

T. C.
Sağlık ve Sosyal Yardım Vekâleti
Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha
Enstitüsü

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

Cilt : XV — Sayı : 3
(1955)

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY



REVUE TURQUE D'HYGIENE ET DE BIOLOGIE EXPERIMENTALE



TÜRKISCHE ZEITSCHRIFT FÜR HYGIENE UND EXPERIMENTELLE BIOLOGIE

(TURK. HYG. — EXP. BIOL)

Vol : XV — No. : 3

Ankara, 1955

ISSUED BY
PUBLIÉ PAR
HERAUSGEGEBEN VOM

REFİK SAYDAM MERKEZ HIFZISSIHHA ENSTİTÜSÜ (ANKARA)
TARAFINDAN NEŞREDİLİR.

İ Ç İ N D E K İ L E R

1. Doç.Dr. İ. Etem UTKU :

Memleketimizde lepra şimioterapisi hakkında çalışmalar ve sonuçlar 237

2. Dr. Şükrü KAYMAKÇALAN :

Son zamanlarda memleketimizde görülen Thallium zehirlenmeleri münaşebetile rodentisidlerle zehirlenmeler 299

The cases of Thallium Poisoning observed in recent years in Turkey 305

3. Prof. Dr. Zühdi BERKE ve Doç. Dr. Nafi TÜRKAY :

Hiperimmünun antirabik serum üzerinde eksperimental araştırmalar ... 307

Experimental studies on the Effect of Hyperimmune antirabies serum .. 317

4. Doç. Dr. Fethi TEZOK ve Dr. Adil DİRİM :

Tifo ve kızamıkta Leuco - agglütinasyon 322

Leuco - agglutinins during the disease of typhoide and measles 327

5. Dr. Tahsin BERKİN :

Frenji serolojik teamülleri 328

6. Dr. Aral GÜRSEL : (Tercüme eden)

Varşovada B.C.G. ile aşılı çocuklar arasında tüberküloz morbiditesi 359

7. Doç. Dr. Ragıp ÜNER :

Tüberküloz tedavisinin hâli hazır durumunu 370

8. Dr. Şükrü KAYMAKÇALAN :

Rubidimünün biolojik olaylardaki rolü ve tesir tarzının izahı 378

The importance of rubidium in biological phenomenæ and the explanation of its effects 381



MEMLEKETİMİZDE LEPR A ŞİMİOTERAPİSİ HAKKINDA ÇALIŞMALAR VE SONUÇLAR

Doç. Dr. I. Etem UTKU

I -- GİRİŞ

Leprada, asırlar boyunca gayri kat'i tesirli ilâçlar tecrübe edildikten sonra, nihayet, son on sene zarfında bu uzun çabalamalardan oldukça tatminkâr neticeler alınabildi. Bu hastalığın tedavisinde ilk ferahlatıcı sonuçlar, ancak şimioterajinin pratik tedavi alanına girmesile elde edildi.

Bu meyanda, Koch ve Hansen basillerinin bakteriyolojik, antijenik ve biyosimik yakınlığı, son zamanlarda çok terakki etmiş olan tüberküloz şimioterapisinden, Leprada da istifade edilebileceği fikrini ortaya attı. Tüberküloz tedavisinde ümit verici sonuçlar vermekle beraber toksik tesirlerinden dolayı kullanılmayan ve sülfamit ailesinden olan sülfonlar Leprada denenmek istendi. Chlorine (1) ve arkadaşlarının Hansen hastalığında sülfamitlerin mevzii olarak iyi tesir ettiğini neşretmeleri, bu denemeleri teşvik etti. Ve, böylece, ilk defa 1941 senesinde, bu ilâçlar Faget (2) ve arkadaşları tarafından Lepralı hastalarda tatbik edildi. Bu müellifin 1945 de, dört senelik tedavi tecrübelerinden parlak neticeler aldığı neşretmesi üzerine evvela Sülfonlar, sonra da Streptomycin, PAS, Thiosemicarbazone bütün dünyada tecrübe edilerek neticeleri yayımlandı.

Nihayet son senelerde tüberküloz tