyle bu kadarlık müddette Terramycin'in merkezi sinir sistemindeki kuduz virüsünü öldürecek kesafette varmamış olduğu kanaalını edinmiş bulunuyoruz.

Araştırmalarımızın yapılmasında bize çok kıymetli yardımlarda bulunmuş olan Enstitümüz Direktörü Dr. Niyazi Erzin'e teşekkürlerimizi sunarız. Bize literatür temininde yardımcı dokunmuş olan, Enstitümüzün Farmakodinami Şubesi Müdürü Prof. Dr. Pulewka ile, sonda ile ilaç vermede yardıma gelmiş olan Dr. Şükrü Kaymakçalan'a teşekkür ederiz.

### L i t e r a t ü r

- 1 — Quatrième Journée de Therapeutique Clinique, Octobre, 1949
- 2 — The Journal of the Modern Drug Encyclopedia, July, 1950

## Versuche über die Wirkung mancher Antibiotica auf Tollwut Virus fixe

(Arbeit aus der Virus- und der Tollwutabteilung des Institutes)  
(Zusammenfassung)

Prof. Dr. Zihli Berke

Dr. Abdülkadir Çilesiz

### 1 — In Vitro Versuche mit Aureomycin und Tollwut Virus

In 2 ccm steriler Kochsalzlösung wurden 0,2 g Aureomycin gelöst und leicht alkalisch gemacht, darauf 2 ccm 1 % ige Virus fixe Gehirnaufschwemmung zugefügt und alles gut gemischt. Danach wurden mit 0,5 % iger Gehirnemulsion noch 3 weitere Verdünnungen hergestellt, so dass sich in 4 Röhrchen Aureomycin-Verdünnungen von 0,1 g, 0,05 g, 0,025 g und 0,012 g befanden. Nach 2 stündigem Kaltstellen wurden die Röhrchen bei 2000 Umdrehungen 5 Minuten lang zentrifugiert und je 0,2 ccm vom Inhalt eines jeden Röhrchens je 2 Kaninchen intracerebral eingespritzt. Die Kaninchen, die eine Mischung von 0,5 % iger Virus fixe Gehirnaufschwemmung + 0,05 g (dem Kapselinhalt nach) und noch niedrigere Mengen Aureomycin verabfolgt bekommen hatten, erkrankten und verendeten zur gleichen Zeit wie die Kontrolltiere. Die Versuchstiere dagegen, denen 0,1 g Aureomycin (nach dem Kapselinhalt) eingespritzt worden war, blieben gesund, woraus sich ergibt, dass diese Menge Aureomycin das Tollwut Virus fixe in vitro innerhalb von 2 Stunden abgetötet hat.

Um bei Kaninchen eine experimentelle Tollwut zu erzeugen genügt es, Tollwut Virus fixe enthaltendes Kaninchenhirn in einer Aufschwemmung von 1:10000 in das Gehirn des Kaninchens einzuspritzen. Es ist demnach beachtlich, dass eine Menge von 0,025 g (nach dem Kapselinhalt 0,05 g) Aureomycin imstande ist, das Virus in einem ccm. einer so viel stärkeren Aufschwemmung von Tollwut Virus fixe (1:200) abzutöten.



**2 — Behandlungsversuche durch intravenöse Aureomycineinspritzung bei Kaninchen, die vorher durch intracerebrale Virus fixe Einspritzung infiziert waren:**

- a) Während die Kaninchen sich in der Inkubationsperiode der experimentellen Tollwut befanden, bekamen sie 0,1 % ige Aureomycinlösung intravenös eingespritzt, die in 5 % iger Glykoselösung bei leicht alkalischer Reaktion zubereitet war. Mit Rücksicht auf die vermutlich toxische Wirkung des Aureomycin haben wir mit kleineren Mengen begonnen, die dann allmählich gesteigert wurden. Das in der im türkischen Text beschriebenen Art und Menge intravenös verabfolgte Aureomycin, das sich bei alkalischer Reaktion nicht nur besser lösen lässt sondern sich auch besser hält, konnte zwar die Entwicklung der Tollwut nicht verhindern, jedoch das Auftreten der Krankheitssymptome sowie den Tod verzögern.
- b) Der gleiche Versuch mit noch stärkerer, nämlich 0,25 % iger Aureomycinlösung wurde mit täglich zweimaligen intravenösen Gaben von je 10 ccm wiederholt und obwohl auf diese Weise täglich 0,05 g Aureomycin verabfolgt wurden, war das Ergebnis das gleiche.

**3 — Behandlungsversuche durch intravenöse Aureomycineinspritzung bei Kaninchen, die vorher auf eine der natürlichen Infektion ähnliche Art mit Tollwut (Virus fixe) infiziert waren:**

Die Kaninchen wurden durch Einspritzung von 1 % iger Aufschwemmung von Tollwut Virus fixe in den Musculus sacrospinalis über dem Schwanz infiziert. Vom 4. Tage nach der Infektion an wurde begonnen, ihnen 2 mal täglich je 5 ccm 0,2 % ige, in 5 % iger Glykoselösung bei leicht alkalischer Reaktion hergestellte Aureomycinlösung intravenös einzuspritzen. Die Kontrolltiere, bei denen sich am 5. Tage nach der Infektion Lähmungserscheinungen zeigten, die sich am 6. Tage noch verschlimmerten, verendeten am Abend des 6. Tages. Bei beiden vom 4. Tage nach der Infektion, an behandelten Tieren begann die Paralyse erst am 9. Tage nach der Infektion, also am 6. Tage nach dem Beginn der Einspritzung des Antibioticums. Obwohl die

- b) Verschiedene Mengen von Terramycin, und zwar 0,2g, 0,1g, 0,05 g und 0,025, wurden in einzelne Reagenzgläser verteilt und jedem einzelnen 2 ccm einer 0,5 % igen Aufschwemmung von Virus fixe enthaltendem Kaninchengehirn zugesetzt. Nachdem diese Mischungen 2 Stunden lang kalt gestanden hatten, wurden sie 5 Minuten lang bei 2000 Umdrehungen zentrifugiert und ohne die originale Sauerreaktion zu neutralisieren vom Inhalt eines jeden Röhrchens die Menge von je 0,2 ccm in das Gehirn von je 2 Kaninchen injiziert. Während die Kontrolltiere wie üblich am 5. Tage nach der Infektion zugrunde gingen, blieben sämtliche 8 Versuchstiere gesund und am Leben.

Aus diesen beiden Versuchen ist ersichtlich, dass Crystalline Terramycin Hydrochloride in der oben angeführten Menge und ohne vorherige Neutralisierung der originalen Sauerreaktion in stande ist, Tollwut Virus fixe in Gehirnaufschwemmung abzutöten.

- 6 — Von Versuchen mit intravenöser Einspritzung von Terramycin haben wir abgesehen, da die unter 5 mitgeteilten Versuche bereits ergeben haben, dass durch Neutralisierung der sauren Reaktion der Terramycinlösung dieses Antibioticum seine Eigenschaften verliert. Ohne Neutralisierung ist die Lösung für intravenöse Injektion nicht brauchbar, und nach erfolgter Neutralisierung verändert sie sich durch Bildung eines starken gelblich-weißen Bodensatzes und Niederschlages an der Röhrchenwand so stark, dass sie zu intravenöser Einspritzung nicht mehr geeignet ist.
- 7 — Wie bei dem unter 4 beschriebenen Versuch mit per oral verabreichtem Aureomycin wurde den Kaninchen am 4. Tage nach erfolgter Infektion mit Virus fixe pro Kilo Körpergewicht 0,055 g und am 5. Tage pro Kilo 0,110 g (d. i. mehr als die für Kinder unter 20 Kilo Körpergewicht vorgeschriebene Dosis) Terramycin per os verabfolgt. Diese Behandlung konnte die Entwicklung der Krankheit nicht verhindern und sämtliche Versuchstiere verendeten genau wie die Kontrolltiere.

Ebenso wie wir schon bei dem Versuch mit per oralen Aureomycingaben festgestellt haben, ist es bei dem ausserordentlich schnellen Verlauf der Krankheit nicht möglich, dass ein zur Apötötung des im Zentralnervensystem vorhandenen Virus, genügendes Quantum Terramycin rechtzeitig zur Wirkung kommen kann.

## B. C. G. NİN KÂŞIFI ALBERT CALMETTE'İN ÖLÜM YILDÖNÜMÜ MÜNASEBETİYLE

Dr. Sadık Gören

Verem korkunç bir âfettir. Senede 4-5 milyon insanın ölümüne sebep olmaktadır. İnsan sağlığının ve ekonomisinin baş düşmanı olan bu hastalığa karşı koruyucu biricik bir silâh vardır. Bu bir aşıdır ve bunun vatan da Fransa'dır.

Bu aşığı Fransa'da Lille Pastör enstitüsü müdürü iken bulan merhum doktor Albert Calmette ile muavini veteriner Camille Guérin'dir.

Aşının hazırlanmasında kullanılan mikroba kâşiflerinin isimlerine iza-feten Bacille Calmette Guérin ve kısaltılarak B.C.G. denmiştir.

1949 yılının sonuna kadar dünya memleketlerinin bir çoğlarında bu aşı ile on beş milyondan fazla insan aşılanmış ve bu sayede veremin morbidite ve mortalitesi 80, 100 azaltılmıştır. Bu önemli bir başarıdır. Ve bugün dünyanın her tarafında vücuda getirilen geniş teşkilât sayesinde veremden korunmak için daha büyük ümitler beslemekteyiz.

Bundan 17 yıl evvel, yani 29 Ekim 1933 de kaybettiğimiz bu aşı kâşiflerinden olan ve insanlığın bir velinimetini diye andığımız Albert Calmette'in, bu büyük âlimin hâtirasını bu vesile ile anmak istedik.

Bu yazımızda insanlığa büyük hizmetler yapmış olan bu hocamızın çalışmalarını anlatacağız. Yalnız bizde değil, dünyanın her tarafında gittikçe salikinin azaldığı müşahede edilen şubemiz mensupları için sabır ve metanetle, yılmadan, feragatle çalışan insanların bir gün nasîl mes'ut bir neticeye ulaşabileceğine bu yazılar ayrı bir örnektir.

Calmette 1863 temmuzunda Nis'de doğmuştur. Ve 1933, 29 Ekiminde Paris Pastör enstitüsünde kendisinin tesis ve idare ettiği verem üzerinde araştırma yapılan muhteşem lâboratuvarlar arasındaki mütevazî apartmanında ölmüştür.

Ren'de edebiyat bakanlığını ve Paris'te de ilim bakanlığını geçirdikten sonra 1881 de Brest'deki deniz tıp okuluna girmiştir. Bir klinisyen

ve katırlı bir anatomopatolojist olan doktor Arnaud Corre'dan mikroskopla araştırma yapma zevkini tatmıştır. Bu zat kendisine metodik çalışmayı öğretmiştir.

1881 - 1883 gibi yıllarda mikroptan henüz pek yeni bahsediliyordu. Pasteur'un çarbou ve hayvan hastalıkları üzerindeki çalışmaları, Lister ve Lucas - Championniere'in şirürji sahasına koydukları usuller, sonra R. Koch'un verem basilini buluşu Calmette'de pastüriyen metodların mütafâasına heves uyandırdı. Ve kendisini bunların dayanılmaz cazibesine kapırdı. Daha tıp okulunda iken 1883 de amiral Courbetnin'in filosu ile Çin'e gitmiştir. Triomphante zırhlısının hekimliğini yapmış ve Hong Kong'a vardığı zaman yerli halkın hastalıkları ile ilgilenmiştir. Bunların etüdüne heves göstermiştir. Çin hastanelerinde Sir Patrik Mansou'a rastlamıştır. Bu meşhur İngiliz hekiminin filaryoz üzerindeki araştırmalarına atfaka göstermiş ve bu konu üzerinde memleketine tanıtıcı raporlar yollamıştır.

1885 de tekrar Fransa'ya döndüğünde hekimlik doktorasına hazırlanmıştır. 1886 yılı 6 Temmuzunda, henüz 23 yaşında iken Hong Kong'daki tetkiklerinin bir muhassalası olarak «Lymphangite Flariene» üzerinde klâsik tezini vermiştir. Calmette'in jürisinde Pasteur'un rakibi ve o zamanın büyük klinisyeni olarak tanınmış Peter başkanlık etmiştir.

1886 da bu genç doktor Gabou ve Kongo'ya yollanmıştır. Oradan Archive de Medecine Navale dergisine «nyku hastalığı» ve «menşei sıtma olan hemoglobinüri» üzerinde yazılar göndermiştir.

1888 de Ternöv'e yollanmıştır. Senpiyer - Mikelou adalarında altı bin denizci ve balıkçı halkın hizmetine kendini vermeyi zevk bilmıştır. Bu adalar halkının o sırada büyük bir derdi vardı. Tuzlanmış morina balıkları bozuluyor ve geçimleri bu yüzden büyük zararlara uğruyan insanların imdadına yetişmişti. «Kırmızı Hastalık» üzerinde yapıcı sebebi aramıştır. Bazı yerlerden getirilen tuzların içindeki bir mikrobu buna sebebiyet verdiğini tesbit etmiştir. Balıkçılara, balığın tuzlanması az miktarda sülfü dö sud koymayı tavsiye etmiştir. Hakikaten zararın önü alınmıştır. Bu çalışmaları Pastör enstitüsü annallerinde yayınlanmıştır.

1890 da Paris'e dönünce Pasteur enstitüsüne yazılmıştır. O tarihlerde Metchnikoff ile Roux'nun talebesi oldu. İşte böylece Calmette de Pasteur ailesine girmiştir. Fakat bu sıralarda Hindicini'de yerliler arasında büyük kayıplara sebep olan hastalıklarla, billiassa çiçekle savaşırac için Pasteur'den bir yardım istenmiştir. Bu işe de Calmette memur edilmiştir.

Saygon'a varınca Pastör enstitüsünün ilk şubesini kurmuştur. Bunda büyük bir başarı gösterdiği kaydedilmektedir. O sıralarda çiçek aşısı

Fransa'dan gönderilirmiş. Fakat gidinceye kadar çoğu aktivitesini kaybetmiş. Bunu gören Calmette aşığı mahallinde hazırlamayı düşünmüş ve bu işi başarmıştır. Bu aşı aynı zamanda Siyam, Singapur, Japonya ve Çin'e de dağıtılmıştır. Calmette kuduz aşısı üzerinde de çalışmıştır. Saygon'da tavşan hemen bulunmadığından pasaj sayısını azaltmak için kuduz virüsünü gliserin içinde saklamayı düşünmüştür. Kuduzlu beyin gliserin içinde virülansından bir şey kaybetmiyerek haftalarca saklanabileceği usulünü meydana koymuştur. Bu usul bu gün hemen bütün antirabik enstitülerde halen kullanılmaktadır. Calmette'in Saygon'da kurduğu enstitü, Fransız sömürgelerinde açılan diğer enstitüler için model olmuştur.

Calmette, Hindicini yerlileri arasında büyük felâketleri mucip kolera ve dizanteri gibi salgınlardan korunma konusu ile de meşgul olmuştur. Orada, yerlilerin pirincin fermentasyonu ile elde ettikleri kokulu bir alkol'ün imalinde de çalışmıştır. Bunları bir küf ayırmıştır. Kendisini paslörriyen tekniklere başlatan kocası Roux'ya karşı duyduğu bağlılık ve saygısını bir nişanesi olmak üzere buna -Amylomyces Rouxi- adını vermiştir. Bu meseleini derinleştirerek (1895) bu küfin mükor nev'inden olduğunu açıklamış ve alkol istihsalini ilmi esaslara bağlamıştır.

Simdi hemen bütün hekimlerin vakrı olduğuna sandığımız bir konuya geçiyoruz. Calmette gene Saygon'dadır. Sene 1891. Bir sün Bac - Lieu yakınlarında bir sel felâketi olur. Bu selin sürükleyip getirdiği Naja'lar şehre kadar girerler. Etrafa yayılırlar. Yerliler arasından bir çoklarını sokarak bunların bir kaç saat içinde ölümüne sebep olurlar. Bir şerbetli bu yılanlardan 19 kadar toplayıp Calmette'in laboratuvarına götürür. O sıralarda Roux ile Yersin ve Behring ile Kitasato'nun değerli çalışmaları ile difteri ve tetanoz toksinleri üzerinde yeni ve taze bilgiler ortaya atılmıştı. Bunlardan ilham alan Calmette mikrobi zehirlerle, yılan zehiri arasındaki münasebeti aramağa başlamıştır. Ve ilk olarak gittikçe arttırdığı zehir zerkleriyle tavuğu immünize etmiştir. Fransa'ya dönüşünde bu önemli konuyu tekrar ele almıştır. Yılan sokmalarına karşı terapötik maksatla kullanılan serum istihsal edilmişti. Ve yılan sokmalarından mütevellit büyük insan ve hayvan kayıplarını önliyen bu keşif sayesinde dünyanın bir çok yerlerinde yılan serumu hazırlayan enstitüler meydana getirilmiştir. Calmette zehirler üzerinde çalışırken zehirle serum arasında geçen reaksiyonun tabiatı ile de meşgul olmuştur. Bu serolojisi ve biyolojistler arasında ilgi toplamış bir konudur. Aradan uzun yıllar sonra bu hadiseden Ramon faydalanarak tüpler içinde flokülasyon metodu ile toksin ve antitoksin dtrajını vâzetmiştir.

Calmette 1893 de Paris'e dönmüştür. Pasteur enstitüsünde kaldığı bir yıl zarfında Yersin ve Borrel ile insan vebası serumunun istihsalinde onlarla işbirliği yapmıştır. Frausa'nın kuzey endüstri adamları Pasteur'ün kendilerine 1862 de ettiği iyiliklerin bir hatıra olmak üzere Lille şehrinde Pasteur enstitüsünün bir şubasını açmak isterler. Teşebbüse geçerler, oir komite kurarlar, Pasteur ve Roux bu bu işe de gene Calmette'i memur etmişlerdir. 1919 yılına kadar kaldığı bu enstitüde Calmette, çiçek, kaduz ve difteri üzerinde değerli çalışmalar yapmıştır. Bu şehrin tıp fakültesinde hijyen ve bakteriyoloji kürsüsünün de almıştır. Her zaman ve her yerde olduğu gibi burada da tarım ve endüstri mensupları ile işbirliği yapmıştır. Bir tarım istasyonu vücute getirmiş, sonra kirlî suları tasfiyesi işini ele almıştır. Lille şehri civarında La Magdeleine tesisleri mühendis ve hijyenistlerin sanki bir okulu olmuştur. Lagam sularının oksidasyon suretiyle berrak bir mayı haline geldiğini ve zararlı bir halde nehirlere nasıl aktıldığını göstermiştir. Çalışına arkadaşlarından olan E. Roulands, K. Boulanger, Constant ve Massol'le bu konu üzerindeki çalışmalar 9 ciltlik büyük bir eserdir. İşte bu araştırmalar sayesinde durgun suların biyolojik tefessühü, kirlî suların temizlenmesi, nehirlerin temizlenmesi, şehir ve menba sularının korunması esasları meydana konmuştur. Gene bu sayede taktirellerin, fabrikaların, sütlanelerin kullandıkları suları nasıl zararsız hale getirileceği de anlaşılmuştur. Saygon'da İken üzerinde araştırmalar yaptığı çiçek konusunu tekrar U. Guerin'le birlikte ele alarak çiçek virüsünün tavşana damar içi zerkinin önce İken bitili ettiğini sonra evvel den traş edilip hazırlanmış deriye tesepnat ederek, orada püstüller meydana getirdiğini görmüşler ve virüsün refenera ve yabancı vürsünlerden temizlenme usulünü çıkarmışlardır.

Lille şehri Pasteur enstitüsünde kaldığı 25 seneye yakın zaman zarfında Paris'deki ana evden Calmette'e bir çok önemli işler tevdi edilmiştir. Yorulmayan faaliyeti, bilgisi ve karakterindeki özellik, hıssa insanları tanıma hususundaki derin vukufu sayesinde her işi başarmıştır.

1899 da Porto'da patlak veren huşarekî veba salgınına Salimbeni ile beraber gitmiştir. Maymun ve insanların aşı yahut veba serumu ile muaf kıldıklarını, hıssa serumun damar içi zerkinin hastalardaki ölümlü nisbetini 66/100 dan 20/100 ye düşürdüğünü göstermiştir.

Kurucu ve organizesatör olan Calmette 1910 de Cezayir Pasteur enstitüsünü tesis ve lauzime memur edilmiştir. Bu enstitüde Sergeant biraderlerin sıtma, akrep sokmalarına ve daha bir çok önemli konular üzerinde değerli çalışmaları böylece tahakkuk ettirilmiştir.

Yaşı kırkı geçmiş ve bir otorite haline gelen Calmette'in bir çok kongrelerde ilmi faaliyetini gösteren raporları milletler arası göze çarpmaya başlamış ve bu ilmi otoritesinin siliriyle daha bir çok Pasteuriyen metod merkezleri vüde getirmiştir. 1920 de Yunan hükümeti Atina'da kendisine bir Pasteur enstitüsü tesis ettirmiştir. Her tarafta aşık olduğu Pasteur usullerini yaymış ve yabancı memleketlerde bunların en faydalı ve devamlı surette payidar kalmalarına çok çalışmıştır.

Başardığı çeşitli işlerden sonra Calmette'i, vasiyetnamesinde çocukları için: **-Babalarının onlara bıraktığı en büyük miras teşdikları isimdir. Onu taşımakla daima gurura malik olacaklardır.-** yolunda kaydettiği sözünlelerin kendi adı için dünya çapında bir şöret ve büyük bir manevi zenginlik temin eden verem konusu üzerinde 33 yıl sibi sebatla çalışması **-Dehannın uzun bir sabir olduğunu-** hakkiyle ispat etmiştir. Tüberküloz üzerinde elde ettiği kıymetli sonuçlarla o, insan topluluğu için yaşadığımız yüzyılın biricik hijyenisti ve deneysel araştırmaların bir dâhisi olarak tanınmıştır.

1899 da fakülte dekanı P. Brouardel'in başkanlık ettiği daimi tüberküloz komisyonu önünde özel dispanserlerin açılmasını tavsiye etmiş, afet yerlerde, fabrikalardaki veremlilerin meydana çıkarılmasını ve bunlara zeharet edilmesini, aynı zamanda alle fertlerinin de takip edilerek zaman zaman fitizyologlar tarafından bunların muayene ve kontrolden geçirilme leri gibi bu gün de câri olan mücadele plânlarını vermiştir. Ortaya koyduğu bu sosyal savaş plâmnı halktan gördüğü yardımla kuvveden fiile çıkarmış ve Lille şehrinde adını pek sevdiği hocasına ismine (zafeten E. Roux dispanserini açmıştır (1901). İşte bu dispanser bir örnek olmuştur. **-Calmette tipi-** dispanserlerin sayısını arttırıldığı gibi dünya memleketlerinde de sağlık teşkilâtı için kabul edilen bir örnek halini almıştır.

1906 da R. Koch **-Calmette tipi-** dispanserlerin profilatik büyük bir ilerleme olduğunu ilân etmiştir. O zamandanberi yapılan tıbbi ve sosyal yardımlar sayesinde bu tesisler verem afetinin yayılmasına karşı günümüzün de en tesirli vasıtası olmaktadır. Veremlilerin çevrelerine saçtıkları basil ile bu hastalığı yaymalarını önlemek üzere Fransa'nın kuzeyinde kabili gıfa veremliler için bir sanatoryum tesis etmiş ve Lille şehrinde henüz salim, fakat sırayete maruz çocukları korumaya yarıyan tertipler vüde getirmiştir (1903).

Calmette bu sosyal eserleri meydana getirmekle beraber aynı zamanda vereme karşı savaş için müessir bir çare aramıştır. Bu düşünce ile tecrübeli araştırmalara önem vermiştir.

1906 yılında sadık çalışma arkadaşı ve muavini veteriner C. Guerin ile birlikte tabii verem enfeksiyonunun mahiyeti üzerinde değerli tecrübelerle girişmişlerdir. İlk tecrübelerini hayvanlar üzerinde yapmışlardır. O sıralarda hüküm süren noktaî nazarların tersine olarak bu hastalığa, şekli ne olursa olsun, verem basillerinin yutulması suretiyle yakalandığını göstermişlerdir. Veremin, ahvalin çoğunda bilhassa ağız, belum ve ince barsaklar muhatı zarı gibi hazım yollarının aracılığı ile vukua geldiğini bildirmişlerdir. Ve bir def'a verem basilli telkih edilmiş sığırlar eğer tecrit edilir ve yeniden basil yutmaktan emniyete alınırsa bunlarda şifa bulan selim bir veremin husul bulunduğunu, ilk âfetleri şifa bulmuş veya zararsız bir şekilde iltiyam bulmuş danaların, şahitlerini çabucak öldüren tecrübe telkihlerine dayandıklarını meydana koymuşlardır. İşte muafiyete müteallik bu bilgi Calmette ve çalışma arkadaşı için büyük bir önem taşıyordu. Calmette ve Guerin için bu hayvanların yeni bir enfeksiyona mukavemetleri ilk bulaşmada vücutlerine girmiş olan basillerdi. Bunlar leuf sistemindeki hücreler tarafından anglobe suretiyle lokalize oluyorlar ve senbiyoz sonucu o organizmalarda yeni bir enfeksiyona karşı premünisyonu sağlıyorlardı. Bu himaye edici basiller ne zamanki safra veya barsak kanalı vasıtasıyla vücuttan atılırsa, premünisyon halinin de kalmıyacağını ileri sürmüştüler. İşte bu müşahedeler üzerinedir ki insan ve hayvanlar için zararsız, yani verem yapmayan, fakat antijenik hünye ve indreti muhafaza olunmuş bir basil ile premünisyonu temine medar araştırmaları prensip olarak ele alındılar.

Çalışma arkadaşı C. Guerin'le beraber meşei çok virüsi bir sığır tüberküloz basiliini 1908 yılı ocak ayının 8 inde öküz safralı ve gliserinli patates üzerinde üretmeğe başlamışlar ve bunu her on beş günde bir paraja tâbi tutmuşlardır. Bu basil nümunesi Paris'deki Alfort yüksek veteriner okulu hocalarından meşhur Nocard tarafından veremli bir ineğin memesinden ayrılmış ve kendilerine verilmiştir. Bu suş Lait de Nocard diye anılır. Pasajlara 13 yıl devam etmişlerdir. 230. pasajdan sonra başlangıçta çok virülen olan mikrobun attenuasyonu ugradığını görmüşlerdir. Bunu Boquet ve çalışma arkadaşları da tecrübi surette teyit etmiştir. Kâşiflerinin isimlerine izafeten bu basille ilk harfler alınmak suretiyle: B.C.G. (Bacille Calmette Guerin) adı verilmiştir.

Bu aşığı 1921 yılında Weill - Hallé pratiğe sokmuştur. 1924 yılından itibaren dünyanın medeni memleketlerinde gerek tecrübi, gerekse klinik çalışmalara konu teşkil eden B.C.G. nin bu gün insan ve hayvan nev'i için tamamiyle zararsızlığı ve B.C.B. ile aşlanmışlarda veremin bulaşmasına karşı vazih bir mukavemetin teessüs ettiği ve mortaliteyi azalttığı bütün



dünya memleketlerince kabul edilmiştir. B.C.G. dünya çapında rapor ve yayınlara artık klasik olmuş büyük bir eserdir. Ancak bu aşımı kabul edilmesi için uzun yıllar yapılan mücadele safhasına da büyük bir sabır ve metanet işilir. Calmette her zaman hâdiseleri sükun ile karşılamasını bilmıştır. Lübeck hâdisesi dolayısıyla: «Hiç kimse korkunç Lübeck faciasının hende tevhit ettiği azap ve işkenceyi asla talsil edemez» demiştir. Ferniz kalbi, viedanının büyüklüğü ve merhameti ile bunu umutmasını bilmıştır.

Birinci dünya harbinde Lille Pasteur enstitüsü müdürü bulunan Calmette, bu şehrin Almanlar tarafından işgali hasebiyle ıstıraplı yıllar geçirmiştir. Eşinin bir Alman kampında kaba muamelelerle uzun aylar kapatılması kendisine büyük ıstıraplara mal olmuştur. Bu yıllar esnasında «L'Infection bacillaire et la tuberculose» adlı eserini yazmıştır. Sonra Metchnikoff' un ölümü üzerine 1917 yılında Paris Pasteur enstitüsüne ikinci müdür olarak gitmiştir.

Calmette'in çabasına ve araştırmaları daha bir çoktur. Bunların burada ayrı, ayrı zikri uzun süreceğinden sarfınazar ettik.

Paris'teki Pasteur enstitüsünü ziyaret edenlerce bilindiği üzere o zaman direktör bulunan müteahhize hocası E. Roux' unu telhifi ile Calmette 1929 yılında ilim hayatının biricik arzusuna nail olmuştur. Pasteur enstitüsü ihtiyat akçelerinden 8 milyon frank satederek Falguier sokağındaki cefem araştırma enstitüsünü kurmuştur. Bunun plânı ve laboratuvarlarının tesisi ile bizzat Calmette meşgul olmuştur. Bundan sonra Calmette daha çalışmıştır. Çalışma arkadaşlarını ve dostlarını burada topluyarak onları daha fazla şevke getirecek, heyecanlanıracak faaliyetler göstermiştir. Yaşının ilerlemiş olmasına rağmen müstesna kabiliyeti ve çalışma metod ve düzeni sayesinde böyle bir çalışmaya dayanmıştır.

1910 yılında Fontes tarafından ileri sürülüp sonradan uyumaş olan tuberküloz ultravirüsü üzerinde çalışmış ve kendisine mesai arkadaşlığı yaptığım, Calmette'in yakın dostlarından olan A. Saenz şöyle der:

«Paris'in dışında Jouy-en-Joosas'da «bedi uykusuna tevdi edilen bu ilim prensinin aynı yerde bir evi vardı. Bu ilimin çalışma odasının pencerelelerinden süzülen ışığın bazan gecenin ilerlemiş saatlerinde, uzakta yıldızlar kaybolurken söndüğünü görmüştüm.»

Her zaman hüsnü kabul göstermesi, asla hiddet ve öfke taşınması, adaleti ve mütelevvi görüş ve fikirleriyle dünyanın dört kösesinden etrafına birçok araştırmacılar cezbetmiştir. Hocası Roux'ya çok bağlı ve onun

başlıca hürmetkârı idi. -Dr. Roux'umu materyelde çalışmam benim için bulunmaz bir hazine olmuştur. O bana mesabakat etti, yol gösterdi ve beni tatlı ve açık filozofisi ile işba etti. Bana bir evlat gibi muamelele bulundu diye yazmıştır.

Büyük keşfinin sonuçlarını toplamaya vakti kalmadığı ölmesi bir çok âlimlere nazarın bir zaafıdır. Aşağıda okuyacağımız vasiyetnamesi bu büyük âlimin ne kadar iyi ve mütevazî bir insan olduğunu, kendisini tanımayanlara da anlatacaktır:

-Cenazemin çok basit bir surette kaldırılmasını arzu ederim. Hiçbir alay, nutuk, resmi murahhas ve askeri merasim istemem. Çünkü hiç kimsenin rahatsız olmasına taraftar değilim. Ölümümü haber verecek mektuplara da taraftar değilim. Sadece çalışma arkadaşlarım, talebelerim ve dostlarım tarafından refakat edilmeyi istiyorum. Ne çiçek ne de çelenk.

Yalnız eğer mevsim elverişli olursa tabutunun üzerine kırma sülherden bir salıp ve bir yastık üzerine Lejyondanörün büyük ödülünün yapılmasını isterim. Şayet Paris'de ölürsem cenaze otomobil ile derhal Jouyen-Josas'daki küçük kiliseye götürülerek, dini merasimin ardından sonra, ufak orman kenarında yaptırılmış yere defnini yapalım. Orada karım ve ben birlikte yatmayı kararlaştırdık. Bu son arzularımı bu suretle bildirdim sonra sevdiklerim ve beraber yaşadıklarımı zırasında önce karıma, çocuklarıma ve torunlarıma, sağlık arkadaşlarıma son bir Allah'ın rahmetiyle demekten başka bir şeyi talep değilim.

Etrafımda bir sadet yaratabilmek ve acıları uzaklaştırmak için ne lâzımsa yaptım. Ömrümü memleketime ve ilme faydalı olabilmek için çalışmakla geçirdim. Eğer biraz muvaffak olabildimse sevinc ve mükafatını bulmuşumdur. Beni bu hale getirenlere, önce aileme, aziz ve müberrcel hocam ve büyük dostum Dr. E. Roux'a teşekkür ederim. Ben bu insanlara her şeyi borçluyum. Benim olduğu kadar onların da olan eserimde bana yardım etmiş yüksek mesai arkadaşlarıma, talebelerime ve dostlarıma bütün ruhumla teşekkür ederim. Onlar gene aynı ismi, aynı sevk ve tehalikle, aynı sadakatle ona devam edeceklerdir.

Hiçbir kimseye ne maddî ne de manevî en ufak bir zararım dokunmadığını sanıyorum. Eğer, isteniyerek böyle bir şey olursa af talep ediyorum.

Hayatım nisbeten tatlı ve lütfkâr geçti. Her insan gibi ızdırap ve acılarla ben de karşılaştım. Fakat bunlar mesut yıllarla bol bir surette mükafatlandı.

Çocuklarımız kendilerine karşı gösterdiğim şefkati unutmamalarını ve onlara vermek için çabaladığım örnekleri takip etmelerini temenni ediyorum. Babalarının onlara bıraktığı en büyük miras taşıdıkları isimdir. Onu muhafaza etmekle daima biraz gurura malik olacaklardır. -

Yazılarımızı bitiriyorduz. Âlimler arasında nadir bir mertebeye erişen Calmette'yi ilk defa 1926 ekiminde Paris'deki Pasteur enstitüsünü ikinci müdürlük odasında tanıştım. Bu tanışma benim için unutulmaz bir hatıradır. O loş odada enstitüye kabulümüz için rica dolu sözlerimin ortasında, masasından kalkarak yanıma gelişi ve kulağının iyi duymadığını söylemesi ile, ezberlediğim cümlelerin bir anda altüst oluşu karşısında onları tekrarlayabilmek için duyduğum heyecanı e'fan yaşadım. Ricalarımızı hüsnü kabulle karşıladı. Bir omuzu düşük ve başı yana bükük ak sakallı bu âlimin önümünde düşerek enstitüyü gezdirmesi ve istediğimiz subelerde çalışma imkânını lütfetmesi bizi ne çok sevindirmişti.

O hakikaten mütevazî ve insanlara kendisini sevdirmesini bilen bir insandı. Onu her zaman saygı ve tazimle anacağız. O hakikaten insanlığın bir velinimetî olmuştur. Yattığı yer nur olsun.

## AKCİĞER TÜBERKÜLOZU TEDAVİSİNDEKİ YENİLİKLER HAKKINDA

Yazan: Dr. Şebib Sey

Fizyoloji Mütchassısı

İzmir Emrazı Sariye ve Verem Hat.

Bu yazımda, akciğer tüberkülozu tedavisini klâsik bir tarzda hulâsa ederek mütalâa etmekten ziyade, son yıllar zarfında İngiltere, İskandinav-ya kliniklerinde gördüklerimi, dinlediğim ve okuduğum muhtelif düşünceleri, ve bazı noktalar üzerinde de görüşlerimi arz etmek istiyorum.

Mütalâa ve münakaşa etmek istediğim mevzuları şu şekilde sıraladım:

- 1 — Relaxation, Kollaps, Atelektazi, Kompresion tabirlerinin delâletleri ve tüberküloz tedavisininin taksimi hakkında.
- 2 — Antibiyotik tedavisininin endikasyonları ve endikasyon hudutlarının genişletilmesi meselesi.
- 3 — Akciğer tüberkülozunda müdahalekâr tedavi endikasyonlarınınin bugünkü durumu.
- 4 — Sun'î pnömothorax ve tamamlayıcısı olan bridektomi ile irritatif oleotorax'a dair; Likit ihtilâtında hareket tarzına ve tüberkülo empyeme tedavisininin esaslarına ait düşüncelerimiz; Hypertensif pnömotorax meselesi.
- 5 — Pnömo-periton.
- 6 — Extra-plöral pnömotorax ile torakoplasti ameliyelerininin mukayesesi ve extra-plöral pnömotoraxta reinsufflasion meselesi.
- 7 — Thoracoplastide bir yenilik: Ball thoracoplasty.
- 8 — Lobektomi ve Pnömorektomi endikasyonları.

Şimdi bu mevzuların ayrı ayrı mütalâasına geçelim.

### 1 — RELAXATION, KOLLAPS, ATELEKTAZİ, KOMPRESYON TABİRLERİNİN DELÂLETLERİ VE TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİNİN TAKSİMİ HAKKINDA.

Bilhassa Anglo-Amerikan kitaplarında relaxation, kollaps ve atelektazi tabirleri birbirlerine bir çok noktalarda karıştırılmakta ve muhtelif müel-

Böler tarafından biraz farklı şekillerle tarif edilmiştir. Mesela İngiliz müelliflerinden Cooke, Bronşların tıkılarak beslediği sulu akciğerlerin içindeki havanın massedilip u kısmını küçülterek içeri-sıncama yaptısı. Bu vetrenin doğundan sonra irreversibel olarak teessüs çemesine atolektazi ismini verdiği halde, Amerikan Fizyolojolarından Corryles, Cooke'un relaxation dediği processuse kollaps, kollaps dediği processuse ne atolektazi adını vermektedir. Burada muhtelif müelliflerin bu meseleye hakkındaki fikirlerini ortaya koyarak münakaşasını yapılmaya başlandı. Şöylece, bu yazımda mezkûr tâbirleri hangi hâdiseler için kullandığını kısaca arz etmek istiyorum.

Burada, daha ziyade İngiliz müelliflerinin üttığı relaxation tabirini kullandım. Ve İngilizlerin bu kelime ile kasettikleri vetreyi kollaps kelimesiyle ifade ettim.

Fizik bakımından, akciğer sathının her hangi bir noktada, normalde bir birimin aksî istikamette ve takriben müsavi caddette iki kuvvetin tesiri altındadır.

Bunlardan 1 numaralı kuvvet, 7 mm civa sütunun tazyikine müvafik intraplöral müafî baskının dışarıya doğru çekme kuvveti; 2 numaralı kuvvet, elastik eğer nescinin büzülme potansiyelinden doğan içeriye doğru çekme kuvvetidir. Şöylece birinci kuvvet artmakta, ve nihâta dışarı doğru hareket etmektedir. Fakat bu hareket eğerin büzülme kudretinin gittikçe artmasına sebep olmakta, ve nihayet bu arada kudret birinciye müsavi bir raddeye varınca noktaun hareketi durmaktadır.

Bilâhâre selik adelesinin gevşemesi sonucunda, birinci kuvvet azalmakta, ve, nokta 2 numaralı kuvvetin tesiri altında katerek içeriye doğru hareket etmektedir. Bu hareket sonucunda 2 numaralı kuvvet azalır ve birincinin seviyesine düşünce yine müvazene teessüs eder ve hareket durur. Akciğerlerin sathının teşkil eden bütün noktalarda durum aynıdır.

Pnömotoraxta plevra boşluğuna, tazyikli atmosfer tazyikinin üzerine çıkmaması şartıyo, hava soktuğumuz zaman 1 numaralı kuvveti azaltılmaktadır. Ve bunun neticesinde eğerin büzülme kuvvetinin tesiri altında kalan sath içeri doğru çökmektedir. Eki büzülürken azalan büzülme kudreti sıfıra nüncece oluncaya kadar. İngilizler bu hâdiseye Relaxation deyolar. Coryllos kolaps diyor. Biz de memleketimizde daha alışılmış bir tâbir olduğundan kollaps tâbirini tercih edeceğiz.

Torakoplastide de vaziyet aynıdır. Kollabe olan akciğerde veya akciğer parçasının alveollerinde bronşlar tıkalı olmadığundan rezidüel havanın

bir kısmı mevcuttur. Çünkü mäsölinanı alveol havası yerine daralmış fakat tıkanmamış bronstan tedricen hava gelir. Ancak teneffüse iştirak yoktur. Bir bronş veyahut bronşiol tıkaandığı zaman beslediği ri- kısmını alveollerindeki hava mäsölin alır. Yeni hava da giremez. Ve alveoller küçülür, baloncuklar gibi sönerler. İşte bu hâdisenin sonunda hasade gelen durumu için atelektazi tabirini kullanıyoruz. İngilizler buna kollaps diyorlar.

Kompresyon kelimesine gelince: Bu kelime de, yukarıdaki şekle göre 1 numaralı kuvveti yok ettikten başka, aynı içeri doğru itecek güçle beraber bir numaralının aksi istikametinde bulunan ve aynı olarak tevit eden bir kudretin tahli tesirinde hasade gelen hâdiseyi ifade ediyoruz. Burada, tazyikli hava veya ploraj küfesi, plevra içi menfi tazyik kudretini yok ettikten başka büzülme kudretiyle beraber sathı daha ziyade merkeze yaklaştırılmaktadır. Buna rağmen bronşlar henüz tıkanmış değildir. Ve neticesiyle alveoller içerisindeki rezidual hava çok azlamakta beraber yine mevcuttur.

Yukarıdaki izahtan sonra, tüberkülo lezyonun tahli şifa processüslerini de göz önünde bulundurarak, bu günkü akciğer tüberküloz tedavî usullerini aşağıdaki şekilde tasnif edebiliriz:

- 1 — Lezyonu, rezorbsiyona sevkeden tedavî şekilleri: istirahat, kür, antiyotikler.
- 2 — Akciğer veya bir parçasını kollaps veya kollaps - kompresyonu a sevkeden tedavî şekilleri: kollapsoterapi ve mütetimmülleri
- 3 — Hasta nesrin rezeksiyonu, lobektomi, pnömonektomi.
- 4 — Drenaj ve lokal antiyotik tatbiki esasına dayanan tedavî şekilleri.
- 5 — Kavitenin ifrazatla dolması temin edilip havasız bırakılması esasına dayanan tedavî şekli.

1 — Patolojik processusu rezorbsiyona sevkeden şekil, istirahat, kür, ve antiyotik tedavîsidir. Bu tarz tedavî, kazeifikasyonla neticelenmiyen eksüdatif ve eksüdatif - prodüktif akciğer tüberkülozlarında kabili tatbiktir.

2 — Hasta nesri kollaps veya kompresyon yolu ile fibrozise sevkeden tedavî şekilleri: Burada, kavitenin ifrazat ve tüberkülo tağayyurat ile esasen daralmış bulunan drenaj bronşunun tıkanması işi eder. Bu bronş tıkaandığı takdirde kaviteye hava giremeyecek, diğer taraftan içindeki hava imtisal edilerek kavite küçülecek ve nihayet cidartarı birbirine yapışacaktır. Yani sadece kavite, atelektaziye duçar olacaktır. Bu takdirde mecburi aerob olan verem basilleri üreyemeyecekler, hayatlarının devam edemeyecekler ve diğer taraftan atelektatik kaviteye fibrozis processüsü edecek ve kavite kapanacaktır. Aynı zamanda akciğer veya bir parçası, leze kısımları ile birlikte kollapsa duçar olacak, ve kollapsu billiken müasıl tesirleri az-

yesinde, hastalık salâha doğru seyredecektir. Bu neticeyi kollaps veya kompresyon ile elde ettiğimize göre bu tedavi tarzını da ikiye ayırabiliriz.

a) Kollaps esasına dayananlar: Basit pnömotorax (plevra içi tazyikin müsbete çıkarılmadığı pnömotorax) ve bunun tamamlayıcısı olan Bridektomi ve İrritatif oleotorax; torakoplasti (torakoplastide kaburgaların çıkarılması ile şeklimizdeki 1 numaralı kuvvet sıfıra indirilmekte ve bunu 2 numaralı kuvvet sıfıra müncer oluncaya kadar ciğerin büzülmesi takip etmektedir. Ciğer sathında hıç bir tazyik mevcut değildir).

b) Kompresyon esasına dayananlar: Hypertensif sınıfi pnömotorax, extraplöral pnömotorax, plombaj tedavileri, kompresif oleotorax, ball-thoracoplasty; burada plomb parçaları, adele kütleleri, boş plâstik toplar veya hava ile ciğerin muayyen bir kısmı tazyik altında tutulmaktadır. Bundan başka kollapsoterapi daimi ve muvakkat diye de iki kısma ayrılabilir. Daimi şekilleri: Torakoplasti, Ball-thoracoplasty, Plombaj, Kompresif oleotorax; muvakkat şekilleri ise: pnömotorax ve tamamlayıcıları, ekstraplöral pnömotoraxtır.

3 — Bu tedavi şekli de hasta pesetti yani bir akciğer veya onun bir füssunun rezeksiyonundan iharettir.

4 — Drenaj ve lokal antibiotik tıbbîki esasına dayanan tedavi şekillerine de, Monaldi drenajı, Kavitenin içine antibiotik pülvertizasyonu, Maurer kavernostomisi dahildir.

5 — Bu kısımda da mecburi yatak istirahatı ve postural-terapi vardır. Şayet lezyon zirvede ise teneffüse esasen az iştirak ediyor demektir. Bu iştirak hasta daimi olarak yatırılırsa, yani mecburi yatak istirahatına tâbi tutulursa sıfıra yaklaşacaktır. Bu takdirde kavitenin esasen daralmış bulunan drenaj bronşu ifrazatla dolar, tıkanır.

Bu tıkanma tam olduğu, şekilde de açılmadığı takdirde kavitenin atelektazisi ve fibrozisine yol açar. Şayet lezyon başka bir yerde ise hasta daimi olarak kavite alt tarafına gelmek üzere yatırılır. Bu takdirde kavite drenaj olamaz ve zamanla ifrazatla dolar. Nihayet bu ifrazat drenaj bronşunu da doldurur. Dolu kavite organize olarak fibrozisle örülür. Buna postural terapi diyoruz. İngilterede takip ettiğim üç vak'a, bende postural terapinin daha ziyade yardımcı bir tedavi olduğu intibamı bıraktı.

Bu bahsi bitirmeden önce şu noktaya işaret etmek istiyorum:

Ötedenberi tüberkülozun tedavisi cerrahi ve dahili diye iki kısma ayrılır. Pnömotorax, bridektomi, irratatif oleotorax, Monaldi drenajı, hattâ ka-

vernostomi bu iki tedavi şeklinin arasında kalır. Bu mahzuru ortadan kaldırmak için, yazımızda, müdahalekâr ve muhafazakâr tedavi tabirlerini kullandık, ve ara şekillerini hepsini diğer büyük cerrahi tabiatı ile birlikte müdahalekâr faslına ithal ettik.

## II — ANTİBİYOTİK TEDAVİSİNİN ENDİKASYONLARI VE ENDİKASYON HUDUTLARININ GENİŞLETİLMESİ MESELESİ

Streptomisin keşfinden bu güne kadar geçen zaman zarfında yazılan ve söylenen şeyleri gözden geçirirsek görürüz ki, bazı klinikler bu ilâcın endikasyonlarını çok tahdit etmişler, bazıları ise bu hususta daha cömert davranmışlardır. İlk zamanlarda, bu ilâca karşı mikrobu rezistans ve organizmin hipersansibilitesi meselesi adeta izam edildi. Sonraları da belki lüzumundan fazla küçümsendi, tabiatile yeni çıkan bir ilâç hakkında kat'i hüküm vermeden önce uzun yılların geçmesi ve bir çok tecrübelerin mütalâası icabedecekti.

Streptomisin fayda ve mahzurları hakkında bu gün şu neticelere varıldığını kabul edebiliriz. Faydası: verem basiline bakteriyostatik olarak tesir eder, üremesini durdurur ve dejenere olmasına sebep olur. Neticede eksüdasyonun, rezorbsiyonuna yardım eder.

### Zararları:

1 — İlâca karşı reaksiyonlar ismini verebileceğimiz: cildi tezahürat, böbrek taharruşu, vestibüler ve kokleer teşevvüşler, nistagmus, görme ve işitme bozuklukları, hematopoeze menfi tesir sonucu agranülostitoz, aplastik anemi (pek nadir olan böyle bir vak'aya kliniğimizde tesadüf ettik) Trombositopeni.

2 — Mikroorganizmde ilâca karşı rezistans husulü, daha doğru bir deyimle sahayı rezistans suşların kaplaması. Bu noktada ufak bir izahat bulunmak isterim: Son zamanlarda bakteriyolojik etütler şu faraziyenin kuvvetlenmesine sebep olmaktadır: Verem basilli Streptomisinle temas sonucunda bu ilâca karşı rezistans kazanmıyor. Başlangıçtan itibaren bir hastada, az bir miktar, esasen rezistan olan suşlar vardır. Fazla miktarda da hassas suşlar mevcuttur. Streptomisin, sansibl olan suşları harap eder. Fakat rezistanlara bir şey yapamaz. Rezistanlar çoğalmakta devam ederler. Nihayet öyle bir durum hasıl olur ki bütün saha başlangıçtanberi rezistan olan suşla kaplanmış olur. Hakikaten bu nazariye, Streptomisin ile başlangıçta dahi hiç bir müsbet netice elde etmediğimiz vak'alardaki durumu ve PAS'ın streptomisine karşı rezistans husulünü menetmesini izali ediyor.



Fakat diğer taraftan bazı vak'alarda rezistansın, ilaç devam edilmemek şartıyla, bir müddet sonra azaltılabilir, bu faraziyenin nasıl izah edeceğini bilemiyorum.

3 — Orsaniyenamı ilaç çeşitliliği kazanımı ve ilacı tekrar tatbikinde bazı allerjik tezahürler göstermek.

Yukarıda yazılı ayda ve mahazları imkâncabil kefelere koyarsak, ancak tüberküloz pnömöni ve bronkopnömöni, granüli taze infiltrat, eksesüdatif, eksüdatif - produktif ve nitayet eksüdatif - kazeöz akciğer veremi, sair aza veremleri, tüberküloz menenjel, peritonit kısmen plöritler ve bazı vak'ada neticelerini gözönünde bulundurarak adeopatlıs trachée bronchique gibi vak'aları bu ilâcın endikasyon çerçevesi içine sokabiliriz. Yalnız bunları infiltaratlar, eksüdatif ve eksüdatif - produktif akciğer tüberkülozları çok zaman kendiliğinden iyi olurlar. O halde bu gibi iyi olması mümkün olan vak'alarda niçin üç risk gözle alınarak streptomisin tedavisine teşebbüs edilsin. Bu nokta, nazarı itibare almışığı takdirde, yukarıda zikrolanan üç çeşit hastalıkta, tesrihi lezyon itibariyle streptomisin tatbiki icap etmesine rağmen, klinik seyir bakımından bu ilâcın tatbikine lüzum görülmemesi de mühtemel olduğundan, seyriin hangi istikamete doğru olduğunu aklamak için, karar vermeden önce vak'ayı bir müddet müşahade altında tutmak yerinde olsa gerektir.

Akciğer tüberkülozuna müptelâ hastaları, göğüs ameliyelerinden istifade edebilir bir hale sokmak veya o haldeler ise bu durumu bir müddet muhafaza edebilmek meselesi de mevzuu bahistir. Göğüs ameliyelerini umumî şartlarını şu beş noktada toplayabiliriz:

- 1 — Umumî olarak hastanın sibli durumunda müdahaleye mâni bir hal bulunmaması.
- 2 — Kalp,teneffüs ve böbrek bakımından bir yetersizliğin mevcut olmaması.
- 3 — Faal lezyon bakımından hastalığın tek taraflı olması.
- 4 — Hastalığın sükûna kavuşmuş bulunması.
- 5 — Lezyonun tesrihi harabiyetle müterafik olması.

O halde, umumî hali müsait ve deveran - teneffüs - böbrek bakımından bir yeterliliğe müptelâ bulunmayan bir hastaya, seyri esas lezyon tesrihi harabiyetle müterafik ve müdahaleyi men'ep ise, fakat diğer taraftan bu lezyonun etrafında veya aynı riante sair kısımlarında yahut da imkâncabil akciğerde antibiyotik tedavisi ile sükûna kavuşturulması mümkün bir lezyon mevcutsa streptomisin tatbik edilmelidir.

Bundan başka böyle tali bir lezyon aşkâr olarak mevcut olmamakla beraber tahassülü kuvvetle muhtemel görülüyorsa veya ameliyattan sonra bir yayılma ihtimali mevcut ise koruyucu olarak streptomisin tatbiki endikedir zannıdayım.

Streptomisinin endikasyonu bahsinde, rezistan suşların gittikçe artmasının sosyal ve epidemiyolojik mahzurlarını göz önünde bulundurmanın lüzumuna işaret etmek isterim. Diğer taraftan streptomisin tatbiki ilerledikçe görülmüştür ki, verilen dozun mecmuu ile rezistans'ın derecesi mevsuten mütenasiptir. Faraza, tedavinin başlangıcında rezistans  $\approx 0$  iken 10 gr. streptomisin tatbikinden sonra %5, 20 gramdan sonra %10,50 gr. da %25 ve ilâh... oluyor. O halde streptomisinin endikasyonlarından bahs ederken, mecmu dozla rezistans arasındaki bu münasebet ve sosyal mahzur göz önünde bulundurularak, dozuna da işaret etmek lâzım gelecektir. Faraza 20 gramlık streptomisin endikasyonları ile seksen gramlık streptomisin tedavisi endikasyonları arasında bazı farkların bulunması lâzım gelir. Dozu artırdıkça endikasyon sahasını daraltmamız lâzım geldiği kanaatindeyim. Streptomisini ilerlemiş vak'alarda hastalığı mümkün mertebe sükûna kavuşturarak hastayı rahatsız eden arazi nisbeten bertaraf etmek için kullanılabilir miyiz? Küçük dozlarda ve fasılalar ile mütekattî olarak, bu maksatla da kullanabileceğimizi zannediyorum.

#### PAS endikasyonlarına gelince

PAS, Koch basiline bakteriyostatik olarak tesir eder ve üremesini durdurur. Basilin teneffüs filini bozarak dejonere ve telef olmasına sebebiyet verir. Buna mukabil streptomisinin riskleri bu ilâçta hemen hemen mevcut değildir. İlâca karşı allerjik reaksiyonlar görülmüş ise de nadirdir. Mikroorganizmada rezistans teşekkülüne gelince: bu hususa Clare Hall sanatoryomunun laboratuvarının çalışmalarını takip ettim. Bu çalışmaların sonucunda varılan kanaati şu cümle ile hulâsa edebilirim: PAS'a karşı da rezistans husule gelebilmekle beraber, basilin kazanabildiği rezistansın en yüksek hududu, ilâcın adı dozlarının kanda ve ensicede tevhit ettiği konsantrasyonun çok altında bulunan bir seviyededir. Binaenaleyh PAS'a karşı rezistans meselesi, bu günkü pratik klinikte nazarı itibara alınamaz. PAS tedavisinin enteresan olan diğer bir ciheti de bu ilâcın, streptomisine karşı rezistans teşekkülüne mâni olabilmesidir. Clare Hall ve Brompton hastahanelerinde ve Beşinci George sanatoryomunda takip edebildiğim PAS ve streptomisin tedavisine tâbi tutulan 43 hastada 120 gram streptomisin ve 1500 gram PAS tatbik edildikten sonra streptomisine rezistans  $\approx 10$  civarında idi. Halbuki sadece streptomisine tâbi tutulularda ise bu

doz sonunda %60 a yaklaşmıştı. Bu hâdiseyi izalı edebilmek için tüberküloz basılı ile streptomisin ve PAS'ın komyevi olarak nasıl birleştiklerini bilmek icap ediyor.

Fakat henüz bu birleşmenin formülü yazılmamıştır. Mamafih, yapılan bakteryolojik araştırmalarla elde edilen fikre göre: streptomisine - rezistan olan suşlara, PAS bîdayettenberi tesir ediyor, ve streptomisin tatbiki ile ortadan kalkan sansibl suşların boğ bıraktığı sahânn, rezistan suş tarafından kaplanmasına mâni oluyor. PAS tatbik olunan 10 had vak'ada ateşin ancak vasatı 20 gün içinde normal civarına düştüğünü tesbit ettik. Halbuki streptomisinde bu müddet bir hafta 10 gün civarında idi. Yukarıda hulâsatan arz edilen noktalar göz önünde bulunduruşunca PAS endikasyonlarını aşağıdaki şekilde hulâsa edebileceğimiz meydana çıkar.

1 — Streptomisin tatbik edilen bütün vak'alarda streptomisive karşı rezistansın teşekkülüne mâni olmak gayesiyle PAS da tatbik edilmelidir.

2 — Had vak'alar müsterek tedavi faslına girdiği için, PAS yalnız olarak, şifaya ermesi mümkün görülen, had olmamakla beraber sadece kür ve istirahat tedavisi ile de salâh ihtimali zayıf olan vak'alarda kullanılmaktadır.

3 — Müdahale tedavisi tatbik edilen bütün vak'alarda yardımcı olarak PAS kullanılmaktadır. Bu gibi vak'alarda PAS'ın şifayı ne nisbetle süratlendireceği hakkında maalesef henüz bir fikir veremeyeceğiz. Çünkü bu ilâcın tatbikine başlanalı henüz iki sene olduğuna ve müdahale tedavisinin sonucu hakkında hüküm verebilmekte daha uzun bir müşahede ve takibe muhtaç olduğuna göre, kat'î hüküm vermek için henüz کافی zaman geçmemiştir. Mamafih takip ettiğim 30 vak'anın bıraktığı intibaa göre, streptomisin ve PAS kombine tedavisine tâbi tutulan müdahale vak'alarındaki şifa processusunda, sadece müdahale ile tedavi edilen vak'lara nazaran % 50 nisbetinde bir sürat fazlalığı müşahede olunuyor.

Bromptonda tetkik ettiğim müşahede kartlarından çıkardığım rakamlara göre antibiyoetiklerden evvelki devirlerde müdahale edilemeyen vak'aların vasatı olarak % 37 sine kombine antibiyotik tedavisi sayesinde müdahale imkânı bulunmaktadır.

PAS, bağırsak ve sair aza tüberkülozları tedavisinde de muvaffakiyetler sağlamaktadır.

Domag tarafından ortaya atılan Conteben'ün tatbikini ancak George V. sanatoryomunda takip edebildim. Netice hakkında şimdilik bir şey söylemek doğru olmamakla beraber, bu sentetik bakteryostatikün tesiri PAS'ınkine benzemektedir. PAS'tan farkı biraz toksik olması, fakat diğer cihetten

İçiminin daha kolay dozunun çok daha düşük bulunmasıdır. Diğer ismi Thio - semi - carbazon olan bu ilaç, invitro ve in vivo kuvvetli bir bakteriyostatiktir. Bu ilacı kullanmakta olan muhtelif müelliflerin fikirlerine göre

Conteben, diğer tedavilere cevap vermeyen tüberküloz larenjitlerinin % 80 ine nispeten tesir etmiştir. Bağırsak ve mesane veremlerine de iyi geliyor. Fakat renal tüberküloza tesiri yok denecek derecede azdır. Früh infiltrat gibi eksüdatif akciğer tüberkülozları conteben tedavisinin tesiriyle produktif bir istikamete doğru seyrediyor, ve sikatrizasyonla neticeleniyorlar. Taze ve küçük kavitelerin aynı şifa vetirestiyle kapanabilmesine rağmen, mürmin kavernül şekle conteben müessir değildir. Sükûtu safhasında bulunan akciğer tüberkülozlarını bu safhaya sokarak cerrahi tedbirlerin tatbikine imkân bahşediyor. Milyer tüberküloz ve tüberküloz menenjitleri nispeten bir tesiri tesbit edilememiştir. Eritem nod ve plörevizde nispeten tesirleri görülmüştür. Fistülizan kenük tüberkülozuna da iyi geliyor. İştaha azalması, kusma, hastalık hissi, mide, bağırsak teşevvüğüleri, allerjik fenomenler, konjonktivit, purpura, azeranülositoz, hemolitik anemi, nefrit, hepatit nadiren de serebral ödem gibi tali reaksiyonlar görülmüştür. Fakat bunlar ekserya yüksek dozdan sonra olmaktadır.

Bazı ilaçlara ve albuminlere karşı bir allerji doğurabilir. Tüberküloz statik hassasından başka kolloid ve laktleri toksinlerini modifie eden bir hassas da müdahede edilmiştir.

Yukarıda arzedilen hususlar gör ömünde bulundurulunca cerrahi tedavinin çok zamanlar, kombine bir antibiyotik tedavisine muhtaç olduğu meydana çıkmaktadır. Binaenaleyh cerrahi tedavi ilerledikçe ve yeni yeni akciğer tüberkülozu şekillerine tatbik edildikçe, antibiyotik endikasyonları da o nisbette genişliyecektir. Diğer taraftan PAS'ın streptomisine rezistans teşekkülünü menetmesi de, streptomisin bir mahzurunu ortadan kaldırarak, bir vak'a karşısında streptomisin tatbik edilip edilmeyeceği muhâkeme edilirken streptomisin lehinde bir puan kaydedilmesine sebep olacaktır.

### III — AKCİĞER TÜBERKÜLOZUNDA MÜDAHALEKÂR TEDAVİ ENDİKASYONLARININ BU GÜNKÜ DURUMU

Malûm olduğu üzere kollapsoterapi:

- a) Klinik bakımdan: ateşli ve toksik olmayıp soğuk fakat progressif olan,
- b) Neseî rezistansın teşekkül ettiği anatomik lezyonun karakteri ile tahmin olunabilen,

- c) Lokalizasyon bakımından: unilateral olan, veya bilateral olmakla beraber mukabil taraftaki lezyonun stasyoner veya kontrol altında olduğu.
- d) Teşrihi bakımından kaviteli, kazeöz veya fibro - kazeöz vak'alarda tatbik edilebilir.

Lezyonun eskilik itibariyle arzettiği muhtelif şekiller, tatbik olunacak kollapsoterapinin uevini değiştirir. Bununla beraber lezyon eskidikçe taminkâr bir kollaps ihtimali azalır.

Kollapsoterapinin kontr - endikasyonlarını, hastalığın şekli, hastanın umumî ahvali, akciğer dışı tüberküloz ve yaş bakımından kısaca hulâsa edelim:

A — Hastalığın şekli bakımından: Yüksek ateşli tokaik şekiller, eksudatif akciğer tüberkülozları, tüberküloza gibi kazeifie olmıyan sert lezyonlarla müterafik şekiller.

B — Umumî bakımdan:

1 — Teneffüs yetersizliği. Klinik müşahede ve vital kapasitenin tayini ile farkına varılabilen teneffüs yetersizliği bahsinde şu noktaları belirtmek isterim:

a) Her iki rişün mecmu hacmini yarısı kadar bir saha, teneffüs yetersizliği olmadan kollabe edilebilir. Ancak, ciğerin kollabe olmıyan diğer bir sahasında başka bir lezyon bulunmaması icap eder. Kollaps bir taraflı veya iki taraflı olabilir.

b) Emfizem, astm, akciğer fibrozisi, müzmin bronşit ve diğer riş hastalıkları, kollapsoterapiden sonra teneffüs yetersizliğinin meydana gelme ihtimallerini arttırmıyorlar.

2 — Organizmanın her hangi bir yerinde gayri kabili şifa bir diğer hastalığın mevcudiyeti.

3 — Kalb yetersizliği. Yetersizlikle müterafik olmıyan kalb hastalıklarında, ihtiyatlı olmak şartı ile kollapsoterapi yapılabilir.

Yetersizlikle müterafik olan kalb hastalıkları ve habis hipertansiyon, kontr - endikasyondur.

4 — Böbrek yetersizliği: Bir kontr - endikasyon olduğundan pnömotorax dahi olsa her hangi bir kollaps tedavisinin tatbikinden önce böbrek fonksiyon testlerinin yapılması iyi bir tedbirdir.

**C — Müşterek olarak bulunan akciğer dışı ve trakeo - bronşial tüberküloz bakımından:**

- 1 — Larynx tüberkülozu: İlerlemiş, ülserasyon safhasında bulunan bir tüberküloz larenjit kontr - endikasyon olmakla ve ilk önce bunun tedavisi icap etmekle beraber, küçük lezyonlar kollapsoterapinin tatbikine mâni teşkil etmiyor. Her halde basıl itrahının kollapsoterapiden sonra azalması ve kesilmesi haçerenin mükerrer süperinfeksiyonlarını ortadan kaldırarak, taze vak'alarda müsait tesir ediyor.
- 2 — Trakeo - bronşial tüberküloz: Büyük bronşların birisini, ülserasyon veya stenozla müterafik tüberküloz daha önceden daraltmışsa, kollapsoterapiden sonra bu bronş tamamıyla tıkanacak ve neticesiyle beslediği lob veya lobül atelektaziye duçar olacaktır.

Atelektatik rie nescinin, kendi içindeki infekte ve hasta bronş cidarlarını çekmesiyle de bronşektazi husul bulacak ve hastanın hayatı boyunca bir enfeksiyon mihrağı meydana gelmiş olacaktır. Bu hal kollapsoterapinin muvaffakiyetsizliklerinin ve ihtilâtlarının bu yük bir kısmının sebebini teşkil etmektedir. Bu hale meydana vermemek için Brompton ve Clare Hall'de rutin olarak tatbik edildiğini müşahade ettiğim şu usulü kısaca arzedeceğim.

Trakeo - bronşial lezyon safha bakımından şu şekilde taksim olunmaktadır: a) Eritem, b) Ödem, c) Ülserasyon, d) Stenoz.

Kollapsoterapi yapılmadan önce hasta bronkoskopik muayeneye tâbi tutulur. Bronşlar salim bulunduğu ve yahut sadece konjesyon tesbit edildiği takdirde kollapsoterapi tatbik edilir. Fakat şayet ödem ve yahut ülserasyon mevcut ise evvelâ bu lezyon antibiotikler ile tedavi edilir. Bilâhare kollapsoterapi yapılır. Stenoz görülürse, pnömotorax veya extra plöral pnömotorax gibi muvakkat kollapsoterapiler mahzurludur. Bu takdirde plâstik gibi dâimi kollapsoterapi şayanı tercih olmakla beraber, müteakip atelektazinin, plâstik ihtilât ve mortâlite nisbetini artırdığı da göz önünde bulundurulursa, vüs'at ve teşrih itibariyle durum müsait ise, rezeksiyonu tercih etmek yerinde olur.

- 3 — Enterokolit: İlerlemiş vak'alar kontr - endikasyon teşkil ederler. Taze vak'alarda ise kollapsoterapi müsait tesir ediyor.
- 4 — Diğer organ tüberkülozlarına selince: yine aynı prensiple, yani taze ve mahdut lezyonları değil de, ilerlemiş veya yaygın lezyonları kontr - endikasyon telâkki etmek prensipi ile hareket etmek yerinde olsa gerektir.

D — Yaş mesotesi: İleri yaşlarda, bizim memleket için 50 yaşından sonra, kollapsoterapinin neticeleri pek parlak olmuyor. Sebahi salim ric kı sınırlarında, kollapsoterapiden sonra, ileriyen fibröz vettredir. 1945-1950 arasında takip ettiğim kollapsoterapili hastalardan en küçüğü 14 yaşında idi. Bu yaşda küçüklerde kâhil tipi tüberküloza tesadüf etniek nadirdir. Büyük çocuklarda pnömotorax ihtiyatla ve mahzursuzca tatbik edilmekle beraber, henüz tekâmül safhasında bulunan bir çocukta plâstik veya rezeksion gibi ağır bir ameliyenti sebep olduğu deforvasiyonun ileride bir çok ihtilâtları nıtaç etebileceği düşünülerek, extra plöraldan daha ileriyeye gidilmemesine taratlarız.

E — Diyabet ve gebeliği bir çok müellifler kontr-emlikasyon telakki etmemektedirler.

Kollapsoterapinin müsait tesir sebepleri hakkındaki telakkileri kısa bir bulasasını takdim edegim.

Yazımızın baş kısmında da arz edildiği veçhile plevra içi menfi tazyikin dışarıya doğru çekici kuvvetinin ortadan kalkması ile elastik ric nesinin merkezde doğru büzücü kuvvetinin tesiri altında kalan akciğer büzülüyor, içinde tezdüel havanın bir kısmı kalmakla beraber hareket etmez oluyor. Yani kollapsa tressüs ediyor. Tazyiksiz pnömotorax ile torakoplastide vaziyette böyle olmasına rağmen, extrapleural pnömotorax ta, plonhajlar da ve kompressif pnömotoraxlarda eğerin elastiki büzücü kuvvetine bir de kompresion ilâve edilmiştir. Fakat yine tazyik edilen alveoller içinde, rezidüel havanın bir kısmı mevcuttur. Çünkü her iki halde de teşekkül eden kollapsa salim bronşları tıkaşacak derecede değildir. Bu selepten imtisas edilen alveol havası yerine tesiricü hava gelmektedir. Halbuki hacimni bir derece küçülmesi, içinde ifrazat mevcut olan ve ekseriya kaviteye yakın kısmında stenoz ve ülserasyon bulunan kavern drenaj bronşunu, tıkaşmağa kâfi gelir. Neticede ciraftaki ric nesici tarafından imtisas edilen kavern içindeki hava yerine, drenaj bronşundan hava giremez, neticesile kavite küçülür ve imtisas hitamında kavitenin cidarları birbirine yapışır. Yani kavite atelektaziye dıçar olur. İdeal bir kollapsoterapide ric nesici kollapsa, kaviteler ise atelektaziye dıçar olmalıdırlar. Havasız kalan kavite içerisindeki mecburi aerob olan verem basilleri oksijensiz kalarak dejenere olurlar üreyemez ve ölürler. Diğer taraftan cidarları birbirine yapışmış olan kavitenin içi fibröz elyalla adetâ örülür ve kalsifiye olur. Aynı zamanda kollapsa, leuf deveranını da azaltarak tokseninin azalmasına ve yayılma tehlikesinin kaybolmasına sebep olur, ve hasta nesicini isti rahatını temin eder.

IV — SUN'İ PNÖMOTORAX VE TAMAMLAYICISI OLAN BRİDEKTOMİ  
İLE İRRİTATİF OLEOTORAX'A DAİR; LİKİT İHTİLÂTINDA  
HAREKET TARZINA VE TÜBERKÜLÖ EMPYEME  
TEDAVİSİNİN ESASLARINA AİT DÜŞÜNCELERİMİZ;  
HYPERTENSİF PNÖMOTORAX MESELESİ

Sun'î pnömotorax için ideal tip, tek taraflı üst veya orta zonda, yaygın olmayan, malidut, kazeöz veya taze fibre kazeöz, tercihan kaviteli lezyonlardır. Şimdi bu endikasyonu genişletip genişletemeyeceğimizi müzalele edelim.

Davidson ve diğer Amerikalı müelliflerce kavite mevcudiyeti muhakkak şart telâkki edilmemesine rağmen, kazeifikasyonu başlangıç safhasında bulunan ve henüz kavite tesekkül etmemiş akciğer tüberkülozunun, bilhassa antibiotikler yardımı ile produktifleşmeğe meylederek voyahui ta rezorbsiyona uğrayarak 4-5 ayda sıfaya kavuşması ihtimali mevcut iken, asgari üç sene sürmesi lâzımgelen ve bazı ihtilâtları olan bir tedavi tarzını ihtihap etmek kanaatinizce doğru olmasa gerektir. Daha ileri safhalara gelince; yukarıda arzettiğimiz tipin daha ileri safhası, eski fibrokazeöz şekildir ki bu şekil ekseriya iltisaklarla müterâfik ve yaygın olarak karşımıza çıkar. Bu gibi şekillerde pnömotoraxı denedikten sonra, iltisaklar ve sair mahzurlar dolayısıyla ilderde tatminkâr olmayan bir kollaps elde edileceğinin tahmin olunmasına rağmen, tahakkuku şüpheli bir ümit ile pnömoya devam etmek, bilhassa diğer tedavi imkânlarını da malik bulunduğuyorsa, bir çok ihtilâtlara yol açabileceğinden, hatalıdır.

Kısaca pnömotorax tarihçesini ve pnömotoraxın bu günkü tıbbik tarzını gözden geçirelim.

Fortanini, pnömotorax tıbbik ettiği zamanlar, akciğeri sıkırtmak için yüksek tazyik kullanmıştı. Sonraları, bunun bir çok mahzurları görüldü. Diğer taraftan kollapsın tazyiksiz pnömo ile de temin edilebileceği anlaşıldı. Nihayet Jacobous icad ettiği şistle bridleri kesmeğe muvaffak olunca, bridlerin çekmesine karşı kollapsın temini için müracaat edilen yüksek tazyikli pnömotorax ta yavaş yavaş terkedildi. Bugün için ideal pnömotorax tedavisinde kabul edilen usul şu olmuştur: Seçilen vak'aya pnömo tıbbik edilir, ilk iki ay zarfında kollapsın ne dereceye kadar meydana geldiği, brid olup olmadığı kontrol edilir. Şayet brid varsa, organize olmadan keşilir, ve nicatı tazyikle pnömoya devam edilerek, ideal kollapsa temin edilir. Eger bridleri kesmek kabul olmazsa, veya malûm sebeplerden dolayı tehlikeli görülürse pnömo terk edilir ve diğer bir kollaps tedavisine tevessül edilir.



Pnömonun en çok rastlanın ve ciddi bir tehlike arz etmemesine rağmen pek uzun süren, üzüntülü, mevcut olduğu müddetçe yapışma ve cerrahileme gibi tedaviye devamı imkânsız kılan hâllere yol açabilen bir ihtilâti mayi teşekkülüdür. Memleketimizde bu ihtilâta çok tesaduf ediliyor. Mesciâ hastanemizde, başlangıçtan sonuna kadar takip edilen hastalarda mayi ihtilâl nispeti  $\frac{7}{58}$  dir. Diğer tedavi müesseselerinde de bir hasta hastan sona kadar takip edildiği takdirde, bu ihtilâtin aynı rakam civarında olduğu görülüyor. Halbuki Brompton hastanesinde, tedavi ve hikâyelerini takip edebildiğim 59 hastada ihtilâl nisbetinin  $\frac{1}{20}$  olduğunu gördüm. Bu farkın sebebini tetkik ederek şu kanaate vardık ki, İngilterede pnömotorax endikasyonu daha az konmakta, ve, eski ihtilâl yapması daha ziyade muhtemel vak'alarda pnömo denence bile ümitbahş olmadığı takdirde derhal terk edilerek başka tedavi şekillerine geçilmektedir. Halbuki memleketimizde başka tedavi şekillerine geçiş imkânının azlığı, tam mânasile tatminkâr olmayan pnömoya da devam fikrini takviye ettiğinden, tabiatıyla bu durumu, ihtilâli nisbetinin yüksek olmasına sebebiyet vermektedir. Diğer taraftan, mayi teşekkülü meselesi henüz halledilmiş değildir. Likid teşekkülünün sebeplerini burada mufassalañ münakaşa etmiyeceğimi. Çünkü bu hususta klâsik bilgilerle ilâve edecek bir müşahade ve düşüncemiz yoktur. Ancak, şu noktayı tebarüz ettirmek isterim ki, likid ihtilâti, yüksek tazyike çıkılınca daha fazla husule geliyor. O halde, yüksek tazyik, likid ihtilâtinın sebeplerinden biri olarak kabul edebiliriz. Mayinin teşekkül ederken, meydana getirdiği 1-2 haftalık yüksek ateş, ağrılar, iştahsızlık, kilo kaybı, halsizlik gibi mahzurlarına ehemmiyet vermesek de, hi teşekkül ettikten sonra daima cerrahileme tehlikesinin mevcudiyeti, zâil olurken plevra yapraklarının birbirine yapışmasına sebep olarak pnömo kavitesini ortadan kaldırması ve binnetice pnömo tedavisini yarıda bırakması, muhakkak ki nazarı itibara alınması gereken noktalardır. Bunun için bu hususta hastalarımızda tatbik ettiğimiz hareket tarzını ve düşüncelerimizi belirtmek istiyorum. Likid teşekkül, devam ve rezorbsion processüslerini ilk önce ele alalım: Likid teşekkülünde mekanik tahriğin ve uygun olmayan vakalara pnömotorax tatbikinin rolü mühim olmakla beraber, plevranın nesci allerjisi ve lezyonun satha yakını olması da çok önemlidir. Pnömotorax ihtilâti olarak Likid teşekkül etmiş 220 hastamızda müşahade ettiğimiz durum ve İskandinavyalı araştırmacılar tarafından mayi ihtilâtinada yapılan plöroskopik tetkikler şu fikri kuvvetlendiriyor: Plevranın nesci hassasiyeti yüksek olduğu müddetçe, plevra sathında bazı küçük tüberküller ve plevra ceufinde mayi teşekkül ediyor, ve ziyadeleşiyor. Bazen bu müddet uzun sürüyor, mayi zirveye kadar yükseliyor. Bazen kısa sürüyor, mayi bir kaç santim yükseldikten sonra teşekkül et-

mez oluyor. Keza teşekkülün süratı de hassasiyetle mütenasip oluyor. Nihayet hassasiyet azalıyor, mayi teşekkülü duruyor. Bu durum her hasta da farklı bir müddet devam ettikten sonra, plevra safhındaki tüberküller şifa bulmaya ve mayi rezorbe olmaya başlıyor, ve zamanla rezorbsion tamamlanıyor. O halde pnömotorax likidü ilikidü ömrünü üç safhaya ayırabiliriz: a) teşekkül safhası, b) tevakkuf safhası, c) rezorbsion safhası.

Şayet henüz teşekkül safhasında bulunan bir likidi, pnömotorax kavitesini daima kuru ve temiz tutmak kayesi ile mütemediyen boşaltacak olursak, kanaatımızca, bir işare temin etmemiş oluruz. Çünkü, boşaltılana mukabil tekrar likid teşekkül eder. Hatta, boşaltılmadığı takdirde daha az teşekkül edecek iken, boşaltma talimatının inzımanı ile belki daha fazla teşekkül eder, ve bu durum hastayı oldukça yorar. Tevakkuf safhasında ise toplanmış bulunan mayi mediasten üzerine tazyik yaparak, malûm arıza ve teşevvüslere sebebiyet veriyorsa, kısmi boşaltmak endikasyonu mevcuttur. Şayet böyle bir hal yoksa, pnömotorax yerini kısmen veya tamamen, hidrotoraxa bırakmış olur. Hidrotorax ise pnömotoraxtan, hem her iki insuflasion arasındaki müddet zarfında değişmeyen sabit bir kollaps husule getirdiği, ve hem de ric içinde cereyan etmekte olan fibrozis processusunu kamçılattığı için şifanın daha süratle husule gelmesini temin eder. Şayet hidrotorax kısmi ise, yani plevra boşluğuna içerisinde hem mayi ve hem hava varsa, bu takdirde, rezorbe olan mayi veya havanın hacmine müsavi miktar havayı plevra boşluğuna insuffle etmek yerinde olur. Şayet hidrotorax tam ise ve tazyik teşevvüsları yapmıyorsa, muayyen faslalarla, rezorbsion safhasının başlayıp başlamadığını kontrol etmek şartıyla, boşaltmaya lüzum olmadığı kanaatindeyiz. Kontrolü radyoskopik ve klinik olarak yapıyoruz. Eğer, skopide opasitenin azalması ve klinik muayenede teneffüs seslerinin derinliğinin zamanla tenakuz ettiği tesbit edilirse, mayinin, tamamen rezorbe olup ta iki plevra yaprağının fibrin ağı ile birbirlerine yapışarak pnömo kavitesinin ortadan kalkmasına mani olmak için, derhal bir miktar mayi alıp yerine + 10 a kadar yükselen bir tazyikle hava vermek münasiptir. Böylece zamanında yapılmış kısmi bir boşaltmadan sonra, likidü tekrar teşekkül etmediğini 23 hastamızda müşahede ettik. Bu gibi hastalarda, muayyen faslalarla, ihtiyac nisbetinde hava vererek pnömotorax tedavisine devam ediyoruz.

Şimdi, likidü rezorbsion safhasında bulunduğu vak'alarda plevra boşluğundaki hava tazyikinin derecesini inceleyelim. İster başlangıçtanberi hidro-pnömotorax şeklinde bulunsun, isterse tevakkuf safhasında tam hidrotorax şeklinde olup rezorbsion başlangıcında hidro-pnömotorax şekline sokulmuş olsun, karşısında bulunduğumuz rezorbsion safhasına girmiş

olan hidro-pnömotoraxa yapılan insellasyonlarda müsbet tazyikle çıkılmasının lüzumlu olduğu fikrindeyim; çünkü, aksi takdirde, yani menfi tazyik muhafaza edilirse, her iki plevra yaprağı, likidin dibinde teşekkül eden fibrin kütlesi ile birbirine yapışarak ve likidü tedricen yukarı doğru itecektir. Çünkü, plevra yaprakları, afeza, yavaş yavaş aşağıdan yukarıya doğru fibrin iptiği ile birbirine dikilmektedirler. Bu dikilmeye mâni olacak bir kuvvet lâzımdır. Bunu da müsbet tazyikli pnömotorax icmâ edebilir. Şayet bu çareye tevessül edilmezse ekseriya plevra yaprakları birbiriyile yapışıyorlar, ve pnömotorax ceyfi oblitere oluyor. Neticesi ile pnömo tedavisine devam imkânsızlaşıyor. Diğer taraftan rezorbsion safhasında bulunan bir likide müsbet tazyikle biraz pression icra edilirse rezorbsion daha süratle vuku bulur. Rezorbsion bitana erikten sonra kalınlaşmış, birbirine temas ettiği takdirde yapıştırağa mütemayil iki plevra yaprağının itisakına mâni olmak için pnömotoraxı yine yüksek tazyikle idame etmek mecburiyeti vardır. Aksi takdirde, ceyfi oblitere olabilir. Diğer taraftan likid teşekkül ve rezorbsionu ile kalınlaşmış bir plevranın ihata ettiği plevra ceyfinden mutedil yüksek tazyikliğin, hakir ve ince plevradaki mahzurları yoktur. Mediasten iuhrafı plevra kabu oküğundan dolayı vuku bulmaz. Plevra hassasiyetini kaybettiğinden likid de tekrar teşekkül etmez.

Yukarıda arzolunan hallerle menfi tazyikle ileri derecede bağlı kalınarak plevra ceyfinin oblitere olmasına meydan verilmiş 4 hastaya Bronpionun out-patientleri arasında tesadüf etmişim. Onlar bu gibi hallerde pnömoyu terkedip plastik yapıyorlar. Fakat, zamanca, mutedil bir yüksek tazyikle yani kompressif pnömotoraxla yapışmayı menetmek daha makul olsa gerektir.

Bu şekilde muhafaza edilen boşluğun, kendisini ihata eden plevranın kalın olmasından dolayı, pnömo tamamıyla terk edildiğinde kapanamayacağı ve bir ölü saha (dead space) olarak kalacağını, eğerin genişleyip tekrar çalışmasına mâni olacağını ileri süremler çoktur. Fakat biz bu gibi vakalarımızın hepsinde pnömonun terkinden sonra plevra yapraklarının yapışmasıyla boşluğun kapandığını ve eğerin genişlediğini tesbit ettik.

Böylece kompressif pnömotorax meselesine temas ettikten sonra, likidin cerahatlenme prosesüsünü gözden geçirelim. Likid teşekkül ettikten sonra infekte olup olmamasını kontrol altına almak maalesef elinizde değildir. İnfeksiondan maksadını endogen olanıdır. Şayet likidde mixt bir infeksiyon varsa pensillün tedavisiyle buna pür tüberkülo empyeme şekline sokmak icap eder. Saf B. K. infeksiyonu karşısında fikirler mütebellir. Young ve diğer bazı fitizyologlar aspirasion ve antibiotik tedavisi ile cerahatın bertaraf edilerek kavitenin oblitere edilmesini, Price Thomas ve

Holmes Sellors gibi göğüs cerrahları ise dahili tedavi ile fazla vakit zıyan etmiyerek drenaj, scleride anelizesi, Roberts anelizesi, decortication veya torakoplasti ile kavitenin süratle oblitere edilerek, hastanın müzmin empyeme faciasından kurtarılmasını tavsiye ediyorlar. Young'ın kliniğinde çalıştığım müddet zarfında ilk zamanlarda günde 1 ar. soursuları iki günde 1 gr. daha soursuları da üç günde 1 gr. ceman 70 gr. intraplöral streptomisin ve haftada iki defa da 2 ger gr. yine intra plöral PAS (umumi streptomisin tedavisi ile müsterek olarak) tatbik edilerek ve her intra plöral zerikle de bir miktar cerahat boşaltılarak tedavi edilmiş ve şifaya kavuşmuş 3 empyeme vak'ası gövüldüm. Young'ın kanaatına göre, empyemelerde streptomisin intra plöral yoluna ve, cerahattaki proteolitik enzimlerin tahripkâr tesirleri göz önünde bulundurulurak, müessir konsantrasyonu husule getirecek dozun 20-30 misli yani 1 gr. verilmesi lazımdır. Yalnız bu tedavi tarzının, pnömo tedavisini terk edip, ciğerdeki lezyon için ileride cerahi bir tedbire baş vurmak ihtimamını ortaya çıkarması gibi bir mahzur vardır.

İzmir'e avdetimde 4 hastada aynı müddet tatbik edilerek iyi sonuçlar alındı. Bu hastaların ikisinde pyo-pnömotorax mevcut idi. Bunlarda sadece cerahati tedricen boşalttık ve yukarıya yazılı dozlarla antibiotiklerini plevra içine sevkettik. Havayı boşaltarak cevfi oblitere etmeğe teşebbüs etmedik. Bir buçuk aylık müşahede müddetince cerahatin tekrar teşekkül etmesini gördük. Her ikisinde de hastanıza B. K. müsbetti diğer iki vak'a pnömotoraxsız bir empyeme idi. Cerahatta B. K. müsbetti. Burada tedricen boşaltmalar ve antibiotik zerikleri ile cevfi oblitere edilerek empyeme şifa ile neticelendi. Amerikada Myers empyeme cevflerini, Tetradeclazokloramid ile yıkayarak, muvaffak olunamadığı takdirde oteotorax vasıtasıyla tedavi ediyor. Ciğerin genişlemesini temin ederek pnömo kavitesini oblitere etmiyor. Plevra tüberkülozu iyileştikten sonra pnömo tedavisine devam ediyor.

Şimdiye kadar empyeme tabii hastalara tatbik ettiğimiz ve diğer memleket kliniklerinde de tatbikini müşahede ettiğimiz tedavi usullerinin mukayese ve mütalâası şu fikri doğuruyor: Tüberkülo empyeme plevranın tüberkülozu olduğuna göre, her bakımdan, diğer tüberkülo processusları gibi mütalâa edilmelidir. Burada vuku bulan hâdiseleri sıralayalım:

- 1 — Plevrada spesifik fibrinli focusların teşekkülü ve neticesiyle eksudanın meydana gelmesi.
- 2 — Focusların kazeifik olması ve eksudanın pürülan bir vazıf alması. bu iki safhaya birden teşekkül safhası ismini verebiliriz.

3 Focuslerin fibrozisle tenedülüp etmesi ve cerrahatin rezorbsiyonu, bu da rezorbsiyon safhasıdır.

Karşılaştığımız empyeme tb. bu üç safhadan birisinde bulunabilir. Teşekkül safhasında bulunan bir empyemin yukarıda arzedilmiş olan Young usulü ile tedavisi çok iyi neticeler vermektedir. Burada yüksek doz intrapleoral antibiotik zerkları ve mütemadi aspirasyon, ciğerin genişliyerek ceyfi kapatmasını ve lezyonun şifasını temin etmektedir. Şayet empyeme pnömo ihtilâti ise ve bu safhada bulunuyorsa, ceyfin oblitere olması için, hava da plevra boşluğundan tedricen çıkarılmalıdır. Çünkü teşekkül safhasında bulunan bir empyeme tb., akıbet ve ihtilâtları itibarıyla, akciğer tüberkülozundan daha vahim ve tedavisi daha müşkül bir hastalık telâkki edilmektedir. Bu sebepten akciğer tüberkülozunu tedavi bahasına, teşekkül safhasındaki bir empyemin akıbet ve ihtilâtlarını göze almak fazla cesurane bir hareket olacaktır. Plevra kavitesini oblitere ederek empyemi iyileştirdikten sonra akciğer tüberkülozunu diğer usullerde tedavi edebiliriz.

Şayet karşılaştığımız empyeme rezorbsiyon safhasında bulunuyorsa; malumdur ki, rezorbsiyon, plevradaki tüberküloz mihrakların fibrozis ve şifaya meylettigine delildir. Binaenaleyh rezorbsiyon safhasındaki empyeme diğerlerinden farklı telâkki edilmelidir. Akıbet bakımından da daha selimdir. Bu safhadaki empyeme vakalarında, pnömo torax mevcut ise, cerrahati tedricen boşaltarak ve icabederse yerine az miktarda hava vererek ve intrapleoral antibiotik tedavisini de tatbik ederek tekrar kuru bir pnömo kavitesi elde edebiliriz. Yani plevra ceyfini oblitere etmeğe lüzum yoktur. Teşekkül safhası, cerrahatin artmaya, rezorbsiyon safhası ise, azalmaya temayülü ile karakterizedir.

Empyemin diğer tedavi şekilleri ve ameliyat endikasyonları bahsi, klasik bilgilere ilâve edecek bir nokta olmadığı için, konu haricinde bırakılmıştır.

Pnömo tedavisi münasebeti ile, irritatif pleotoraxdan da kısaca bahsetmek isterim. 1947 yılında Kopenhag Öresund verem hastanesinde çalıştığım esnada, klinik şefi Törning bu metodu kullanıyordu. Grafide tatminkâr bir kollaps manzarası görülmesine, bronkoskopide bronkial tüberküloz tesbit edilmemesine, ve mukabil rienin salim bulunmasına rağmen basit itrahın devam ettiği vakalarda, kaverindeki fibrozisin memnuniyet bahş bir derecede olmadığı düşüncesiyle, bu vetireyi tenbih etmek için, tahriş yoluyla pnömo kavitesinde likid husule getirmek maksadıyla, plevra ceyfine, içinde %1 gomenol bulunan ve kabili imtisas bir yağ olan zeytin ya-

ğundan 10-20 cc. zerk ederlerdi. Ve hakikaten, zerktan sonra likid husule gelir ve basil de kesilirdi. Ancak likidin ihtilâtları da göz önünde bulundurulursa, bu işe karar verebilmenin biraz güç olduğunu zannediyorum.

Bridektomi meselesinde sadece şu noktayı nazarı itibare almak istiyorum: Basilin her türlü bakteriolojik araştırmalara rağmen gözükmediği, kavitenin grafide hiç bir gölge vermiyecek derecede gaip olduğu, ve fibrozisin mükemmel cereyan ettiği vakalarda, şifa processüsüne mâni olmadığı tesbit edilen bir brid kesilmeli midir, kesilmemeli midir? 10 yıl müddetle bridektomi yaptığı vakaları takibeden Törning şu kanaata varmıştı: 10 yıl içinde, yukarıda kaydettiğim şekildeki vakaların, brid kesilmediği takdirde, %30 unda nüks tesadüf ediliyor. Halbuki kesilen vakaların ancak % 14 ünde tüberküloz nüksüne tesadüf edilmiştir. Binaenaleyh zararsız gibi görünen bridler nüks ihtimalini %50 nispetinde artırırlar, demektir. Bu sebepten Törning, her nevi bridin kesilmesine taraftardı. Fakat, bu hususta karar verilmeden önce, şu noktanın nazarı itibare alınmasının lâzımgeldiği kanaatindeyim: bridektominin %10 a varan perforasion, fistül teşekkülü, likid teşekkülü, empyeme ve sair ihtilâtları... Bu ihtilâtlar ve nüks üzerinde âmîl olan diğer sebepler de göz önünde bulundurulursa, bu sibi bridlerin kesilmemesinin daha doğru olduğu kanaati taşıyabilir. Fakat henüz bu mesele, şahsî bir cesaret ve kanaat meselesi halindedir.

## V — PNÖMO - PERİTON

Pnömotorax endikasyonlarını şu noktalarda toplayabiliriz:

1 — Pnömotorax yerine veya ona yardımcı olarak:

- a) Endikasyon mevcudiyetine rağmen, pnömotorax'ın iltisaklardan dolayı, diğer kollapsoterapi ameliyelerinin ve hastalığın ateşli bir seyir takip etmesinden dolayı tatbik edilmediği vak'alar.
- b) Pnömotorax'a yardımcı olarak: likid ihtilât nisbetini azaltmak için, insuflasyon adetlerini azaltmak için, kesilemeyen bridlerin gevşemesini tenin için.

2 — Diğer müdahalelerin tesirsiz kaldığı bazal lezyonlar.

3 — Menşei lokalize edilemeyen hemoptiziler.

4 — Bazal bronşektazi ve ric apsesi.

5 — Empyeme ceyfinin obliterasyonuna yardım etmek maksadıyla.

Kontr emlikasyonları arasında, yukarıda zikredilenlerin haricindeki vak'alarla ileride torakoplasti ameliyesi yapılacak olan vak'aları (Post-operatif medyastenün paradoxal hareketinin tesekkülünü kolaylaştırılmamak gayesiyle) karın hernilerini, vaktiyle geçirilmiş peritonitten mütevellit karın içi iltisaklarıyla müterafik vak'aları zikredebiliriz.

Teknik: Hasta ameliyeden önce liminal veya diğer bir müsekkim ile sakinleştirilir. Arka üstü yatar. başının altına sadece ince bir yastık konur. Karın nedbe ve herni bakımından muayene edilir. Ponsiyon yeri sol tarafta 9 cu kosta kıkırdagının 3 cm. altıdır. Yahut başka bir deyimle, göbek ile sol kosta kenarının ortasını birleştiren hattın ortasıdır. Burası icap ederse ayuştırulur. İğne olarak kendisinde uzun mandreni bulunan saugman'ın reinsüflasyon iğnelerini kullanıyorum. İstanbul'da Dr. İhsan Rifat Sabar, Maurer'in yaylı iğnesini kullanıyor. Her ikisinde de esas bir olmakla beraber, iğne ucunun nerede bulunduğuna kontrol. Maurer tipi iğnede otomatiktir. Saugman tipinde ise, elin uzun mandreni yoklaması ilerdir. İğne eğri tutularak cildi altına girilir. Souta dikleştirilir. Biraz ilerledikten sonra birinci fascianın mukavemetini hissederiz. Bunu delince bir boşluğa gireriz, ki bu ekseriya iki fascia arasındaki nesiî şahmidir. Bu esnada mandreni biraz ileriye iteriz. İğnenin ucu yağlı nesiete ise mandren yine geriye gelir. Daha emîn olmak için bu durumda 10 - 20 cc. hava veririz. Şayet yağlı nesiete isek manometre tazyiki süratle yükseğe çıkar ve alçalmaz. Nesiî şahmide bulunduğumuza böylelikle kanaat getirdikten sonra diğer fasciayı da deler ve periton boşluğuna gireriz. Bu takdirde mandreni biraz ittiğimiz zaman geri gelmeyecektir, ve, inufla edilen 10 - 15 cc. hava manometrede tedricen alçalan bir tazyik yüksekliği meydana getirecektir. Bu manüplasyon esnasında bir ihtimal de bağırsağı delerek içeri girmiş olmaktır. Bu takdirde yine itilen mandren geri gelmez. Fakat 10 - 20 cc. hava verdikten sonra manometrenin süratle sifira düştüğünü görürüz. Bu takdirde iğneyi biraz geri çekmek icap etmektedir. Bağırsaklar ve omentum yağlı ve mobil olduklarından kolay kolay delinmezler. Mamafih delinse dahi peritonite sebep olmuyor. Bilhassa hasta streptomisin tedavisi altında iken... Bu hususta şahit olduğum bir vak'ayı zikredeceğim: Londra'nun bir hastahanesinde, bir müptedî, cildi de amuden delmek lutasını yaptı. Tabiatıyla cildi delmek için sarfettiği eforu anl olarak frenliyemedi ve fasciaları da bir anda deldi. İğneyi çıkardığı zaman ucunda gahta parçaları gördük. Fakat hastaya hiçbir şey olmadı. Puömoperitonda ilk insüflasyonunda 300 cc., 48 saat sonra ikincisinde 500 cc., ve yine 48 saat sonra üçüncüsünde 800 cc. hava verilir. Bundan sonra ekseriya haftada bir 800 cc. lik ve bilâhare 15 günde bir 800 cc. lik insüflasyonlara devam edilir. Mamafih insüflasyonların miktarı ve fasılası, hastanın reaksiyonuna, di-

yagramın yükselme derecesine, havanın absorpsiyonuna göre idare edilir. Absorpsiyon göğüs boşluğundakinden daha süratlidir. Çünkü periton daha geniştir. Diafragmanın altında menfi tazyik olduğu için hava burada daha fazla toplanır. Bu hâdiseyi kolaylaştırmak için hasta yarı oturur durumda bulunmalıdır. İlk insuflasyondan sonra 24 saat istirahat etmelidir. Mükerrer insuflasyonlarda kapamışlar + 14 den yukarıya çıkmamalıdır. Periton boşluğunda osillationlar ters olarak görülür. Aynı şekilde yüksek zefirle alçaktır.

Periton içindeki müsbet tazyik bilhassa ilk insuflasyonlarda bir kaç saat zarfında sıfıra düşer. onun için, mükerrer girişte sıfır tazyikli bir boşluğa gireriz. Hastanın, bilhassa kadın ise, korse takması iyi bir tedbirdir. Hastalar ekseriya, ilk insuflasyonlardan sonra karın şişliği ve omuz ağrısından şikâyet ediyorlar. Insuflasyon esnasında hastanın omuz ağrısı hissetmesi, havanın periton boşluğunda yayılmakta olduğuna delildir. Pnö-moperitona tahammülsüzlük, karın ağrısı, bulantı, kusmadan ibaret olup nadirdir. Eğer bu arızalar taannüt ederlerse abdominal iltisakların mevcud olduğu düşünülerek pnömoperiton terk edilmelidir. Insuflasyonlar arasında fasılayı uzatarak diafragmanın alçalmasına sebep olunmamalıdır. Fakat diğer taraftan karında fazla gerilmesine meydan verilmemelidir. Diafragm altı iltisaklar ekseriya şiddetli ağrılara sebep olur. İlk uçay zarfında memnuniyet bahş bir netice elde edilmediği takdirde pnömoperitona devam edilmemelidir. Ekseriya kaide lezyonlarında, iltisaklar diafragmın yükselmesine mani olurlar. Riedeki fibrozis ise yükselmeği kolaylaştırır. Başlangıçta yemekler az ve sık yenmelidir. Kadınlarda menses esnasında insuflasyon yapılmamalıdır.

Tesir derecesi ve neticeler: Plevra iltisaklı olmadığı ve karın adaları kuvvetli olduğu zaman rie, esas hacminin  $\approx 60$  l kadar kollabe edilebilir. Vak'aların  $\approx 56$  sında balgam menfileşir. Bu tedavi ile kaide lezyonlarında, şifa ihtimali zirvedekilerden  $\approx 5$ , orta zondakilerden ise  $\approx 1$  fazladır. Kavitenin taze olduğu, yaştın 35 altında bulunduğu vak'alarda şifa ihtimali daha yüksektir. Smart'ın fikrine göre, teğrihi şifa processusu, pnömoperitonda pnömotoraxdaki kadar mükemmel olmuyor. Çünkü, kollaps, pnömotoraxda konsantrik, pnömoperitonda ise horizontaldir. Şifa bakımından ise konsantrik kollaps idealdir. Pnö-moperiton çalışmaya mani olmaz + 14 den düşük bir karın içi tazyiki kan deveranına tesir etmez.

E. K. G. tesiri Kalbin mühverinin inhiraftı sonucunda, 2 inci derivasyonda S1 düzleşir. 3 üncü derivasyonda Q derin, R düşük, T tersine olabilir. Adeta arka cidar trombozunu taklit eden vak'lara rastlanabilir.



### İnsuflasyon esnasında aksidantlar

- 1 — Cerrahi emfizem : Hava, iki fascia arasında verir. Zararsızdır.
- 2 — Kanama.
- 3 — Hava embolüsü. En tehlikelidir. Araz zuhur edince insuflasyon durdurulup karyolanın ayak tarafı yükseltilmelidir.
- 4 — Visceranın ponksionu: Delağın delinip yırtılması sok ve hemoraji neticesiyle ölüme sebep olabilir. Safra kesesinin delinmesi şiddetli şok yapar. Bağırsak delindiği takdirde hasta ağrı his edebilir. Periton boşluğuna sızan bir kaç mikrop, boşluğun antiseptik hassası ile öldürülür. Mideye hava verilirse hasta geçirir.

### İhtilâtlar :

- 1 — Mediastinal emfizem ve spontane pnömotorax : İnsuflasyondan sonra meydana gelen nefes darlığı bu iki ihtimali hatıra getirmelidir. Burada hava, diafragmatik peritonun viladi defektlerinden geçerek peritonla diafragm arasına gelir ve hiatus majordan geçerek mediastine ulaşır. Bilinen araz ve akıbetlere sebebiyet verebilir. Spontane pnömotorax ise periton ve plevra boşlukları arasında viladi bir iştirâk varsa husule gelir.
- 2 — Peritonda mayi teşekkülü: Bu ihtilâtin nisbeti %3 dür. Ya zararsızdır, sadece skopide görülür, veya aul başlangıç ateş, toksik tezahüratla müterafiktir. Likit vukumunda pnömoperiton terk edilmelidir. Hakiki tüberküle peritonit ihtilâti ise % 1 dir. Likid sadece teşhis maksadı ile aspire edilir. Boşaltılmamalıdır.
- 3 — Herni: Zuhurunda pnömoperiton terk edilmelidir. Pek nadir rektum kanaması yapabilir. İhtilâf nisbeti pnömotoraxnkinden çok düşüktür. Devanı: En az iki yıl sürmelidir.

## VI — EXTRA - PLÖRAL PNÖMOTORAX İLE TORAKOPLASTİ AMELİYELERİNİN MUKAYESESİ VE EXTRA - PLÖRAL PNÖMOTORAXTA REİNSUFLASYON MES'ELESİ

Anglo - Amerikan müelliflerine göre: Extraplöröl pnömotorax için ideal tip, genç bir hastada, üst zonda, henüz pek eskünemiş, iltisaklı, kavitelî, fibrokazeöz lezyondur. Eskümiş lezyonlar için plâstik müraccaştır. Çünkü, eski lezyonlarda, extraplöröl pnömotoraxtaki ölü saha (dead space) leuf yolları ile intana uğrar. Genç olmayan hastalarda ise yine torakoplasti

ü tercih edilir. Çünkü bunlarda, gençlerde vuknu muhtemel olan deformasyon, mevzuu bahis değildir. Extraplöral pnömotoraxın torakoplasti ile mukayesesini şu noktalar üzerinde toplayabiliriz:

- 1 — Extraplöral pnömotoraxta mediasteninin paradoxal hareket tehlikesi yoktur. Halbuki plâstikten sonra görülebilen bu hareket şiddetli dispneye sebep olur.
- 2 — Extraplöral pnömotoraxtan sonra şekil bozukluğu husule gelmez, plâstikten sonra skolyoz ve göğsün bir tarafında çöküklük husule gelir.
- 3 — Extraplöral bir seanslık bir ameliyedir, plâstik ise 2 veya daha fazla seans alır.
- 4 — Extraplöral pnömotorax reversibildir. Şifadan sonra kollabe kısım tekrar genişleyerek vazife görür. Halbuki plâstikte daimi bir kolaps meydana getiriliyor.
- 5 — Extraplöral pnömotoraxta ölü saha hırakılıyor, bu, her zaman infekte olarak ikinci bir hastalık meydana getirebilir.

Halbuki torakoplastide böyle bir mahzur yoktur.

- 6 — Extraplöral pnömotoraxta, ameliyeden sonra muayyen fasilalarla insuflasyonlara devam etmek lazımdır. Insuflasyonların ise muhtelif aksidanları olabilir. Torakoplastide böyle bir mahzur yoktur.
- 7 — Extraplöral pnömotoraxta ademi muvaffakiyet % 30 dur. Halbuki torakoplastide % 3 dır.
- 8 — Torakoplastide endotorasik fascia göğüs cılarından ayrılarak itilir ki, teknik itibariyle, bu kolaydır. Halbuki, extraplöralde parietal plevra endotorasik fasciadan ayrılarak içeri ve aşağı doğru itilir ki, tabiatıyla bu daha güçtür. Çünkü yırtılmak ihtimali vardır.
- 9 — Torakoplastide plevradaki tüberkülo lezyonlar ameliye için bir mahzur teşkil etmezler, halbuki extraplöralde, bu çeşit lezyonlara tesadüf edilirse ameliyeyi terk etmek veya plâstiğe çevirmek lazımdır. Çünkü bu tüberküller ölü sahayı infekte edeceklerdir.

Bugün İngiltere'de, ideal tip ve yukarıdaki hususlar göz önünde bulundurulurak vak'a seçilmektedir ki, seçilen vak'aların miktarı tabiatıyla az olmaktadır. Bu şerait Avrupa kıtası üzerinde daha farklıdır. Meselâ, Danimarka'da, zirve lezyonlarında plâstik yerine extraplöral ikame etmek

cereyanı vardı ve extraplöral pnömotoraxın dezavantajları yukarıdaki kadar fazla görülüyordu. Muvaffakiyetsizlik nisbeti çok daha düşük kabul ediliyordu.

Extraplöral pnömotorax bahsinde ikinci münakaşalı nokta da reinsuflasyonların yapılma tarzıdır :

- 1 — Bir kısım göğüs operatörlerine göre, extraplöral kavitenin hacminin küçülmesini men etmek maksadıyla, kaviteye yavaş yavaş dolan kan mayi, likit ve fibrin aspire edilmesi ve insuflasyonlar sık sık yapılmalıdır.
- 2 — Bir kısım cerrahlara göre ise, intan tehlikesinden korunmak maksadıyla, likit ve kan aspire edilmemeli ve insuflasyonlar sık yapılmalıdır. Ancak skopik kontrolde kavitenin küçülüşü tesbit edilirse o zaman hava vermelidir. Likit ve kan kendiliğinden rezorbe olur.

Brompton'un cerrahlarından Whitehead'in fikrine göre ameliye esnasındaki aksıdanlar şunlardır:

- 1 — İltisaklar tam değilse, perietal plevra yırtılabilir ve ani olarak intraplöral pnömotorax teşekkül eder.
- 2 — Fazla tazyik edildiği takdirde üst fussen bronşu kapanarak ani ateletazi ve müteakip enfeksiyonlar zuhur edebilir.
- 3 — Tüberküloz kavitesi yırtılabilir. Bu takdirde streptomisin tamponu yapılmalıdır.

İhtilâtları ise şunlardır :

- 1 — Massif kanama,
- 2 — Cerrahî emfizem,
- 3 — Extraplöral kavitenin adı enfeksiyonları,
- 4 — Extraplöral kavitenin tüberküloz intanı,
- 5 — Bronkoplöral fistül, ki ekseriye tüberküloz bronşit varsa meydana gelir. Bu sebepten bronkial tüberküloz peşinen tedavi edilmelidir.

Muvaffakiyet % 70, muvaffakiyetsizlik % 30, mortalite % 15 dir. (İngiliz müelliflerine göre).

## VII — THORACOPLASTIE'DE BİR YENİLİK : BALL THORACOPLASTY

Torakoplasti için ideal tip, nisbeten eski, progresion bakımından tek tarafı, muntazam ve oldukça kalın cidarlı bir kavernle müterafik, iltisak.

li, fibrokazeöz üst ve orta zon lezyonlarıdır. Bundan başka, bronkial stenoz veya atelektazi, ve, bronşektazi ile müterafik vak'alarda, empyeme ve bronkoplöral fistüllerin tedavisinde de plâstik tatbik ediliyor.

Plâstik ameliyesi hakkında diğer hususlar, klâsik bilgilerden ibaret olduğu için sadece son zamanlarda Brock tarafından Brompton da tatbik edilen ball thoracoplasty hakkında fikir vereceğim. Bu ameliyede 2 ve 3 üncü kaburgalar çıkarılıyor. Göğüs cidarı 8 inci kaburgaya kadar göğüs kafesinden ayrılıyor. Apikoliz yapılıyor. Kollaps teessüs ediyor. Cığerle göğüs kafesi arasında husule gelen boşluğu hafif olduğu için boş plâstik toplar konuyor. Bazı cerrahlar bu topların, rie sathuu örten göğüs cidarını tahriş ederek, fistüle sebebiyet vereceklerini iddia ediyorlarsa da bir yıldanberi takip edilen hastalarda bu gibi ihtilâtların husule gelmediği görülmüştür. Çünkü bu toplar ile akciğer sathı arasında oldukça kalın bir göğüs cidarı mevcuttur.

### VIII — LOBEKTOMİ VE PNÖMONEKTOMİ ENDİKASYONLARI

Rie tüberkülozunda rezeksion, çok yeni sayılabilecek bir ameliyedir. Bu ameliyenin endikasyonları ve neticeleri hakkında, akciğer veremünde ilk defa rezeksion yapan göğüs cerrahlarından Holms Sellors'un konferans, seminer, ve klinikte söylediklerini kısaca hülâsa etmek istiyorum.

#### Endikasyonları :

- 1 — **Akciğer tümörleri** : Habis tümör teşhisi konur konmaz eğer zamanı geçmemişse pnömonektomi veya lobektomi yapılmalıdır. Bu hususta tam bir mükemmeliyetle çalışan Londra'daki kraliyet kanser hastahanesinin istatistiklerine göre daha başlangıçta teşhis edilip ameliyatta tâbi tutulan hastaların ancak % 3 içinde 3 yıllık nüksüz bir hayat sağlanabildiği görülmektedir. Bronş kanserlerine operabl diyebilmek için, kanserin hilus ükdelerinde henüz metastaz yapmamış olduğunu tesbit etmek icabeder. İngiltere'de müracaat eden veya röntgen taramaları ile tesbit edilen hastaların % 80 ninde hilus ükdelerinin hastalığa musap olduğu, klinik, bronkoskopik ve grafik olarak anlaşılacaktır. Torakotomi yapıldığı zaman da, bu % 20 nin yarısında yine glandüler musabiyet görülüyor. Ve bir şey yapmadan kapatılıyor. Diğer yarısına ise ameliyat yapılabilir. Ameliyat yapılanların da ancak % 10 nunda, yani netice itibariyle vak'aların ancak % 1 inde muvaffakiyet sağlanıyor. Akciğer kanseriade rezeksion kontrendikasyonları olarak şunları sayabiliriz :

A — Klinik ve radyolojik bakımdan :

- a) Laryngeus ve recurrens sınırların tazyikine dair işaretler  
Ses kısıklığı, yarı diafragm felci.
- b) Göğüs cidarlarındaki ve iç taraftaki ukdelerin musabiyet  
ârâzı.
- c) Mediastinal tazyik ârâzı.
- d) Habis Plörezi ve perikardit.
- e) Vücudun diğer yerlerinde metastazlar.
- f) Deveran ve teneffüs yetersizliği.

B — Bronkoskopik bakımdan :

- a) Corynada toharüz, ukde musabiyetine delâlet eder
- b) Diğer ciğer bronşlarında, metastaza ait bulgular.

Rie kanserinde pnömonektominin neticesi, lobektomiden daha parlak değildir. Diğer taraftan Lobektomi daha az sarsan bir ameliye olduğundan müreccaktır. Ameliyeden sonra derin şua tedavisi faydalıdır.

Akciğer hidatik kistlerinde, lokalizasyon merkezli ise, fus rezeksionu yapılmasını ileri süren bazı cerrahlara tesadüf ettim.

2 — **Atelektazi ve bronşektaziler** : Hava bakımından kendisini besleyen bronşun, yabancı cisim, yemek parçası, boğmaca ve bronkopnömonide ifrazat, kanamalarda kan pıhtısı ile içinden tıkanarak; tümör anevrizma, hipertrofié ukde tarafından dışardan tazyik edilerek; bronkial tüberküloz veya tromatik bir lezyonun teneddübü ile daralarak, uzun zamanda uberi oblitere olması neticesi irreversiblement atelektaziye uğramış olan bir fus; veya bronkiyal tıkanma ve infeksiyon sonucunda bronşektaziye uğramış bronşlar, vücudu daima infekte eden ve çok zaman hayatı tehdit eden fokal infeksiyona sebebiyet veren müzmin bir intan menbaıdır. Ve, çürük diş gibi çıkarılıp atılmalıdır. Binaenaleyh rezeksion mühim endikasyonlarından biri de atelektazi ve bronşektazi olmak lâzım gelir. Ancak ameliyata karar vermeden önce şu şartlardan birisinin tahakkuk etmesi icabeder : Tıbbi tedavinin muvaffakiyetsizliğe uğraması, veya, bronş tıkanma sebebinin habis bir tümör olması, veya, muannit ve uzun süren hemoptizi, nükseden infeksiyonların mevcut bulunması.

3 — **Tüberkülozda** : Tüberkülozun bazı şekillerinin resection ile tedavisine, henüz İngiltere'de ve Amerika'da yeni başlanmıştır.

- A — Sert tüberkülo lezyonları: Bromptonda çalıştığım esnada, Thomas Price tarafından tümör teşhisiyle bir lobektomi yapıldı. Teşrihi tetkikte, bunun bir tümör olmayıp, konglemerat tüberküllerden müteşekkil bir tüberkülo olduğu görüldü. Gerçi ameliyattan önceki teşhis yanlıştı. Fakat sonuç gayet iyi oldu. Çünkü, bu tümör kadar sert lezyonu ne kollapsoterapi ve ne de diğer tedavi tedbirleri bertaraf edemiyecekti. Bir müddet sonra akciğerde tüberkülo teşhisi konan vak'alarda, lobektomi yapmak mutaf hale geldi. Çıkarılan parçaların teşrihi muayenesinde görüldü ki, tüberkülo samlan lezyonların, yani hemen hemen hiç bir klinik arâz vermeyip te sadece grafide yuvarlak opasite gösteren tüberkülo lezyonların hepsi tüberkülo değildiler. Bir kısmı, organize olmuş kazofik kütleler ile dolu ve kapalı kavirlerdir. Diğer bir kısmı ise rezorbe olmamış ve küçülüp kireçlenmemiş Primer Lezyon bakiyeleri'dir, ki bu sert lezyonlarda canlı basiller bulmak mümkün oluyor. O halde bunlar bir hastalık mihrağı teşkil ettiklerinden bertaraf edilmeleri münasıptır.
- B — Kollapsoterapi için müsait olmayan kavirler: Orta zonu ve dorsal lob kavirleri, kollapsoterapiye diğer sahalardaki kavirlerden daha fazla mukavemet göstermektedirler. Bunlar kollapsoterapi bakımından müsait sayılamaz. Binaenaleyh rezeke edilmelidirler. Keza kalın cidarlı büyük kavirlerde, kollapsoterapiye müsait değildiler. Bundan başka İngilizlerin «tension - Cavity» dedikleri, drenaj bronşlarının, tüberkülo lezyondan dolayı, şehikte açılıp zefirde kapanacak derecede daralması ile, mütemadiyen şehikte içlerine hava girip zefirde çıkamaması neticesi gittikçe büyüyen, ve, içinde atmosfere nazaran müsbet tazyik bulunan kavirlere, ya ilk önce Monaldi drenajı yapıp bilâhare kollapsoterapi tatbik edilmeli, veya bu iki ameliyenin güçlüğü, uzun sürmesi, muvaffakiyetsizlik ihtimalinin yüksek olması gözönünde bulundurularak, çok daha müessir ve kat'i rezeksion ameliyesine başlangıçta müracaat edilmelidir.
- C — Kollapsoterapinin muvaffakiyetsizlik hallerinde: Holms Sellorsun tecrübelerine göre, bu gibi hallerde vakit kaybetmeğe lüzum yoktur. Çünkü burada yalnız zaman kaybedilmiş olmaz aynı zamanda bu müddet zarfında hasta, infeksiyonun ve tokseminin tahripkâr tesiri altında bırakılmış olur. Binaenaleyh plâstik ameliyesiyile kollabe edilmiş bir ric parçasının içerisinden

de kavern muhtelif sebeplerden dolayı açık kalırsa rezekte edil-  
melidir. Keza bazal kavitelere, pnömoperiton tesir etmiyorsa,  
lobektomi tatbik edilmelidir.

D — Holms Sellors'a göre harap ciğer çıkarılmalıdır. Harap ciğer ke-  
limesinden maksadımız, allerjisi yüksek olmayan bir uzviyet-  
te, sadece bir tek ciğerde husule zelen fibröz temayüllü lezyon-  
lar neticesinde muhtelif atelektaziler, bronşektaziler kavitelere  
ve fibrozis meydana gelmesiyle ciğerin baştan aşağı leze olma-  
sı, büzülmesi, nescinin tagayyür etmesi, ve irreversiblement  
işlemez bir hale girmesidir. Böyle bir ric, çok büyük bir infek-  
sion mihrakıdır. Her türlü mikrobu barındırabilir ve her türlü  
hastalığa yol açabilir. Onun için bu gibi vak'alar, pnömonek-  
tominin en bellî başlı endikasyonlarından birisini teşkil etme-  
lidir.

E — Bronkoplöral fistüller: Bu gibi fistüllerde trakoplasti ekseriya  
istenilen neticeyi vermiyor ve bazan bir de plörokütane fistü-  
lin eklenmesine sebep oluyor. Onun için, bu gibi kapanacağı  
umulmuyan fistüllerde resection endikedir.

Lobektominin hemen hemen hiç komplikasyonu olmamakla beraber,  
pnömonektomünün, mediasten inhirafı, ölü sahanın infeksiyonu gibi ihtilâl-  
ları vardır. Bu takdirde yapılacak iş pnömonektomiyi müteakip bir tora-  
koplastidir.

Resection ameliyesinde muvaffakiyet % 95 muvaffakiyetsizlik % 5  
mortalite ise % 2-3 tür (Holms Sellors'a göre).

İlk defa İsviçre'de Maurer, bilâhare İstanbul'da hocam Tefik Sağlam  
ve İhsan Rifat Sabar tarafından muvaffakiyetle tatbik edilmekte olan ka-  
vernostomi ameliyesi hakkında İngiltere'de کافی malûmata tesadüf etme-  
diğimden bu hususta bilgi vermek için kendimi salâhiyetli ad etmiyorum.

## ARAŞTIRILAN LİTERATÜR

- 1 — Anderson T. .... Streptomycin in the treatment of miliary th.  
Glasgow Medical Journal. 1949. 30, 5
- 2 — Anderson D. A. .... Tuberculous Empyema.  
British Medical Journal. 1949. 1949-4617
- 3 — Barblinger W. .... Der Mechanismus der Heilung der tüberk. lö-  
sen Caverne.  
Arztliche Forschung. 1949. 3-8
- 4 — Birath. G. .... L'insuffisance pulmonaire dans la collapsothe-  
rapie de la th.  
Le Poumon. 1949. 5/2
- 5 — Biaire, W. .... The Institute of Diseases of the Chest - Brompton'daki 1949 - 1950 kursu derslerinden.
- 6 — Blachaire ..... The Institute of Diseases of the Chest - Brompton'daki 1949 - 1950 kursu derslerinden.
- 7 — Feldman ..... Parenteral administration of PAS in experi-  
mental th.  
Proceeding of the staff meeting of Mayo Clinic  
1949. 24
- 8 — Pinocchi ..... La tuberculosi tracheo - bronchiale.  
Analli dell'Isituto Carlo Forlanini, 1948, 11. 5
- 9 — Goldberg B. .... Clinical Tuberculosis. 1949
- 10 — Goti F. .... Importanza dell'emogenia durante la cura dell  
PAS  
Minerva Medica 1949. 40 16
- 11 — Holms Sellors ..... The Institute of Diseases of the Chest - Brompton'daki 1949-1950 kursu derslerinden.
- 12 — İzmirli N. H. .... Tüberküloz, Allerji, Anafilaksi, Retikülo - His-  
tiositer Sistem.
- 13 — Kayne, Pagel ..... Pulmonary Tuberculosis. 1949
- 14 — Leigh C. .... Chest Surgery. 1949
- 15 — Lichtenstein ..... Streptomycin in Hematogenous tuberculosis.  
Acta Tuberculosa Scandinavica. 1949, 3/4



- 16 — Lloyd ... The Institute of Diseases of the Chest - Brompton'daki 1949-1950 Kursu derslerinden.
- 17 — Leitner ... Die Priäre Tuberkulose bei Erwachsenen und Kindern. 949
- 18 — Livingstone ... The Institute of Diseases of the Chest - Brompton'daki 1949-1950 Kursu derslerinden.
- 19 — Loubeyre J. ... Influence de la streptomycin sur l'évolution des cavernes tuberculeux non collabés. L'algérien Médicale. 949/53.
- 20 — Myers, Mc. Kinley ... The Chest and The Heart. 949
- 21 — Martin S. ... On treatment of tb cavities by extrapleural pneumothorax and thoracoplasty. Acta Tuberculosa Scandinavica. Suppl. 19
- 22 — Mistal ... La Tuberculose dans la Monde.
- 23 — Naef A. ... In der Praxis wichtige Indikationen der Thoraxchirurgie. Praxis 38-20.
- 24 — Noyan A. ... Kâhile sülürreentü husulü ve seyri. Gülhane Klinik Dersleri I. 1930,
- 25 — Ormea F. ... Sull'impiego dei thiosemicarbazoni nella th. dell' tuberculosi. Minerva Medica 949, 1/21.
- 26 — Oswald ... The Institute of Diseases of the Chest - Brompton'daki 1949-1950 kursu derslerinden.
- 27 — Puder ... Classification of Pulmonary Tuberculosis. Acta Tuberculosa Scandinavica. 949, 3:4
- 28 — Ornstein ... Classification of Pulmonary Tuberculosis. Clinical Tuberculosis (Goldberg).
- 29 — Price Thomas ... The Institute of Diseases of the Chest - Brompton'daki 1949-1950 kursu derslerinden.
- 30 — Sabar I. R. ... Bridektomi 1946.
- 31 — Sağlam T., Sabar ... Teneffüs Aygıtı Hastahkları. 1944.
- 32 — Smart ... The Institute of Diseases of the Chest - Brompton'daki 1949-1950 kursu derslerinden.
- 33 — Scadding J. ... The Institute of Diseases of the Chest - Brompton'daki 1949-1950 kursu derslerinden.

- 34 — Simon ..... The Institute of Diseases of the Chest - Brompton'daki 1949-1950 kursu ders ve demonstrasyonlarından.
- 35 — Törning ..... Pathogénese de la pneumothorax hypertensif. Acta Tuberculosa Scandinavica, 949 3/4.
- 36 — Young F. H. .... Discussion on the place of artificial pneumothrox in the treatment of pulmonary tuberculosis. Proceeding of Royal Society of Medicine. 949 42.

## Hepatitis Epidemica (Salgın Bağireci) Üzerindeki Yayınların Toplu Bir Bakış

Dr. Sabahattin Payzır

İkinci dünya savaşı boyunca her iki taraf ordularında geniş ölçüde salgınlar yapan bu hastalık üzerinde memleketimizdeki yayınlar oldukça az olmuştur. Son aylarda Refik Saydam Enstitüsü personeli tarafından ulak bir salgın yapması dolayısıyla bu konu üzerinde durarak literatür toplamak istedik.

Hastalığın adı ve etyolojisi üzerinde yazarı durduran bir hatıraya urada zikretmek isterim. Tıbbiye son sınıfta iken bir sarılık vak'asını hazırlayarak merhum Neş'et Ömer hoca ile bu konuda kısa bir konuşma yapmıştık. O sırada baş vurdüğüm kitaplar arasında Meakin'in Practice of Medicine (1936) adlı kitabında icterus Catarrhicus = infectious hepatitis olarak müतालâ edilmeyle olduğundan biz de a şekilde bahsetmiştik. Merhum hocanın alâkalığı ile karşılaşınca e'baz zikredilmiş, hoca samimiyetle alâkalanmış, kesin olarak kabulüne yanaşmamakla beraber her iki hastalığın aynı olması ihtimali düşünülebileceğini söylemişti. O zamanki ders notları ve kitaplar üzerinden geçirilince Kataral sarılık teriminin kabul ve sarılığın izasında da Virchow (1) un meşhur muhafi tıkaç teorisinin hakim olduğu görülür. Halbuki daha o zamanlarda bile Anglosakson klasik yapıları ve yayınlarında kataral sarılık teriminin yerini hepatitis epidemica veya infectious jaundice terimleri almıştı (2-3). Buna irisi bugün bile hâlâ memleketimizdeki yayınlarda kataral sarılık ve hepatitis epidemica ayrı ayrı hastalıklar imiş gibi yan yana kullanılmakta, hatta bu hastalığın memleketimizde bulunup bulunmadığı ünakaşa konusu olabilmektedir.

Virchow'un muhafi tıkaç ile Vater kabarcığının kapanarak bir sıvı mekanik sarılık husulü hakkındaki meşhur teorisi bundan altmış önceki Alfrecht ve Heitler ve onlardan sonra da Flint taraflarının, karaciğerde hepatitis belirtileri bulunması sebebi ile sarsılmıştır. ünke (4) 1903 ilk olarak bu hastalığı hepatitis olarak baş başına r klinik tablo halinde yazmış, İngiltere'de Cockayne (5) 1912 de

buuı teyid etmiştir. Nihayet Leshe (6) 1909 ve bilâhaza Blummer (7) 1923 kataral sarılık salgın yapan şekline dikkatleri çekmiştir. Esasen bu hastalık yeni değildir ve iki yüz yıldır (Gutzeit 1944 (8) bilinmekte idi: Polonya, Rusya, Akdeniz bölgesinde salgınlar yapılmıştı. Napolona harplerinde, Kırım savaşında, Amerika iç harpleri ve Boer harpleri ve Birinci Dünya Savaşı sırasındaki salgınları malûmdur. Birinci Dünya Harbinde ordularda önemli bir temaruz vesilesi olmakla mesele halini almıştı.

Bunlar hastalığın patolojisi üzerindeki araştırmaları teşvik eder durumlar yaratmıştı. Cracium, Tuchila, Ursu ve arkadaşları (9) Romanya'daki salgın sırasında, yaptıkları histo patolojik tetkiklerden ve Lucké (10) 1944 tarafından bu hastalık sırasında ani olarak ölenlerde yaptığı otopsilerden sonra salgın sarılık bir hepatitis olduğu kesin olarak anlaşılmıştır.

**SINONİMLERİ :** Son onbeş yıldır Anglosakson yayımlarında kataral sarılık terimi terk edilerek Hepatitis terimi üstün tutulmaya başlanmış ve bu cins sarılığa HEPATİTİS EPİDEMİCA = Salgın Bağırca (+), infectious jaundice, bulaşkın sarılık hepatitis contagiosa = bulaşkın bağırca, icterus contagiosa = bulaşkın sarılık gibi bir çok adlar verilmiştir. En çok yaygın olanı HEPATİTİS EPİDEMİCA = Salgın bağırca'dır.

**ETYOLOJİ :** Salgın bağırca'nın bilhassa harplerde ordularında ve çocuklar arasında salgın yapıcı vashi üzerine etyolojisi hakkında uzun araştırmalar yapılmış ve önceleri çeşitli organizmalar itham edilmiştir. Bu gibi çalışmalara bilhassa ikinci dünya savaşı sıralarında ilk olarak ordularında salgınlar çıkan Almanlar tarafından başlanmış ve sonraları diğer ulusların bilginlerine araştırma konusu olmuştur.

Ballowitz (11) 1944 gibi bazı yazarlar yanlış yollardan giderek barsak bakterileri ile influensa virusunun müşterek intanı sonucu husule geldiğini ileri sürmüşlerdir. Fakat karaciğer hücrelerindeki yozlaşım (degeneresence) ve nekroz bulguları hastalığın etyolojisinin virus olması ihtimalini düşündürüyor, ve ateşli sarılık öncesi ve ilk sarılık devirlerinde hemokültürlerin menfi bulunması, buna karşı o sıralarda hastalığın çok bulaşkın olması bu görüşü destekliyordu.

(+) Bağır kelimesininin karaciğer olduğu malûmdur. Ca edatı boğmaca, sıracca ve benzeri kelimelerde olduğu gibi hastalık ekidir. Hepatitis bağırcağı olarak kullanılmıştır. S. A. Dilempe, Beisteten, Seri III, No 1 S : 227

Virus etyolojisi taraflarlarının görüşlerini ilk olarak ispat eden Voegt (12) 1942 olmuştur. Bu yazar ilk sarılık devrinde bulunan bir hastanın duodenum salgısını normal gönüllü kişilere içirmiş ve neticede bunlarda hepatitis epidemica husule getirmeğe muvaffak olmuştur. Hastalara verilen bu salgı bakteriyolojik olarak steril edildi. Cameron (13) 1943, ajanın hastalığın kuluçka devriyle sarılık öncesi ve ilk sarılık günlerinde kanda bulunduğunu, bakteriyolojik olarak steril hasta kanını gönüllülere nakil suretiyle göstermiştir. Dresel, Meding, Weineck (14) 1943 Leipzig'de çıkan 1942 salgınında hastaların sidiklerini Zeits süzgecinden süzerek yarıyarıya tuzlu su ile karıştırıp kanarya kuşlarının bacak adalesine (döletli yumurta bulamadığından) inoküle etmişler ve dört gün sonra kuşların hastalanıp bir kısmını öldüğünü ve bu suretle dokuz pasaja muvaffak olduklarını bildirmişlerdir. Kanarya kuşlarının karacigerlerinde hepatitis tesbit edilmiştir. Bu suretle virusun hasta dışkı ve sidiklerinde bulunduğunu iddia etmişlerdir. Ancak bu hakikati kesin olarak, jelatin kapsüller içerisinde dışkı ve sidik yedirilen gönüllüler üzerinde göstermeye Havens, van Rooyen, Paul taraflarından 1943 yılında muvaffak olunmuştur. (15). Findley ve Wilcox (16) 1945 da bunların bulgularını destekleyecek deneylerini yayınlamışlardır. Bunlar dışkıyı sütle karıştırarak ve Zeitz süzünülerini keza gönüllülere içirmişler, 18 gönüllüden altısında 17 günlük kuluçka süresinden sonra hepatitis ve sarılık husule getirmeğe muvaffak olmuşlardır. Aynı usulle sarılığın beşinci gününden önce aldıkları hasta sidigi ile de sarılık husule getirmeğe muvaffak olmuşlardır.

Bütün bu deneyler salgın sarılığın bulaşkın olduğunu ortaya koymuştur. Zira her salgın hastalık bulaşkın olmayabilir. Sarılık bilhassa harplerde çok ve kitlevi olarak görülmektedir. Skorbüt gibi tam bir avitaminoz hastalığı da harplerde kitlevi olarak görülebilir. Sarılığın ise bir virüsle husule geldiği, mutal bakteriyoloji usulleriyle steril maddelerin gönüllülere içerilmesi sonucu hastalık husule gelmesiyle isbat edilmiş bulunmaktadır.

**HAYVAN DENEYLERİ:** Virüsün mahiyeti üzerinde pek çok deneyler yapılmış ve üretilmesine uğraşmıştır. Virüs etyolojisi üzerinde ilk duranlar Skandinavya bilginleri olup virüsü yavru domuzlara ve kobaylara naklettiklerini iddia etmişlerdir. Keza Alman bilginleri de virüsü üretmek için pek çok çahşmışlardır.

Anderson ve Tulinius (17) 1938, sarılıklı hastaların duodenum salgılarını yavru domuzlara zerkederek onlarda sarılık husule getir-

mege ve karaciğerlerinde hepatitis'i tesbite muvaffak olmuşlardır. Verlinde 1941 yılında ve bilahare bunu destekleyen deneylerle 1946 (18) yılında kan, sidik, dışkı ve duodenum salgılarını genç kobaylara ve oradan da döletli tavuk yumurtalarına nakle muvaffak olduğunu, 20 günlük kuluçka devrinden sonra bütün kobaylarda hepatitis tesbit ettiğini bildirmiştir. Salgın sarılığın ateşli safhasında alınan materyel ile hiç bir zaman sarılık husule getirilememiştir. Yalnız karaciğerlerde geniş nekroz odakları bulunması ve bunların pasajla idamesi ve kontrollarda böyle bir şeye rastlanmaması adı geçen yazara bu bulguların spesifik olduğu kanaatini vermiştir. Bu yolda Pendl (19) 1947 ve diğer yazarlar araştırmalara devam etmişlerdir. Bu zat kobaylarda aynı bulgularla birlikte ortalama ağırlık artımında azalma, retikülüm hücrelerinde lüminesans mikroskopi ile ilkel cisimcikler tesbit etmişlerdir. Aynı yazar sıçanlarda da virüsü tecrit ve kobaylardan döletli yumurtalara pasajla virüsü idame ettiğini bildirmiştir.

Almanya'da deney hayvanı olarak kanaryalardan da istifade edilmiştir. Dresel, Meding, Weineck (14) in yayınlarına göre, Laypzig'te çıkan salgın sırasında, döletli yumurta yokluğu yüzünden kanaryalara, göğüs kaşları içine yarı yarıya tuzlu su ile sulandırılmış ve sonra Zeitz süzgecinden süzölmüş hasta sidiginden 1 cc zerk etmişlerdir. Kuşlar 4-10 gün arasında hastalanmışlar bir kısmı ölmüşlerdir. Karaciğerlerinde üsbesice (hipertrofi) parankimada nekrotik lezyonlar görölmüştür. Hertzberg (20) 1943, 400 kanaryaya sıtrahlı hasta kanı, sidigi, duodenum salgısı zerk etmiştir. Dresel'in bulgularını destekler sonuçlara varmakla beraber, bu hayvancıkların çok nazik şeyler olup en ufak sebeplerle kolaylıkla hastalandıklarını ve bu sebepten hatalara sebep olabileceklerini ileri sürmüştür. Bodoky (21) eterle muamele edilmiş dışkıyı Zeitz süzgecinden süzdükten sonra dalgalı papaganlara (*Melopsittacus undulatus*) zerk etmiş ve sekiz haftalık kuluçka devresinden sonra hastalanarak karaciğerlerinde hepatitis husule geldiğini bildirmiştir.

Tavuk yumurtalarına ekme usulünden Dresel, Siede ve Luz (22) ve bir çok deneyçiler istifade etmişlerdir. Fakat yumurtada ürettikleri virusun gönüllülere veriferek sarılık husule getirilebildiğine dair bir kayda rastlanmamıştır. Essen ve Lembke (23) 1949, 12 günlük tavuk döletlerine chorioallantois zarı üzerine hasta kanı, safrası, duodenum sıvısı ekmişlerdir. Zerkini ikinci günü genel olarak yumurtalar ölmüşlerdir. Sarı zarlari toplaamp ezilmiş, tamponlu tuzlu suda süspensiyonu yapılip santrifüje edilmiş ve süzölmüştür. Materyelin

elektron mikroskopla muayenesinde polihedrik şekilli virus partiküllerinin görüldüğünü bildirmişlerdir. Aynı materyelin normal kimse-lerden alınanlarında menfi sonuçlar alındığını, ilkel cisimciklerin yedi gönüllüye deri içine zerk edildikten sonra sarıksız hepatitis arazi husule geldiğini ve bunlardan da aynı usuller ile elektron mikroskopla görülen virüsün tecrit olduğunu, çapının 180 milimikron olduğunu bildirmişlerdir. Hastaların yanında ilkel cisimcikler görülebildiğini Ruzicka (24) 1943 de bildirmiştir. Bu yazar kuluçka devrinin sonunda ve sarılığını altınca gününe kadar kan yaymalarını özel usulle flüoresans mikroskopla muayene ederek her sahada 1-2 ilkel cisimcik görülebileceğini bildirmiştir. Yukarıdan beri bütün bildirilen deneylerin eksik tarafı tecrit edilen virüsün insanlarda hastalık husule getirip getirmediğinin tesbitidir. Bu hususta yetkileri olan Amerikalı yazarlardan Paul ve Havens (25) 1948 bu bulguların bu yönden desteklenmemiş olması dolayısıyla kesin olarak kabul edilemeyeceğini yazmışlardır. Ancak buna rağmen hayvan deneyleriyle virüsün tecridine ısrarla çalışılmakta ve başarılı sonuçlar bildirilmektedir. (Pellissier (26) 1949 ve Essen ve Lembke (23) 1949, ve diğerleri. Yalnız burada şuna da işaret edelim ki Olitzki ve Casals (27) 1945 e göre görünüşte normal olan sıçanlarda hepatit yapan bir virüs vardır Bunun insanlardaki hepatitis virüsü ile ilgisi henüz aydınlatılmamıştır.

Havens ve Ward (28) 1945, maymunlara nakil deneylerinde de menfi sonuçlar aldıklarını bildirmişlerdir.

Şimdiye kadar verilen izahat, hepatitis epidemica'nın virusla husule gelen bir hastalık olduğuna ve kataral sarılıkla aynı hastalık olduğuna dair delillerdir. Fakat bazı Alman yazarları ve bir kısım Türk yazarları da (Titiz - Oktay 1950 (29) Karasu (30) Noyan (21) ve başkaları hâlen kataral sarılık ile hepatitis epidemica'nın aynı hastalık olabileceğini kabul etmemektedirler. Holler (29) hepatitis epidemica'yı monositer reaksiyonlu, süregen, çok kere ateşsiz bir hastalık olarak kabul edip sarılık belirtilerinin hastalık üzerine bir Gaertner basılı toksini zehirlenmesi sonucu binmiş bir top-belirti (Symptome) olduğunu ileri sürmektedir. Sarıksız şeklin hastalığın klâsik şekli olduğunu kabul ettiğine, bu kanaate iştirâk etmemekle beraber, işaret etmeliyiz.

**VIROSÜN ÖZELLİKLERİ:** Yukarıdanberi izah edilen bütün deneylere göre virüsün tecrit edildiği kesin olarak kabul edilmediğinden özellikleri de tamamen belli değildir. Bununla beraber bu deneylerden bazı hakikatlara varılmıştır. Ve virüsün bazı özellikleri ortaya konulmuştur.

a — Kuluçka devrinin 10-40 gün arasında olduğunu bir çok yazarlar binlerce vak'a üzerindeki gözlemlerine dayanarak bildirmişlerdir. Cracium (9), lan-Gordon (32) Buding (33) 1943 ve diğerleri. Serum hepatitis virüsünün kuluçka devri ise 90 gündür.

b - Mukavemet : Hepatitis virusunun 56 °C da yarım saat dayanıklı olmasına karşı serum hepatitis virusu 56 °c ye bir saat dayanır. Neefe, Baty, Reinold ve Stokes (34) 1947, ye göre sarılık etmeni oda derecesinde %0,5 fenole, etere, 1:2000 merthiolate'a bir yıl dayanıklıdır. Keza ağır surette kirlenmiş sularda hayatiyetini uzun zaman saklamaya muktedirdir. Suda 1 p. p. m. artık klor kalacak surette klorlama virusu otuz saniyede öldürmeğe yetmez. Keza suları aktif kömürle, alüminyum sulfatla, sodyum karbonatla, muamele etmek te öldürmeğe yetmez. Çok kimsenin kanlarının bir araya toplanması uygun görülmemektedir (% 7 serum hepatitisi husule getirmektedir). Ultraviyole ışınlarından müteessir olduğu ve bu usulle kanların sterilize edilebileceğini Oliphant göstermiştir.

c - Virusu havi materyel ile gerek ağız ve gerekse parenteral yol ile insanları enfekte etmek mümkündür. Halbuki serum hepatitis virusu yalnız parenteral yol ile insanlara nakledilebilmektedir.

ç - Virusun insanlara bağışıklık verdiği Neefe (35) 1945 tarafından gönüllüler üzerinde yapılan deneyleri ile gösterilmiştir. Bu bulgular Havens (36) 1946 tarafından desteklenmiştir. Hepatitis geçiren gönüllere 6-8 ay sonra yeniden virus verildiği zaman bağışık oldukları, önce Pennsylvania virusu ile bağışıklanmış kimselerin Sicilya virusu ile inoküle edilmeleri ile gösterilmiştir.

d - Bununla beraber hepatitis'e karşı bağışıklık tam değildir. Bir çok yazarlarca bir kaç kere sarılık geçirenlerin miktarının pek de az olmayıp %5 den fazla olduğunu, hatta sarılıksız seyr eden vak'aları da göz önüne alacak olursak bu oranın daha da yükselineceğinin kabul etmek gerekir.

f - Salgın sarılığın nekahatında olanların serum sarılığına karşı bağışık olmamaları bu iki virus arasındaki farkı belirtir.

g - Seroloji : Salgın bağırsa virusunun insan kanında koyun kanlarına karşı heterolog antikorlar husule getirdiğini bildirmişlerdir Eaton ve arkadaşları (37) Wassermann ve Kahn tepkimelerinin de müsbet olabileceğini önce Kuzell ve Puccinelli (38) 1944 ve sonra Waelsch (39) 1946 bildirmişlerdir. Had safhadaki hasta serumu ile nükaha serumunun ve nükaha serumu ile normal insan karaciğer lüzü su ekstralarını presipitasyon verdiği bildirilmiştir.



Son zamanlarda kompleman birleşmesi üzerinde çalışan ve bu alanda yetkili olan Havens ve arkadaşları (10) 1949; normal ve salgın sarılıklı insanların dışkısını süspansiyon yaparak süzdükten sonra santrifüje edip -40 °c ye soğutulmuş metanolü yavaş yavaş katıp 18000 r. p. m. de çevirip bir kaç kere metanol ile muamele etmek ve Ph 4,5 da çöktürmek suretile hazırladıkları antijen ile kompleman birleşmesi deneyinde müspet sonuçlara varmışlardır. Sonuçlar aşağıdaki çizelgede gösterilmiştir.

#### Kompleman Birleşmesi Deneyi Sonucu

Hastalık günleri	Muayene edilen Serumlar		
	İncelenen	Müspet	Yüzde
7—13	56	40	71
14—30	46	41	89
31—50	41	35	85
51—80	22	13	59

Aynı antijen ile sirozlu hastalarda %50 oranında müspet sonuçlar elde edilmiştir. Yazarlar bu antijenlerin heterolog tipte olduklarını, virusun infeksiyozitesi ile ilgili bulunmadığını bildirmişlerdir.

h - Gamma globülünün nötralizan kudreti olduğunu Neefe ve arkadaşları bildir-

dirmişlerdir ki, korunum bölümünde bundan bahsedilecektir.

i - En son araştırmalara göre New Castle virusu ile başkalanmış o gurubu insan alyuvarları ile hepatitis epidemica ve intani mononükleosis'li hastaların serumlarının yüksek oranda aglütinasyon titreşi gösterdiklerini A. Evans (41) 1950 göstermişlerdir. 10 c.c NVD Avustralya virusu ile o gurubu 0.5 c.c. insan kanı (üç kere yıkanmış) 37° lik su hamamında yarım saat bırakıldıktan sonra alyuvarlar tuzlu su ile tekrar üç kere yıkandı %1 süspansiyonu yapılır ve 0.2 c.c olarak ilâve edilir. Bir saat oda derecesinde bırakıldıktan sonra aglütinasyon okunur. Bu suretle Avusturalya suşu ile muamele edilmiş salgın bağırcaklı serumlarının %74 ünde, Connecticut suşu ile ise %30 unda müspet sonuç alınmasına karşı muhtelif intani hastalıklarda azami %13 müspet sonuç elde edilmiştir. Bu yazar usul ıslah edilince teşhis bakımından istifade edilebileceğini bildirmektedir.

EPIDEMİYOLOJİ : Salgın sarılık dünyanın hemen her tarafında bulunan bir hastalıktır. Avrupa'da İskandinav memleketleri, Almanya, Fransa, Polonya Rusya, İtalya ve Balkanlarda bulunduğu gibi, Afrika, Amerika ve hattâ Okyanus adalarında bile vardır. Türkiye'de birinci dünya savaşı sırasında salgınlar yapmış olduğu anlaşılmakta beraber, ikinci dünya savaşı içinde de salgınlar yapmıştır. Buna aile

yayınlar Türk Literatüründe de çıkmıştır Sökmen 1945 (47), Noyan (31) ve diğerleri, Bizzel yazar 1942 yılında askerler arasında Trakya ve İstanbul'da, 1946 yılında Zonguldak'ta asker ve maden işçileri arasında ve nihayet son yıllar içinde Ankara'da bir okulda çocuklar arasında (ilk okul çağındaki) ve bu satırların yazıldığı sıralarda Refik Saydam Enstitüsü personeli arasındaki bir kaç vak'alık ufak salgınlar görmüşür, ki bunlarda hepatitis epidemica'nın menleketimizdeki andemik hastalıklardan birisi olduğunu belirtmektedir.

Salgın bağırca esas itibarile sağlık şartlarının nisbeten geri olduğu yerlerde bulunan bir hastalıktır ve çocuklar bu gibi yerlerde açık veya gizli olarak hastalığı geçirirler: ve böyle yerlerde hastalık andemik olduğu halde salgınlara pek sık rastlanmaz. Binaenaleyh daha ziyade çocukların, okulların, yetimhanelerin, akıl hastanelerinin salgın hastalığı ve tipik bir harp hastalığıdır. Bilhassa bu sonuncu özelliği İkinci Dünya Savaşı sırasında iyice anlaşılmıştır. Cookson (43) 1944 un Gloucestershire'deki 54 ilk okulda (40,000 öğrenci) bir yıl içinde ihbar edilen salgın sarılık vakasının 254 olup bir bukadar da ihbar edilmemiş vak'a ile (ihbarı mecburi degildir) hiç olmazsa 0/015 sarılıksız seyr edip teşhis edilemeyen vak'aları da bu rakama ilâve edecek olursak İngiltere için ihmal edilemeyecek bir rakam elde edileceğini bildirmiştir.

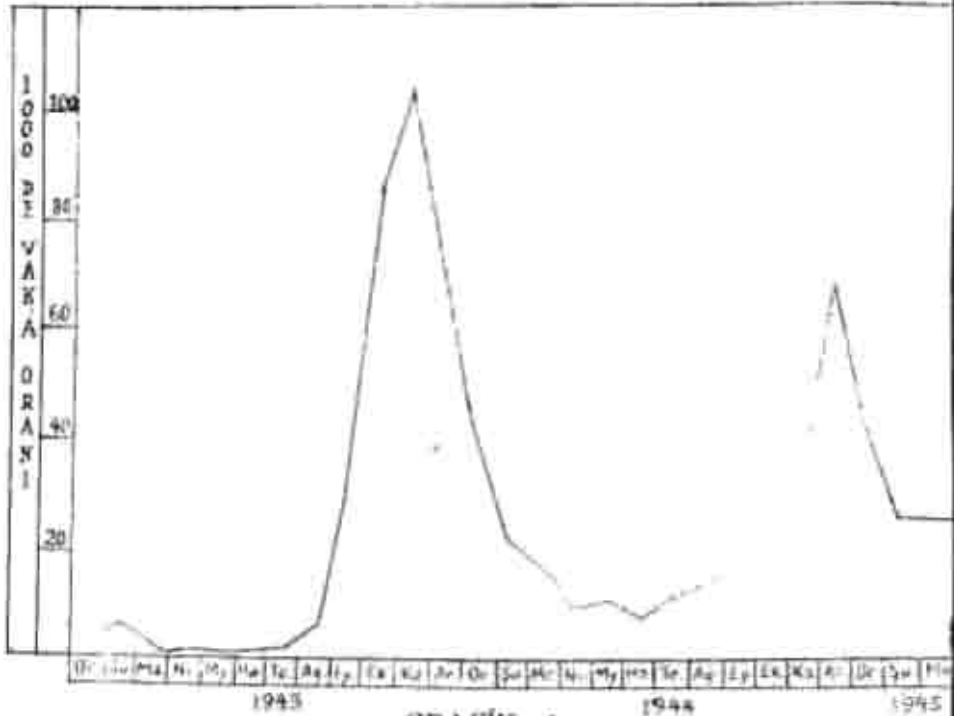
*Mortalite; morbidite:* Salgın sarılık, sağlık şartları bozulmuş ve haiki bağışık olmayan bölgelerden endemi alanına gelen askerler arasında salgın yaparak harp salgını vasfını kazanır. Meselâ, 1947 yılında bir Yeni zelanda tümeni Suriye'den Elalemeyn cephesine nakledilmiş, bunun bir alayı geride kalmış (3500 kişi), iki alayı ise cepheye sürülmüştür. Cephenin 15 Km. gerisinde tıbbî birlikler ile ikmâl personeli bulunmakta imiş. Cephe hattı Almanlar'dan zaptedilmiş olup o bölgede salgın olduğu alman esirlerden öğrenilmiş bulunuyordu. Kısa bir zaman sonra 7500 kişiden ibaret olan cephe birliklerinde hepatitis salgını çıkmıştır ve lain 1059 kişi hastalanmıştır. Aradaki tıbbî ve ikmâl birliklerinde hiç hastalık görülmemesine karşı gerideki ültiyal alayında da sadece 74 kişi hastalanmıştır, Raymond Kirk (44) 1943 Bu örnek bölgenin ekkisini gösterdiği gibi kitlenin bağışık olmamasının salgının genişlemesine nekadar yardım ettiğini de belirtmektedir. Nitekim Yeni Güne'de Hollandia'ya çıkan bir birlikte ilk ay içinde sarılığa tutulanların oranı binde 3,354 iken, ikinci ayın sonunda binde 920 gibi pek yüksek bir rakama ulaştığını Trussel (45) 1947 bildirmiştir. Görülüyor ki, salgın sarılık müsait yerlerde pek fazla genişleme istidadında olan bir hastalıktır. Yukarıdaki misalde olduğu

gibi Kuzey Afrika harekâtı sırasında yalnız Amerikan birliklerinde 35,000 vak'a görülmüş ve beşinci ordunun bazı birliklerinde, gözden kaçan vak'alar hariç olduğu halde salgının şiddetli anında binde 670 gibi bir morbidite göstermiştir, Gauld, Ross (46) 1946.

Ölüm oranı salgın bağırcaada oldukça azdır; ve bu bakımdan hastalık fazla önem arz etmez. Yukarıda bahsi geçen yazarların verdiği çizelgeyi literatürde görebildiğimiz en geniş istatistik olması bakımından aynen alıyoruz:

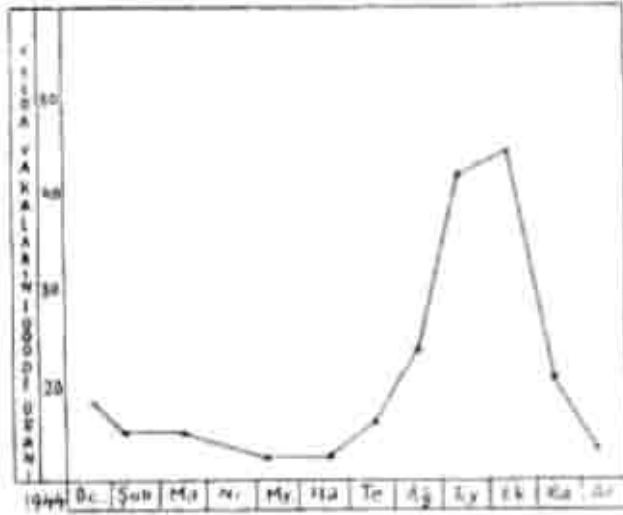
Tarih	Vak'a	Ölüm	Ölüm % si
Şub 1943-Şu.44	19471	15	0.76
Mart 44 Mart 45	15620	55	3.58

Fakat bu ölüm oranı ufak salgınlarda ve sivil halk arasında daha düşük olup binde bir civarındadır ve ölüm en ziyade alkolikler arasında ve nekahatta alkol kullananlar arasında görülür. Mevsim: Sarılık vak'aları mevsime göre artar ve eksilir. Aşağıdaki grafikler Alman ve Amerikan ordularında Kuzey Afrika'da çıkan vak'aların aylara dağılışına göre tanzim edilmiş olup, güz aylarında vak'a sayılarının ne kadar artmakta olduğunu iyice belirtmektedir.



GRAFİK 1

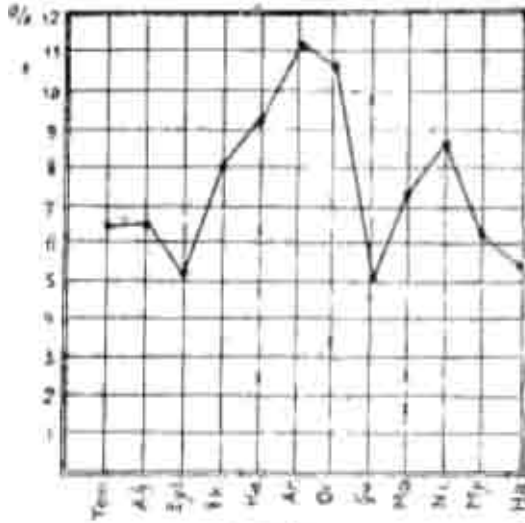
Amerikan ordusunda Nalousia'da H. epid. Salgını : Ross ve Gauld : Amer. J. Hygiene 1946, 43 den alındı



GRAFİK 2

14 üncü Alman Ordusu Salgını Ross, Gault; Amer. J. Hygiene 94b-13

Bu durum Türkiye'de de aynidir. Ankara Tıp Fakültesi I ve II. Dahiliye, Intaniye. Nümunç Hastahanesi



GRAFİK 3

böcekler ile yayılan hastalıklardır. Güzün ve kışın salgın yapanlar ise çok kere soğuk algı ve dınışık intanı suretiyle buluşan hastalıklardır

Dahiliye, Çocuk hastalıkları, klinik ve poliklinikleri, ile Erzurum Çakmak Hastahanesi kliniklerine yatan veya miracaal eden hastalardan sarıklı olanların Prof Noyan (31) 1950 tarafından yayınlanan istatistiklere göre taramızdan tanzim edilen ortam grafiğinde, gaganın tam Kasım, Aralık, Ocak aylarına rastladığı ve ikinci bir gaganın ise Nisan ayma rastladığı dikkati çekmektedir. Hepatitis epidemica şu halde bir güz hastalığıdır. Yazın salgın yapan hastalıklar daha ziyade

Bulaşım Yolları: Gauld ve Ross (46) 1946 nın raporlarına göre damlacık intanının rolü büyüktür. Holler ve diğer Alman bilgileri, Hartfall, Damadran (47) 1944 ve diğerleri damlacık intanının rolünü belirtmişlerdir.

Temas intanı da salgın sarılığın yayılımında büyük rol oynar. Bunun bir misalini Cookson (43) un yayınladığı salgında görebiliriz. Bir çocuk yuvasına, sarılıktan hastahane de yatıp yeni çıkan bir anne ziyarete gelerek kendi çocuğu ve diğerleri ile bir müddet meşgul olmuştur. Tam 34 gün sonra aniyen bir bulaşımın bağırsa salgını patlak vermiştir. Keza Gauld ve Zhdanov (48) 1949 sarılıklı aşıcılardan çıkan salgınlar yayınlamışlardır. Bu şekilde olan salgınlar genel olarak ufak çapta olurlar. Murphy ve arkadaşları (49) 1946 çıktığı aşıkâr olarak süt olan bir salgın yayınlamışlardır.

Kuluçka süresi sonu ile sarılık başlangıcı sırasında virüsün sidik ve dışkıda bulunduğunun kesin olarak ispat edilmiş olduğundan yukarıda bahsetmiştik. Gönüllülere jelatin kapsüller içerisinde dışkı vermek suretiyle van Rooyen ve arkadaşları (15), süt ile karışık dışkı ve sidik icirmek suretiyle de Findley ve Wilcox (16) 1945 taraflarından kesin olarak gösterilmisti. Dışkı ve sidikle kirlenmiş veya kirli ellerden bulaşmış yiyecekler ile salgınlar çıktığını Reed ve arkadaşları (50) 1946, Zhdanov (48) göstermişlerdir.

Su ile husule gelen salgınlar önce Neefe ve Stokes (51) 1945 ve sonra da Olin (52) 1947, Gauld (46), Sundell (53) 1949 gibi bir çok yazarlar tarafından bildirilmiştir. Olin, ekseri misafirleri bir hafta ikamet eden mevsimlik bir otelde çıkan bir salgını yayınlamıştır. Kırk kişinin hastalanmasına sebep olan (% 40) bu salgın incelenirken su dikkati çekmiştir. Otelin yanında olan bir gölden alınan su çeşmelerden akıyordu ve otelin lağımları da biraz yakında aynı göle akmakta idi. Salgın çıkmasından biraz önce otel işçilerinden birisinin salgın sarılıklı bulunduğu ve lağımları kirlenmiş olduğu ve bu suretle enfekte olan göl ve çeşme sularından otel misafirlerinin intanı almış olacakları tespit edilmiştir. Etyoloji bölümünde virüsün mutal su klorlama derecesine dayanıklı olduğunu belirtmiştik. Neefe, Baty, Reinold ve Stokes (34) 194 milyonda 40—50 oranında kirlenmiş olan suyu diyatome süzgeçlerden süzdükten sonra gönüllülere icirmek suretiyle bunların (% 40) u bu salgın bağırsa husule getirmeğe muvaffak olmuşlardır. Sundell (53) Grengesberg (5806 nüfuslu) maden şehrinde suyu kirlenmesi sonucu bir yıl içinde kasaba halkının % 10 dan fazlasının sarılığa yakalandığını bildirmiştir. İhtimal ki normal şekilde klorlanma suların sterilize edilmesine yetmemiştir. Açık

kuyularda virusun uzun zaman virulan olarak kaldığına Zhdanov dikkati çekmektedir.

Su salgınlarında hastalanma oranı yüksek olup % 40—50 civarındadır.

Salgın bağırmanın yayılımında karasineklerin rolünden ilk olarak, Kirk (44) 1943, yukarda zikredilen Yeni Zelanda tümeni salgınıni inceleyen bahs etmiştir. Salgın çıkan bölgede ölümler iyi gömülememiş, her taraf dışkı ile bulaşmış, alanda sayısız sinekler uçmakta imiş. Bölge sarılık salgını olan düşmandan zaptedilmiş imiş. Yerin çok sıcak, çöl, mevsimin yaz olması sebebi ile nezeli hastalıklar yokmuş ve binaenaleyh damlacık intanı bahse konu olamazmış. Erler siperlerde iki üç kişilik guruplar halinde olduğundan temas intanı bahse konu olamazdı, ve esasen erlerin birbirlerini bulaştırdıklarına dair delillere de rastlanmamıştı. Ziyaretçiler, teskereci erler, ikmâl eratı arasında vak'aların olmaması, buna karşı cephe eratının gerek kendilerini ve gerekse yiyeceklerini sineklerden koruyamamaları sinekleri itham ettirmiştir. Sinekler açığıtaki ölü ve dışkılarından virusu yiyeceklere, erlerin ağız ve ellerine nakletmekte idiler.

Salgın sarılığın dizanteri ve diğer barsak hastalıklarından sonra daha kolaylıkla arttığı, solunum aygıtı hastalıklarının da yayılmasını kolaylaştırdıklarını bir çok yazarlar bildirmişlerdir. Zhdanov uçaklar ile salgının kolayca nakledildiğini Rusya'daki gözlemlerine dayanarak bildirmektedir. Gauld Şimali Afrika hareketi sırasında hava personelinin daha çok hastalandığına dikkati çekmektedir, halbuki bu personele daha itina ile bakıldığı da muhakkak idi.

Bütün bu bilgilere rağmen hastalığın yayılma yolları henüz tamamiyle aydınlatılmış değildir. 0.01 c.c. enfekte kan ile hastalığın nakledilebilmesi, iyi kaynatılmamış şırıngılar ile hastalığın sanıldığından fazla ölçüden nakledildiği kanaatini uyandırmıştır. Droller (54) 1945 böylece, bir diyabet kliniğinde çıkan salgın vak'alarını yayınlamıştır. Keza kan emici böceklerin rolü henüz ispat edilmemiş olmakla beraber araştırım konusudur.

**PATOLOJİ :** Salgın sarılığın Raholm ve Iversen (55) 1939, Dibble Mc Michael, Sherlock (56) 1943, Cracium ve arkadaşları (9) ve bilhassa Lucké (10) taraflarından yapılan otopsi ve araştırmaları sonucu aydınlanmıştır. Lucké had vak'alarda ölümün on gün içinde husule geldiğini görmüş (hepatitis epi demica fulminans) ve bunların otopsi materyellerini iyice incelemiştir. Bu suretle mutad vak'alara ait bulguları ayırt etmiştir.

Rasat bir hepatitis vak'asında karaciğer hücrelerinde yozlaşım (dejeneresans), vaküolleşim, nekroz, hücre dizilerinin bozulması dikkati çeker. Hastalığın seyri ilerledikçe mitofik nükleuslar, periportal infiltrasyon, retikulo - endotelial proliferasyon, hiperdiyapedeze rastlanır. Hastalık şifaya doğru gittikçe rejeneresans başlar. Bu hali aspirasyon biyopsileri ile sık sık takip etmek mümkündür.

Ağır vak'alarda ise, karaciğerin küçüldüğü, yumuşayıp sarardığı dikkati çeker. Histolojik olarak yukarıdaki bulgulara ilâveten şiddetli harabiyete karşı rejeneresans belirtileri bulunmaması dikkati çeker. Periportal stromala plazma hücreleri, lenfosit, alyuvar, monosit, nötrofil ve eozinofillerden mürekkep olan bir infiltrasyon bulunur.

Aspirasyon biyopsilerde, nekroz sırasında hafif bir periportal infiltrasyonun devam ettiği, ve bu tesbit edildiği müddetçe de timol bulanıklık ve sefalın flokülasyon deneyleri müsbet sonuçlar verir.

**KULUÇKA SÜRESİ:** Yukarıdanberi adları bildirilen yazarlarca salgın bağırcaın kuluçka süresi 5-40 gün olduğu bildirilmiş ve ortalama olarak ta 16-30 gün olarak kabul olunmuştur. Holler, Tiltz, Oktay, (29) 1950 kitaplarında bu müddetle iki gün ile bir kaç aya kadar çıkarmakta olduklarından ve kitaplarında serum hepatitisten bahsedilmemesine göre, iki hastalığı ayırarak kabul etmeleri, bu işle meşgul olan Anglo-Sakson yayıncılarına aykırı olmaktadır. Her iki hastalığın başlıca farklarından birisi de serum hepatitis'in 90 gün civarında olan uzun kuluçka devri olduğuna yukarıda işaret etmiştik.

**Klinik belirtiler:** Gerçek salgın ve gerekse endemi vak'alarında klinik belirtiler hemen tamamıyla birbirinin aynıdır. Yalnız vak'aların başlama şekli yere, salgına ve vak'aya göre değişebildiği gibi, salgın sırasında muhtelif şekiller gösterebilir. Bunlara rağmen ortalama vak'alarda hastalık belirtilerini iki dönemde toplamak mümkündür.

- a — Başlangıç dönemi: Sarılık öncesi: Prodromal Period (stage)
- b — Sarılık dönemi: Icterus period.

**Başlangıç dönemi:** Bu döneme ait belirtiler tek tek vak'alarından ziyade salgın sırasında dikkati çeker; ancak bu sırada teşhis edilebilir. Endemi vak'alarında ise ekseriya gözden kaçır veya sarılık öncesi belirtileri olduğu hâtra bile gelmez. Bunun tipik örneği ikinci dünya savaşı sırasında görülmüştür. Ross, Gaud (46) 1946, Kuzey Afrika hareketleri sırasında bilhassa İtalyan hekimlerince hastalığın pek iyi tanınmaması sonucu, müttefik hekimlerince de, önceleri bu gibi belirtiler gösteren hastaların yukarı solunum yolları hastalığı, çıkağı be-

lırsız humna (F.U.O.) adı ile hastahaneye gönderilip iyileşerek çıkarıldıkları, aynı hastaların bir kaç gün sonra bu sefer sarılık ile tekrar hastaneye yatırıldıklarını ve fakat hekimler hastalığı tanıdıktan sonra bu gibi hataların tamamile önlenmiş olduğunu bildirmişlerdir.

Başlangıç herhangi bir bulaşıcı hastalıkta olduğu gibidir. Kaide olarak aniyen ve çığrime (\*) ile başlar, ağrı ve sızılar olur. Ateş genel olarak orta derecede olmakla beraber (38° ve civarı) bazen 40° ye kadar da yükselebilir. Titremenin ve katılmanın da görüldüğü bildirilmiştir. Ian Gordon (32) 1943 e göre vak'aların % 85 inde göz arkası ve alın ağrıları da vardır. Kol, hacak, sırt ağrıları vak'aların hemen 2/3 ünde vardır. Ateşe rağmen nabzın yüksek olmaması dikkati çeker. Bu belirtilerden başka, arıza göre çeşitli yazarlar çeşitli laksimler, gruplandırmalar yapmışlardır ki bunlara da kısaca temas edeceğiz.

Ian Gordon (32) 1943 ün 168 Vak'adaki tasnifine dayanarak :

a) Ateşli gurup (88) vak'a

b) Ateşsiz gurup (80) vak'a olarak ayırmıştır.

a - Ateşli gurupta Gordon ve onu destekleyecek şekilde Waring (57) 1943 ve diğerlerinin gözlemlerine göre (9-20-22) Siede, Luz, Ursu Herzberg... sindirim aygıtı belirtilerinden bulantı, kusma, mide üstü ağrısı, yiyesi yokluğu görülür. Bunlarda peklik 1/3 vak'ada bulunduğu halde sürgün ancak vak'aların 0'09 unda tesbit edilmiştir. Bu itibarla Waring bu gurubu kusmalı gurup olarak ta adlandırmıştır.

b - Ateşsiz gurup : Bunlarda ateş ya hiç yoktur, veya olsa bile az sürer ve 37.5 civarındadır. Bu gurubun başlıca karakteri sürgün oranının fazla olmasıdır. Fakat bu da salgına göre değişir, bu yüzden kesin oranlar verilmemekle beraber, belirtilerin ortalama oranlarına gösteren Gordon (32) 1943 tarafından tanzim edilen bir çizelgeyi aşağıya ahyoruz :

(\*) Çığrime tabiri Orta Anadolu'da halk arasında kullanılan bir kelime olup ateş yükselirken gelen ve titremesiz üğümeye hisleridir. "CHILL..



BELİRTİLER	ATEŞLİ	ATEŞSİZ
	VAK'ALAR	VAK'ALAR
	%	%
Çiğirtilme .....	76	
Gazartması sızması ..	34	25
Alın ağrısı .....	61	32
Şerh kol ve bacak ağ.	64	14
Yiyemezlik .....	37	83
Bulantı .....	86	71
Kusma .....	56	49
Karın ağrısı .....	51	45
Pekelle .....	36	25
Büğüün .....	7	9
Sarılık öncesi dönemi	5-8 gün	4-1 gün
Süresi sarılık süresi.	23.3 *	25.3 *

Len Gordon, Brit. Med. J. 1943, 4319-308

bulbulu sebep olmuş olduğunu yukarıda belirtmiştik.

Karaciger henüz büyünmemiş olmakla beraber perküsyon ile karburgalar kıyısını geçmek üzere olduğu tesbil edilebilir ve hasta o bölgede ekseriya köt bir ağrı hisseder. Neza el yoklamı ile de ağrıdır. Dalak vak'aların %, 10-15 inde büyünmüştür. Lenfoadenopati sık olarak görülür ve buna bilhassa boyun arkası bezelerinin büyünmesi şeklinde rastlanır.

Kan nuayenesinde belirgin olan hal hafif derecede lökopeni, nisbi lenfositoz ve anormal lenfositlerin kanda dolaşmasıdır. Holler ve arkadaşları hastalığın ana vasfı olarak monositoz (% 15) ve adenopatiyi kabul ederler.

Cookson (43) 1944, Francis (58) 1947 ve diğer bir çok yazarlarca da belirtildiği gibi vak'aların takriben yüzde onunda, birinci gün ile altıncı gün arasında, çok kere kurdeşen şeklinde, fakat bazen makülopapüler tipte döküntülere de rastlanabilir.

Hastanın idrarı koyu, maun rengini almaya, dışkıının rengi ise açılmaya başlar. Zamanla kül rengi ve kilsli (clay coloured) görünüş kazanmaya başlar. Bu sırada Hanger testi de müsbetleşmeye başlamıştır. Allen, Capps, Barker (59) 1946. İkterus İndeks bir kaç misli yükselmiş, Van Den Bergh deneyi de direkt müsbet olmak üzere veya müspettir. Timol bulamkılık deneyi henüz müsbetleşmemiştir.

Genel olarak sindirim aygıtı beldekleri ikinci veya üçüncü günlerde kendini belli ederler yiyeminin kayb olması, bilhassa yağlı yiyecekleri kusma hissi göze batar derecededir. Bilhassa ateşli hastalarda olmak üzere, bazı vak'alarda bademcik alazı (angina) ve yutakalazı (pharyngitis) ve nezle görülebilir. Yukarı solunum aygıtı belirtilerinin bulunması bazı yazarlara grip virüsünün hastalığa iştirak ettiği fikrini ka-

Bunların bilinmesini önemli sarılıkta seyreden vak'alarda teşhis yardım edebilmeleridir. Böyle vak'alarda klinik belirtiler bundan ileri gitmezler.

Başlangıç dönemi süresi vak'aya göre çok değişir. Genel olarak ateşlilerde ortalama olarak beş gün, ateşsizlerde 3-7 gün olur. Gordon kendi vak'alarında azami had olarak 17 gün bulmuştur. Bazı vak'alarda sarılık öncesi dönemi ile sarılık dönemi arasında iki ile on gün kadar bir aralık bulunur; bazanda hiç bulunmaz. Bazı vak'alarda ise ilk belirti sarılıktır ve yukarıda sıralanan belirtilere hiç rastlanmaz.

**SARILIK DÖNEMİ:** Genel olarak hastanın biraz iyileşmesini takip ederek sarılık kendini gösterir. Sarılık önce gözaklarında başlar, yüze, boyuna ve sonra bütün vücuda yayılır; ve renk başlangıçta limon sarısı renkte iken sonradan bir iki hafta içinde, bilirubinün bilirubinine tahavvül etmesi dolayısı ile kirlili yeşil renk alır. Sarılıkla beraber bazı vak'alarda şiddetli kaşıntılar husule gelir. Kaşınıtı sonucunda kurdeşen belirtileri husule gelebilir; bazı vak'alarda ise hiç kaşınıtı hasıl olmaz.

Evvelce sarılık bölümünde bahsedilen iki grup arasında sarılık başlayınca hiç bir fark kalmaz. Dikkate değer nokta, başlangıç devresindeki bazı çok gürültülü sindirim aygıtı arızasının, yani sürgün, kusmalar, mide üstü ağrıları, kas, sırt, alın ağrılarının sarılığın çıkması ile hemen kaybolmasıdır. Bu yüzden hasta hemen rahat eder. Sarılık arttıkça hastanın nabız sayısı da azalır; kırka kadar inebilir. Uyuklama başgösterir, bazen şiddetli kusmalar olabilir, ve bu durdurulmaz kusmaları teskin için toplardamara tuzlu su zerki icab eder.

Bu dönemin ikinci karakteristik özelliği karaciğerin büyümesidir. Ekseriya kaburga kıyasını geçer, yumuşak ve elyoklamı ile ağrılıdır. Büyüme miktarı vak'aya göre değişir ve bazen kaburga kıyasını 10 cm. kadar geçer. Karaciğer bölgesindeki ağrılar zaman zaman artarak taş belirtilerini andırır. Karaciğer büyümesi vak'aların % 55 inde görülür. Bazı hallerde karaciğer büyümesi ile sarılık süresi arasında bir ilgi olabilirse de kaide olarak söylenemez, bazen aksi de olur.

Karaciğerle beraber dalak ta büyür. Bihassa boyun arkasında olmak üzere boyun, koltuk, kasık lenfa bezlerinde büyümeler tesbi edilebilir. Holler bu arazi hepatitis epidemica'nın klâsik belirtisi olarak ileri sürmektedir. Fakat geniş istatistiklere göre dalak vak'aların ancak % 14 inde büyük bulunmuştur (sıtmanın olmadığı yerlerde).

Yutakalazı, bademeikalazı gibi belirtilerden eser kalmaz; dil izdir veya bazen pashı olur.

Hastanın sidiği iyice koyu renk almış ve tam maun rengindedir. Dışkı da kilsı görünümündedir, mamafih bazan renk değişmesi ayabilir. Bazı hastalarda barsaklarda çok gaz teşekkül ederek atmaz eder.

Sarılık başlayınca ateş düşer, fakat bazı hastalarda subfebril devam edebilir.

Sarılık dönemi süresi vak'aya, salgına tâbi olarak bir hafta ile hafta kadar sürebilir. Mamafi, nadir olmakla beraber, subikterik ak altı ay kadar devam ettiği de vakidir. Bu müddet içinde hasır ağırliklarından oldukça fazla miktarını kaybederler.

Nekahat ağır ağır teessüs eder; bu sebeple askerlikte kıt'aların kaybı uzun müddet için artar. Ölüm nadir, bilhassa çocuklarda pek olmakla beraber askeri birliklerde fazla olabilir. Genel olarak günlerde husule gelir. Huzursuzluk, şuurun kaybı ve karaciğer taşı ile ölüm, had atrofi belirtileri ile vâki olur.

LABORATUVAR BULGULARI: Kan: alyuvar sayısı genel olarak normaldir, Akyuvalar 10000 i pek aşmaz. Çok kere lökopeni, d lenfositöz vardır. Kanda monositlerin oranı % 15 i bulur. Hol-Havens'e göre bunlar hakiki monosit olmayup intani mononükleüs'te görülenlere benzeyen hücrelerdir. Gordon'un ortalama akör ayırdıcı sayımı sonuçları şu şekildedir: Parçalı % 55, lenfosit % 9, monosit % 3. Yazarların gözlemlerine göre bu ortamlarda çok farklar olmaktadır.

Sedimentasyon: Genel olarak sedimentasyon 50-60 m.m. civarında düşük olmakla beraber, bazı vak'alarda 90 m.m. nin altına düşü de vardır. Bazı yazarlar kataral sarılık ile hepatit epidemiki mak isterken sedimentasyondan da istifade etmek istemişlerse de dicit vasıta olamamıştır.

Sidik: Safra daha sarılık çıkmadan önce çıkmaya başlar ve ik boyunca devam eder. Gordon, Gmelin ayırıcını müsait buluş ve kanda bilirubin çok olduğu devirlerde sidikte bu ayıraç menfi sonuçlar alındığını bildirmiştir. Urobilinojen ekseriya sarılık zisi dönemi sonuna doğru ve sarılığın ilk bir kaç gününde şid-e müspettir. Hatta dışkı kilsı renkte olduğu zaman bile bir çok vak'alarda müspet bulunabilir. Zira salgın bağırıcada tam tıkanmanın

hiç bir zaman vakı olmadığını, dışkı tam kül rengi iken bile sonda ile safra alınabileceğini Van Rooyen ve Gordon (60) 1942 göstermişlerdir. Mamañih nadir tam tıkanma vak'aları da vardır. Sarılığın ilk bir iki günü içinde sidikte geçici albüminüri ve hyalin üstüvanelere rastlanabilir.

**Sarılık göstergisi (Icterus Index):** Bu sarılığın şiddetine göre gütikçe artar. Çok ağır sarılık vak'alarında 200 e kadar yükselebilir; ortalama 20-60 arasındadır, sarılık kaybolduğu halde bile bir kaç hafta yüksekliğini muhafaza eder.

Van den Bergh usulüyle kanda bilirubin yüzde 10-20 mg. kadar yükselmiştir. Hemolitik sarılığın aksine olarak burada direkt olarak müspettir. Mamañih bilirubin miktarının sarılık şiddeti ile mütenasip olması şart değildir.

Wasserman, Kahn deneylerinin müspet olabileceğinden evvelce bahsetmiştik.

Hastalığın bir virustan ileri gelen hepatitis olduğunu yukarda belirtmiştik. Bu hale göre karaciğerin çeşitli görevlerinde bozukluklar olacağı açıktır. Bunu, karaciğerin karbonhidrat, toksin giderim, protein metabolizmalarını araştıran lepkimeler ile meydana çıkarmak mümkündür. Bu hususta serum lözfataz, timol bulanıklık, hanger, bromaulfaleim, galaktöz yükleme, asit hipürik, kadmiyum testlerinden istifade olunur. Bunlardan ayırdama (tefriki teşhis) bölümünde tafsilatı ile bahsolunacaktır. Burada hastalık seyri sırasında aldıkları durum belirtilecektir.

**Serum Fosfataz düzeyi:** İlk olarak Kay ve Oscar Bodansky tarafından önemi belirtilen alkali fosfatazların çıkışı henüz kesin olarak bilinmemektedir; ve Bodansky ye göre patolojik hallerde, karaciğer ve pankreasta, Kay, Armstrong ve Banting'e göre ise çıkışını kemik iliginden alır. Young ise kemikten menşee almadığı kanaatin-

dadır. Kliniklerde sarılıkların ve dört muhtelif hastalığın durumunu incelemek için kullanılan bu deney tıkanma sarılıklarında çok yüksek kıymetler verdiği halde, hepatitis epidemica'da hafif müspettir. Roberts 50 tıkanma sarılığı vak'asında çok yüksek kıymetler elde etmiştir. Dedeoğlu (61) 1941, Frank'ın kliniğinde 18 tıkanma sarılığı vak'asında 24-94 gibi çok yüksek kıymetler bulmasına karşı, 15 hepatosellüler sarılık vak'asında azami 15, ortalama olarak 3-4 Bodansky ünitesi bulmuştur. Gsell (62) de salgın bağırsa vak'alarında

bu deneyin yüksekçe sonuçlar verdiğini bildirmiştir. Hemolitik sarılık vak'alarında ise normaldir. O halde sarılıkların ayırında bundan istifade edilebilir. Kandaki bilirubin ile muvazi gitmez, Bilirubin normale düştükten bir hayli zaman sonra normalleşir, Csell 1948.

**Galaktöz yüklenme :** Karacigerin karbon hidrat metabolizmasının incelenmesine yarar. Bulaşkın sarılıkta çok kere 3 gr. şeker idrarla çıkar. Bu da hastalığın birinci haftası sonuna doğru yükselmeye başlar. (Bergman 1932). Mc Lagan na göre nekahat devrinde aylarca yüksek kalarak devam eder. Bu itibarla karacigerin durumunu takibe yarar.

**Timol Bulanıklık deneyi :** 1940 ta ilk olarak Mc Lagan tarafından bulunmuştur. Bulanıklık, beta globulin, fosfolipid, kolesterol ve timol kompleksinden husule gelir (Tompson ve Cohen). Bu deney hem kolay yapılışı, dereceli olması ve hem de daha duyarlı olması dolayısıyla bir çokları tarafından tercih edilir. Normal kimselerde ve diğer bazı hastalıklarda, meselâ tifo, sıtma, granuloza, Weil hastalığı gibi hallerde, anormal proteinler bulunduğu hallerde müspet olmakla beraber salgın sarılıkta kıymeti haizdir. Diğer karaciger testlerine göre timol bulanıklık deneyi bir hafta sonra müspetleşmeye başlar. Hunkel ve Hoagland (63) 1946. Bu yazarlara ve Stillerman (64) 1948 e göre azami hadde vardığı zaman ekseriya sarılık tamamiyle kaybolmuştur. Aspirasyon biyopsi muayenelerinde timol bulanıklık testinin menfileştiği zaman hepatitis belirtilerinin de kaybolduğu histolojik olarak tespit olunmuştur. Hastalığın üsteleyeceği vak'alarda yüksek kıymeti uzun müddet sürer. Bu itibarla Stillerman nekahatın sonunu tayinde bundan istifade edilebileceğini ileri sürmektedir. Yalnız tıkanma sarılığını ekarte etmekte kullanılamaz.

**Hanger : Sefalin flokülasyon deneyi :** Karacigerin protein metabolizması ve serumun gamma globulin fraksiyonu ile ilgili bir tepkimedir. Hastalığın ilk üç haftası içinde süratle müspetleşir, ancak vakaların % 25 inde (Stillerman ve diğerleri) olumsuzdur (menfidir); % 7 vak'ada ise olumludur. Yukardaki testle mukayese için verilen istatistiklerden şu çizelgeyi özetliyoruz :

Vak'a sayısı	Ty. Bul.+ Sef. Fl.+	Ty. Bul.+ Sef. Fl.—	Ty. Bul.— Sef. FL. +	Ty. Bul.— Sef. FL.—
36 36	37	7	1	1

*Hipürük asid deneyi* : 1933 de Quik karaciğerin görevlerinden toksin giderimi görevinin de bozulduğunu gözönüne alarak hipürük asidi deneyini ortaya koymuştur. Benzoe asidi karaciğerde glikokol amini asidi ile birleşerek hipürük asid halinde itrah olunur. İşte salgın sarılıkta hipürük asidin 1.5 Gr. dan daha az olarak itrah olduğu tespit edilmiştir. Gordon'a (32) göre 1943 bu testlik üç haftada % 37 72 arasında bozuktur. Sarılık şiddeti ile ilgisi yoktur. Nekahat zamanında da normalin % 90 i altında ve vak'aların % 65 inde bozuk çıkar. Fakat bazı sıtmalılarda da bozuk vazife sonuçları elde edilir. Bu testten, yapılmasının kolaylığı sebebi ile Zonguldak E.K.L. hastahanesinde çalıştığımız sıralarda gerek laboratuvarımızda, ve intaniye kliniginde ve gerekse dahiliye kliniginde karaciğer fonksiyonlarının tetkikinde müsait sonuçlar ile istifade etmekte idik.

*Cadmium deneyi* : Wuhr ve Wunderley taraflarından bulunan bu usul hepatitix sarılığı ile sirozu ayırda yarar. Sarılıkların yarısında ve hafif müspet olduğu halde sirozlarda hemen yüzde yüz müspet sonuç vermekte olduğunu memleketimizde yapılan deneyler de göstermiştir. H. Özgün ve İ. Titiz (65) 1950. Bu deney çok kolay olup hiç laburatuvarı olmayan yerlerde de tatbik edilebilir.

Yukarıda sayılan testlerden başka Rosenthal (66) 1925 in çok kullanılan brom sulfalein, Akıl Muhtar Özden'in Santonin testleri ve sair testler de vardır, ki daha fazla tafsile lüzum görmemekteyiz. Klinik ve laboratuvarların durumuna ve işbirliği derecesine göre bunlardan biri ve daha iyisi bir kaçı birden hastalığın safhalarına göre kullanılabilir. Ayırdama bölümünde bunların birbirleri ilgileri ve hastalığın safhalarına göre durumları bir çizelge halinde bildirilecektir.

**DİĞER TİPLERİ** : Salgın bağırıcının sarılıksız şekilleri de vardır. Bunların oranı salgına ve yere göre değişmektedir, ve % 7 ile % 50 arasında oynar. Bunlarda teşhis güçtür ve başlıca dayanılacak nokta idrarda safra tuzları ve boyaları bulunması, fazla ürobilinojen çıkmasıdır. Lökositöz olmaz, bromsulfalein ve sefalin flokülasyon deneyleri müspet olur. Holler salgın bağırıcının asıl klasik şeklini bu tipin teşkil ettiği kanaatinde. Sarılığın bu tablo üzerine binen Gaertner toksini tesemmümü ile husule geldiğini iddia ettiğinden evvelce bahsetmiştik.

**İHTİLÂTLAR** : Genel olarak hastalık çok iyi geçer ve ihtilâlları oldukça nadirdir. Bunların başlıcaları şu şekilde ayrılabilir :

1 — Süregeç vak'alar : Bunlarda hastalık uzun sürer veya üsteler. Üstelemeler Allen, Capps ve Barker (67) e göre pek te nadir değildir. Uzun süren bir sarılığın da bir yıl kadar devam edebildiği, hatta bazılarının ameliyata sevk edildiğini Francis (58) : 1949 bildirmektedir. Yazarın da bir hekim arkadaşında altı ay kadar subikterik hal devam etmiştir. Karaciğer testlerinin uzun zaman bozuk devam ettiğinde ve sarılığın tamamiyle geçmesi için bir iki ay gerektiğinde bütün yazarlar ittifak etmektedirler. Bunun nekahat bakımından önemi vardır; erkenden çalışmaya sevk edilen hastalarda, bilhassa alkol kullananlarda, nöksler olduğu gibi alkoliklerde ölüm bile olur. Keza oldukça seyrek olmakla beraber siroz başlayabilir. Bu son ihtilâlîm sıklığı Alman yazarlarınca daha çok kabul edilmektedir.

2 — Sinirsel İhtilâtlar : Oldukça nadirdir. Mamafih literatürdekine göre belki de daha çoktur. Bunlar başlıca nevriller, parapleji ve lenfositler menenjit şeklindedir. Bunlara ait yayınları Lescher (68) 1944 toplayarak kendi gözlemlerini de ilâve suretiyle bildirmiştir. Bir lenfositler menenjit ihtilâli vak'asını da Waring (57) 1943 yayınlamıştır. Lelong ve Bernard (Lescher'den alındı) bir salgın sarılık salgını sırasında (1935) 14 yaşındaki bir kızda dördüncü haftada husule gelen kol ve bacak polievriti (yaygınirce) vak'asının şifa ile sona erdiğini bildirmiştir. Lemiére ve Shermite 1929 ölümle sona eren parapleji bildirmişlerdir. Lescher ise önkol ve bacaklarda zafiyet ve yürümenin durması ile beliren ve sonra iyileşen bir vak'a ile gene sonunda iyileşen bir hemipleji vak'ası yayınlamıştır ki bunların hepsi sarılığın sonunda husule gelmişlerdir.

Lescher'e göre a) ya salgını yapan virüs bunları husule getirmektedir, b) mevcut ve sınırlara hücum eden bir virüsü sarılık faaliyete geçirmektedir.

3 — Anemi : Sarılık sırasında alyuvarların sayısı genel olarak normaldir. Hill ve Hausman (69) 1943 hiperkrom tipte anemi husule gelen bir hepatit vak'asını yayınlamışlardır. Holler de bu gibi vak'alara işaret etmiştir. Anisositoz, makrositoz, poikilositoz, nüveli alyuvarlar, 1.37 indeks, 3200 akyuvar sayısı bu vak'anın bulgularıdır. Karaciğer hülasalarında iyi sonuç alındığı yazılmıştır (Hausman).

Bunların dışında literatürde bulunup gözümüze çarpmayan veya yayınlanmayan ihtilâtlar da bulunabilir.

AYIRDAMAK (Teşhisi tefriki) : Salgın sarılık genel olarak, bilhassa genç kimselerde, sarılık öncesi ile başlar. Bu devirde, salgın

zamanları hariç tek tük vak'alarda adırım (teşhis) çok güçtür. Bunun misalleri İkinci Dünya Savaşı sırasında çok görülmüş, böyle hasta sıtma, soğukalgınlığı, atipik pnömoni, grip, monositer anjin, diğer hastalıkları ile karıştırılmıştır.

Sıtmadan, nöbetin şekli ve diğer sıtma belirtileri, kanda plazma dillerin tespit edilmesi, pigmanlı monositler bulunması ile ayırd edilebilir.

Solunum aykırı belirtileri ve kanda anormal monositlerin bulunması ile atipik pnömoniler ile karıştır; radyolojik bulgular, ve diğer belirtiler, laboratuvar muayeneleri ve bilhassa idrarda baki teşhis yardımcı eder. Hanger ve bromsulfalin testlerinin çabuk müspetleşmesi başka yardımcı sağlar.

İnflüenzanın, belirtilerin çok daha gürültülü olması, Hirst ve komşu leman birleşmesi deneyleri sayesinde ayırdı kolay olur. Tifo ve paratifolar ile başlangıçta karışabilirse de laboratuvar muayeneleri halleder. Dengde lekeler ve ateşin şekli ile ayırdedilir. Sepsiste bazan sarılık olabilirse de pek karışmaz.

Sarılıklar arasında ayırım yapabilmek için Snell (70) 1949 şu esaslara riayet edilmesini tavsiye etmiştir: Evvelâ sarılığın hangi tip olduğunu tayin etmeli. Malumdur ki en yeni ve en doğru tasnif, Dreyer'in sarılık tasnifidir. Buna göre, 1 - İcterus prehepaticus - Bağışıklık öncesi sarılık; hemolitik sarılık ve bünyevi karaciğer bozuklukları; 2 - İnterhepatik - Bağışıklık sarılıkları: Hepetosellüler ve interkanaliküler sarılıklar, 3 - İcterus posthepaticus - Bağışıklık sonrası sarılıkları; yetkinlik sarılıkları, taş, uru v. s. Bunları tespit edebilmek için şu noktalara riayet etmek gerektir.

- a) Dikkatli ve esassız geçmiş araştırılması ve müşahede,
  - b) Dikkatli muayene
  - c) Laboratuvar muayeneleri
- a) Özgeçmiş sorgusunun değeri: 1 - Uzun zamandanberi devam eden ve gittikçe artan bazımsızlık, taş kolesistit ve pankreas uru taş enfeksiyonu fima götürmelidir. 2 - Salgın sarılığın sarılık öncesi devresi daha gürültülü olduğu ve birden başladığı hatırdan çıkarılman ve bunlara ait belirtiler olup olmadığı sorulmalıdır. Yaşlılar daha sık olarak sinsi şekilde başladığı da gözönüne alınmalıdır. 3 - Sarılık kusule getiren ilaçlar, atehirin, çinkofen, ve emülsiyon mürekkepler (romatizma tedavisi görüp görmediği), alkol (bilhassa



miktarı akraba ve arkadaşlarından tahkik edilmeli, hele kadınlarda) ve fosforla ilgili toksik maddeler sorulmalıdır. 1 - Hastaya son iki üç ay içinde serum, plazma ve kan nakilleri yapıp yapılmadığı sorulmalıdır. Keza şırıngaya itina edilmemiş zerkler yapıp yapılmadığı da sorulmalıdır. Bu nokta mühimdir, zira bu tip sarılığın inzarı daha vahimdir. 5 - Hastanın hiç kolik geçirip geçirmediği : Safra kesesi taşları tıkanma sarılığına sebep olur. Muayene : Deride örümcekağı şeklinde damar teressümü olup olmadığı (v. cava superior'un kolları üzerinde olup parankimanın uzun zamandır bozuk olduğuna delâlet eder.) Bazan, yüz ve boyunda da görülür. 2 - Bezelerde metastatik tümör belirtileri olup olmaması, 3 - Karacigerin büyüklük ve kıvamı, 4 - Safra kesesinin büyüyüp büyümemiş olması. (Çok büyümesi pankreas başı ve Vater kabarcığı kanserlerine delâlet eder.) 5 - Hastanın çamurlu sular veya sıçanlarla ilgisi : Weil hastalığı bakımından önemlidir. Bunu aglütinasyon, kan, safra ve idrarın kobaylara zerki ile L. icterogenes aranması suretiyle ayırtetmek mümkündür. Keza bu hastalığı şiddetli baldir ağrıları, kanamalar, çok yüksek ateş, bilhassa böbrek bozukluğuna ait belirtiler dikkati çekmelidir. 6 - Deri rengi : hepatitlerde portakal rengi, tıkanma sarılıklarında ise sarı - zeytin yeşil ve pürtüklü kirli sarıderi kolanjiyolitik sirozlarda görülebilir. Yalnız hepatitlerde sarılık eskiyince bilirubin biliverdine tahavvülünden ötürü kirli yeşil renk aldığı unutmamalıdır.

Icterus hemolyticus kolayca ayırtedilebilir. İdrarda safra bovaları ekstrahepatik sarılıklarda görülmez. Van den Bergh deneyi indirekt olarak ve menekşe renkte müspettir. Alkali fosfataz normal, bromsulfalein, Hanger deneyleri menfidir. Hemoliz etkisi ile boya maddeleri arttığından dışkıının rengi bilâkis koyudur.

Asıl müşkülât tıkanma sarılığından ayırtetmekte çekilebilir. Bunun için yukardaki bulgulara çeşitli laboratuvar usulleri ile muayene katılır. Taş olup olmamasını radyolojik muayene aydınlatır.

Icterus Index (Sarılık göstergisi) : Hastalığın seyriinde bir kaç kere yapılmalıdır. Sarılık öncesi dönemi sırasında yüksek bulunması teşhise yardımcı eder. İleri sarılık devirlerinde düşmeden hep 100 üzerinde seyr etmesi tümör düşündürmelidir. Beraberinde van den Bergh tayini sarı rengin karoten ile ilgisini tayine ve ayırda yarar.

Alkali Fosfataz : Tıkanma sarılığı ile hepatitisi, bilhassa Mc Lagan'ın tavsiye ettiği gibi timol bulanıklık deneyi ile birlikte tatbik edilecek olursa %, 80 ayırabilir. Salgın sarılığta 12 Bodansky birimine karşılık tıkanma sarılığında 90 birime kadar çıkabilir.

Laboratuvar şartları elverişli olduğu takdirde kolesterol ve kolesterolesterleri aranması ki, bunlara muvazi gider, uygundur.

Protrombin zamanı : Damara K vitamini zerkinden sonra 4 saat içinde alınan kanda protrombin zamanı azalmış ise kaide olarak tıkanma sarılığına delâlet eder, hepatitilerde normal kalır.

Timol bulanıklık : Eski ve parankimada haraplık yapmış olanlar hariç tıkanma sarılıklarında menfidir. (Siroza dikkatli)

Hanger teamülü : Her ikisinde de müspet olabilirse de sarılık öncesi devresinde müspet olabilmesi itibariyle kıymetlidir.

Bütün bu laboratuvar usullerinin salgın sarılık seyri sırasındaki durumları bir çizelge ile birbirleri ile karşılaştırılmıştır. (Sayfa: 458)

Salgın sarılık vak'alarındaki çeşitli laboratuvar deneylerinin orta lama kıymetlerine dair bir örnek olarak Ankara Tıp Fakültesi İkinci Dahiliye Kliniğinde tedavi edilen onbeş hastadaki sonuçlara ait çizelge (Dr. Bekir Berkol tarafından lütfen çıkarılmıştır) aşağıya konulmuştur.

		Bilirubin				
Vak'a	Yaş	Weltmann direkt	indirekt	Timol Bul.	Globulin	Serin
15	21-42	1-6-1.95	(0.78-15) mgr.	6 (-20)	3.01 (-5.33	0.93-3.63

Sarılık ile birlikte olan monositer anjin vak'alarında, Lemiére 1943 ve Bang Wamscher (71) 1945; adenopati, splenomegali, hafif ateş ve sarılık işi karıştırılabilir. Bu takdirde alyuvar sayımı, akyuvar ayırdıcı sayımı, Paul-Bunnell deneyi işi aydınlatır. Bilhassa ihtiyarların pnömonileri seyriindeki sarılık aldatılabilirse de akciğer bulguları durumu aydınlatır.

Siroz, ırlar, zehirlerden ileri gelen sarılıklarda Takata Ara, Cadmium, Cazoni testleri ve diğer belirtiler işe yarar. Önceki zehirli madde alımı da teşhise yardım eder.

İnzar : Ölümün naçir olduğunu belirtmiştik. İhtiyarlarda alkoliklet ile düşkünlerde ölüm fazladır. Nekahat sırasında alkol içilmesi kesin olarak men edilmelidir. Bazı vak'alarda kanamalar, meningizm,

debilite, deliryum, koma husulü inzarin ciddiyetini bildirir. Sınırsel itilâtlar olanlarda durum vahim olur.

**SAGITIM (TEDAVI)**: Maalesef halen özel bir tedavi şekli yoktur. Sarılık öncesinde hastalar bilhassa kusmalardan şikâyet ederler. Toplardamara tuzlusu veya serum glikoze zerkleri yardım vasıtasıdır.

Virüse karşı gerek sulfonamidlerin ve gerekse penisilin ve streptomini çinin faidesi yoktur.

**Aureomycin**: Bu antibiyotikten iyi sonuçlar bildiren yayımlar başlamıştır. Amerika Ordusu Karaciğer hastalıkları komisyonundan verilen raporlar çok müsaittir. Farquhar, Stokes, Whitlock, Bluenle, Gambescia (72) 1950 ümit kesilmiş ve salgın sarılıktan komaya girmiş 3 kişinin aureomycin tedavisi ile ölümden kurtarıldığını bildirmişlerdir. Keza Farquhar, Shaffer, Stokes ve Sborov ve (73) 1950, had virüs hepatitis vak'alarını aureomycinle tedavi etmişlerdir. Shaffer, Bluenle, Sborow, Neefe (74) 1950 müzmin karaciğer hastalıklarında avreomycin kullanmışlar, miyar olarak timol bulanıklık, sefalin flokülasyon, sefalin kolesterol, Kunkel Gamma globülin tayini, iki saatte sidikte ürebulojen tayini gibi deneyleri kullanarak, 13 vak'adan 7 sinde avreomycinle istilafe sağladıklarını, sarılık süresi aynı kalmakla beraber bu testlerin kontrollara göre daha çabuk normale döndüğünü müşabede etmişlerdir.

Bu mevzuda bir otorite olan Paul ve Havens (75) 1945, bilhassa sarılık öncesi devrinde zerkedilen gamma globülini faideli bulmuşlardır. Gamma globülin yapıları ile yapılmayanlar arasında büyük fark olmuş, kontrollara göre bunlarda altı kere az sarılık teşekkül etmiştir. Aynı gözlemi Gellis ve arkadaşları da yapmışlardır (76) 1945.

D- L. methionine tedavisinden bir faide hâsıl olmadığını 100 vak'ayı kontrollarla mukayese ederek Wilson, Pollock ve Harris (77) 1945, belirtmişlerdir.

Sarılık tedavisinde diyetin rolü çok önemlidir. Diyette günlük kalori miktarının tamamile verilmesi gerektir. Bol miktarda karbon hidrat (500 gr. glikoz, ağızdan verilmezse toplardamar yolile) verilmelidir. Suniyağlar kesin olarak verilmeyecektir. Fakat saf tabii yağların verilmesinde hiç bir mahzur olmadığını ve krema, saf ve temiz tereyağ vermenin kalori ihtiyacını karşıladığını Hoagland (78) 1946 belirtmiştir. Keza yumurtayı da korkusuzca vermektedirler. Bunların verilmesi ile kâfi kalori temin edilerek karaciğerin korunmasını temin ettikleri belirtilmektedir.

Yüksek protein kürünün tesirleri Darmady (79) 1945 tarafından 64 vak'ada kontrollara karşı incelenmiştir. Proteinden zengin bir diyet ile birlikte karaciğer hülâsası ve B vitamini verilen vak'alar ile verilmeyenler arasında mühim bir fark husule gelmemiştir.

Mc Donald (80) 1943 ise günde iki kere 10 ünite insulin, C vitamini (3X25 mg) ve 500 gr. glüköz tedavisi ile sarılık müddetini, sarılık öncesi devrinde tedaviye başlanacak olursa 4 güne yani normaldeki en kısa sarılık süresi olan 5 günün altına indirdiğini bildirmiştir. Francis (58) 1949 ise diyetin aminoasitlerden zengin olmasının kıymetli olacağını yazmaktadır.

**KORUNUM:** Salgın sarılığın bilhassa sarılık öncesi ve ilk sarılık günlerinde çok bulaşkın olabilmesine binaen Zhdanov ve Francis, salgın sarılık vak'alarının intaniye servislerinde tecridini tavsiye etmektedirler. Hastalara yapılacak nuamele tıpkı dizanterili hastalarda olduğu gibidir. Bu nokta harp zamanlarında bilhassa önemlidir. Virüs dışkı ve sidikle çıktığından,

1 — Şüpheli hastaların, yeni hastalık geçirmişlerin, hastalar ile teması olanların yiyecek işlerinde kullanılmaması gerektir. Taşıyanlık tesbiti inkâni henüz elde edilememiştir.

2 — Sulardaki virüsün imhasına mutad klorlama yetmediginden suların kirilenmemesine dikkat etmelidir.

3 — Sineklerin hastalığın yayılmasında çok büyük rolü olduğundan sinekler ile mücadele edilmeli, D.D.T. ve sair böcek öldürücülerden istifade olunmalıdır.

4 — Toplulukların yemek kapları yıkandıktan sonra sterilize edilmelidir. Bu bilhassa ordu salgınlarında, okullarda şarttır.

5 — Yiyeceklerin temiz ellerden alınmasına, dağılmasına dikkat edilmeli ve bir kelime ile hijyenik şartlara riayet edilmelidir.

6 — Önce Stokes ve Neefe (81) 1945 ve sonraları Havens ve Paul, Gellis ve arkadaşları tarafından hastalığın kuluçka süresi içinde yapılacak olursa gamma globülin zerklerinin hastalığa karşı o kimseyi koruduğunu bildirmişlerdir. Bu suretle 5-6 hafta süren bir bağışıklık teessüs etmektedir. Bu usulle meselâ bir okulda veya yuvada çıkan bir salgını önlemek mümkündür. Yalnız henüz dozun miktarı belli değildir. Havens ve Paul, 1947 kilo başına 0.06 0.12 c.c. tavsiye etmektedirler, ki ortalama 10 c.c. demektir.

Metindeki grafikleri çizen B. Mehmet Bağlum'a teşekkürlerimi sunarım.

### Literatür (\*)

- 1 - *Archiv für Path. Anatomie, VİRCHOW*, 32: 118
- 2 - Meakins, *Practice of Medicine*, 1936,
- 3 - Cecil, *Practice of Medicine*, 1936,
- 4 - *Quincke; Notnagel's Encyclopedia of Proctinal Medicine*, 1903, V: 500
- 5 - COCKAYNE; *Quart. Med. J.*, 1912, 6: 1-29
- 6 - Leslie; *P.E. Epidemic of catarrhal jaundice. MS J.*, 1909, 151: 122
- 7 - Blummer; *J. Amer. Med. Assoc.* 1923, 81: 853
- 8 - Gutzeit; *Medizinische Klinik*, 1944, 40: 80
- 9 - Cracium; *Tuchila, Urasu, ve ark. Bull Acad. Med. Roumanie*, 1943, 14: 379
- 10 - Lucke; *Amer. J. Pathology*, 1944, 20: 471
- 11 - Ballowitz; *Zeitschr. Hyg. und Infektionskrank.* 1944, 125: 46
- 12 - Voegt; *München Med. Wochenscr. Zur Aetiologie der hep. Epid.* 1942, 89: 76
- 13 - Cameron; *Qual. J. of Medicine*, 1943, 12: 139
- 14 - Dresel, Meding, Weineck, *Zeitschr. Immunitätsforschung*, 1943, 103: 129
- 15 - Editorial, *Lancet*, 1945, 17 Şubat sayısı, : 213
- 16 - Findley ve Wilcox, *Lancet*, 17 Şubat, 212
- 17 - Andersen ve Tulinius; *Acta Medica Scandinavica*, 1938, 95: 497
- 18 - Verlinde; *Tijdschrift voor Geneeskunde*, 1946, 90/40: 1039
- 19 - Pendl, *Klin. Med.* 1947, 2/17: 789
- 20 - Herzberg; *Zentralblatt für Bakteriologie*, 1944, 151: 81
- 21 - Bodoky; *EXPERIENTA*, Basel, 1947, 3/2: 463
- 22 - Siede ve Luz; *Klinische Wochenschrift*, 1943, 22: 70
- 23 - Essen ve Lembke; *Deutsches Arch. für Klin. Med.* 1949, 195: 280
- 24 - Ruzicka; *München Med. Wochenschrift*, 1943, 31 aralık, 744
- 25 - Havens ve Paul (Rivers), *Viral And Rickettsial Diseases of Man*, 1-48: 273
- 26 - Pellisier; *Bull. Soc. Path. Exotique*, 1949, 42/5-6: 197
- 27 - Oltzki ve Casals; *Proc. Soc. Expl. Biol. Med.* 1945, 60: 48

\*) İtaliye olarak dizilenlerin orijinal yazıları görülmemiştir; diğer kitaplardan nakildir.

- 28 -- Havens ve Ward; Proc. Soc. EXpl. Biol. Med. 1945, 60: 102
- 29 -- Holler, Titiz, Oktay, Klinik Semptomatoloji, 1950, 48
- 30 -- Karasu ve Akkaynak, Ank. Üniv. Tıp Fakültesi Mec. 1949, III, 38
- 31 -- Noyan Abdülkadir; Ank. Üniv. Tıp Fakültesi Mec. 1950, IV, 5
- 32 -- Ian Gordon; Brit. Med. Journal, 1943, 4312: 807
- 33 -- Budıng; Medizinisches Klinik, 1943, 26 kısıım: 785
- 34 -- Neefe, Baty, Reynolds, Stokes; Amer. J. Publ. Health, 1947, 74-4: 365
- 35 -- Neefe, Stokes, Gellis; Amer. J. Med, 1946, 1:3
- 36 -- Havens; J. EXpl. Med. 1945, 84: 403
- 37 -- Eaton, Murphy ve Hanford; J. EXpl. Med. 1944, 79: 593
- 38 -- Puccinelli, Kuzell; Bull. U. S. Army Dep. 1944, 80 : 3
- 39 -- Waelsch; Britisch Medical Journal, 1946 Mart 9: 353
- 40 -- Havens, Lloyd, Melnick, Colbert, J. Infectious Dis. 1949, 85, 139
- 41 -- Evans; Journal of Immunology, 1950, 64, 411
- 42 -- Sökmen; Anadolu Klinigi, 1945, 12/3
- 43 -- Cookson, British Med. J. 1944, 4350: 687
- 44 -- Kirk (Raymond); Lancet, 1943 Ocak 20:80
- 45 -- Trussel; Amer. J. Hygiene, 1947, 45:33
- 46 -- Gauld ve Ross, Amer. Journal Of Hygiene, 1946, 43:243 ve sıra ile raporlar
- 47 -- Damadran ve Hartfall; Brit Med. J. 1944, Kasım 4:587
- 48 -- Zhdanov; Soviet Medicine, 1949, 4 : 5-7
- 49 -- Murphy, Petrie, Work; Amer. J. Publ Health, 1946, 36:169
- 50 -- Reed, Bancroft, Doull, Parker; Amer. J. Publ Health, 146, 36:34
- 51 -- Neefe ve Stokes-Amar J. Med. Assoc. 1945, 128: 1063
- 52 -- Olin; Acta Medica Scandinavica, 1947, 128:381
- 53 -- Sundell; Svensk Läkartidningen, 1949, 46 : 2133
- 54 -- Droller; Brit. Med. Journal: An outbreak of hepatitis in a diabetic clinic 1:623
- 55 -- Roholm ve Iversen, Verhandl. deutsch. Ges. inn. Med. 1939, 51 : 359
- 56 -- Dibble, McMichael, Sherlock; 1943, Lancet, 2:402
- 57 -- Waring, British Medical Journal. 1943, 4311 : 228
- 58 -- Francis (Top'S) Communicable Diseases, 1947, 658.
- 59 -- Allen, capps, Barker; Amer J. Med. Assoc. 1945, 128 : 997
- 60 -- Van Rooyen ve Gordon; Brit. Med J,
- 61 -- Dedeoğlu; Tıp Fakültesi Mecmuası, İstanbul, 1941, 16, 2101
- 62 -- Gsell; Praxis 1948 : 3 (Hekimlikte yeni Görüşler Cilt III, No 2 den.
- 63 -- Hunkel ve Hoagland; Amer. J. Pup Health; 1945, 36 : 1282

- 64 Stillerman; J. Laboratory and Clinical Medicine 1949 Mayıs  
Tıp. Ter. Der. 1/1 den
- 65 — H. Özgün, İ. Titiz; Ank. Üniv. Tıp Fak. Mecmuası, 1945, III: 71
- 66 — Rosenthal White, J. Amer. Med. Assoc. 1925, 84: 1112
- 67 — Allen, Capps, Barker; Amer. J. Med. Assoc. 1945 129: 653
- 68 — Leshner; British Medical Journal, 1944, 4346: 534
- 69 — Hill ve Hausmann; Brit. Med. Journal. 1843, 4312: 762
- 70 — Snell; Journal of Amer. Med. Assoc, 1948, 138:4
- 71 Bang Warmseher; Bull. Inst. Past. 1946.
- 72 — Farquhar, Stokes, Whitlock, Bluenie, Gambescia; Amer. J. Clin. Sci; 1950, 220: 166
- 73 Farquhar, Shaffer, Stokes, Sbsrow; Amer. J. Clin. Sci., 1950, 220, 173
- 74 — Shafer, Bluenie, Sborow, Neefe; Amer. J. Clin. Sci., 1950, 220 1
- 75 — Paul ve Havens; J. Amer. Med. Assec. 1945, 129 270
- 76 — Gellis, Stokes, Brother, Hall, Gilmore; 1945, 128: 1062
- 77 Wilson, Pollock, Harris; Brit. Med. J. 1945, 4394: 399
- 78 — Hoagland; Amer. Jour. Pub. Health; 1945, 36: 1282
- 79 Darnady; British Medical Journal, 1945 4405, 795
- 80 — Mc Donald; British Medical Journal, 1943, 4312: 261
- 81 — Stokes ve Neefe; J. Amer. Med. Assoc. 1945, 128: 1063

Not : Almanca, Eşandinav ve İspanyolca, Rusça dillerindeki yazılar  
Biological Abstracts ve Excerpta Medica ve Bull. l'Inst. Pasteur'den alın-  
mıştır.

## Çeşitli Karaciğer Testlerinin Mukayeseli Sonuçları

Sarıgın Sarılık Hepatitisi Şüphesiz ve Karaciğerde ağırlık değişim sonuçları	Sarıgık sonlarında	Sekülerite	Diğer hepatitlerin ayrılmış testlerin verdiği sonuçlar
Sarıgık ödemli, denebilirlik ve bağlar.	İfade 8 - 20 den yüksektir, hasta geçen 60 - 100 e kadar çıkabilir.	Bu devirde de 30 - 38 devirinde olduğu a - sük olarak görülür. Hasta her altı hafta kadar yüksek seviyede muhafaza eder.	İki kez değerlendirilmiştir. İlk kez gözlemlenmiş ve sonra tekrar değerlendirilmiştir.
den direkt müspet olur. Sarılık ödemli diğer başlar.	Bu devirde en yüksek seviyede muhafaza eder.	Sarıgık gizli veya kısmen sadece 10-15 aylarca müspet olarak devam eder. Birinci devirde sarılığı kiye yarar.	Karaciğerde her iki kez de muayene edilmiştir. İkinci devirde sarılığı kiye yarar.
bu devirde karaciğerde muayene edilmemiş ve sarılık devam eder.	Müspet olarak devam eder.	Karaciğerde büyük ölçüde bir kaba sekilli bir muayene gösterir.	Karaciğerde her iki kez de muayene edilmiştir. İkinci devirde sarılığı kiye yarar.
İkinci devirde karaciğerde muayene edilmiştir.	Bu devirde rapunyalizasyon bir fayda methuz değildir.	Yüksek kırmızı kan hücreleri azalır.	Karaciğerde her iki kez de muayene edilmiştir. İkinci devirde sarılığı kiye yarar.
37 ile 40 % arasında bo- n. Hendersen 1942, aynı	Yüksek kırmızı kan hücreleri azalır.	Yüksek kırmızı kan hücreleri azalır.	Karaciğerde her iki kez de muayene edilmiştir. İkinci devirde sarılığı kiye yarar.
başka bir devirde muayene edilmiştir.	Yüksek kırmızı kan hücreleri azalır.	Yüksek kırmızı kan hücreleri azalır.	Karaciğerde her iki kez de muayene edilmiştir. İkinci devirde sarılığı kiye yarar.
bu devirde muayene edilmiştir.	Yüksek kırmızı kan hücreleri azalır.	Yüksek kırmızı kan hücreleri azalır.	Karaciğerde her iki kez de muayene edilmiştir. İkinci devirde sarılığı kiye yarar.
bu devirde muayene edilmiştir.	Yüksek kırmızı kan hücreleri azalır.	Yüksek kırmızı kan hücreleri azalır.	Karaciğerde her iki kez de muayene edilmiştir. İkinci devirde sarılığı kiye yarar.
bu devirde muayene edilmiştir.	Yüksek kırmızı kan hücreleri azalır.	Yüksek kırmızı kan hücreleri azalır.	Karaciğerde her iki kez de muayene edilmiştir. İkinci devirde sarılığı kiye yarar.



## Yeni Bir Antibiyotik : Terramycin

Pinlay, Holby, Pan, Regna, Romien, Seeley, Small, Sebin,  
Solomon, Wipson, Kane : Pfizer araştırım Lab.

Çeviren : Dr. S. PAZIN

Science 1950, 111, 35

Bir kirlı su nımmesinden yeni bir aktınomıçes, streptomycetes rimosus ayırdmıtır ki, agar ıretim yerinde, ızeri çatlaklı koloniler yapıtıından bu ad verilmiştir. Gram menfi barsak bakterileri, sporlu anaeroblar ve garm mısphet koklar ekilmiş bir agar plagında bu organizma ıretilecek olursa, aktınomıçet kolonisi civarında bu organizmaların ıremesinin önlendiği görülür. Streptomycetes rimosus anaerop olarak daldırma kültür halinde ıretilecek olursa, seri sulandırım deneyleri ile gösterileceği üzere, besin el suyunda önleyici benzer kudret gösterir. Bu organizmanın besin, etsuyu kültürlerinden billırsal bir antibiyotik elde edilmiş ve bu bileşime Terramycin (Terramaysin) terramiçin adı verilmiştir.

Terramiçin anfoter olup hidroklorür ve sodyum tuzları teşkil eder. İ kristal terramiçinin řu özellikleri vardır : Erime noktası 185° c olup dekompoze olur, (x) 25-196 (0,1 NHcl da % 1,0) metanol, etanol, aseton, propilen, glikolde erir, suda 25° de 1 cc. de 0,25 mg. a kadar riyebilir ; eter ve petroleterle rmez. Oda derecesinde ve ph 2,0 5,0 arasında uzun zaman dayanıklıdır. Tahil edilmi bir terramiçin billıru : C, 53,05 ; H 5,91 ; N 5,64 ; O (differance olarak) 35,41

Kullanılan usule göre terramiçin birçok şekillerde billurlar teşkil eder. Bunlardan birisi kalın altı köşeli plaklar olup retraksiyon sabitesi :  $\alpha = 1,636$ ,  $\beta = 1,941$   $\gamma = 0,904$ , 1,704

(ph 4,5) 0,1 M fosfat tamponu eriyiginde azami ultraviyole absorpsiyonuna takriben 247, 275, 353 mm gösterir. O keza kırmızı altı bölgesinde de karaktaristik absorpsiyon gösterir.

Bilürsal terramiçin hidroklorürün in vitro olarak çeşitli mikro organizmalara faaliyeti çizelge 1 de gösterilmiştir. Besin ağarda muhtelif miktarda antibiyotik eritmek ve muayene edilecek organizmayı, çizerek ekme suretiyle faaliyeti aranmıştır. Daha sonraları bu ve diğer organizmaların duyarlılığı üzerinde daha etraflı gözlemler bil direcektir.

Terramiçin hayvanlara hafif derecede toksisite gösterir. Farelerin 1 kg. beden ağırlığına karşı toplardamar içi LDo terramiçin hidroklorür miktarı 103 mg. amorf kristalize bileşime eşittir. LD 50 ise her kilogram için 192 mg. a eşittir.

Tablo 1

Tinsi	Mg. cc	Ölüm
<i>Aerobacter aerogenes</i>	1.0	% 100
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	3.0	"
<i>Escherichia coli</i>	5.0	"
<i>Salmonella typhosa</i>	3.0	"
<i>S. paratyphi</i>	1.0	"
<i>S. schottmülleri</i>	1.0	"
<i>S. pullorum</i>	10.0	"
<i>Shigella paradysenteriae</i>	1.0	"
<i>Bacillus subtilis</i>	3.0	% 100
<i>Staphylococcus albus</i>	1.0	"
<i>S. aureus</i>	1.0	"
<i>Proteus sp.</i>	100.0	"
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	100	"
<i>Brucella bronchisepticae</i>	3.0	"

1 — Bu analizler Dr. J. Means tarafından (Pfitzer & Co) yapılmıştır.

(\*) Faaliyet, 100 mg. kristalize terramiçinin eşit ağırlığı (mm.) ile ifade edilmiştir.

(Aurromycin) avreomiçin ve kloramfenikol (chloraphenicol) de olduğu gibi, in vitro olduğu şekilde in vivo da etkilidir; ve farelerde deneyel infeksiyonlara karşı streptococcus, hemolitikus, diplococcus pneumonia, klebsiella pneumoniae, salmonella typhosa ve diğer organizmalara da müessirdir. Gerek ağız ve gerekse paranteral yoldan etkilidir. İkel araştırmalar tavuk döletinde yüksek antirickettsial etkililik gösterdiğini ietkin ediyor. 2 Yüksek yoğunluklarda tavuk döletinin PR 8 influenza suşu ile infeksiyonunu önler görölmektedir.

2 — Dr. John Snyder. (Harvard halksağılığı okulu) terramiçinin antirickettsiya etkisi üzerindeki bulguları bildirecektir.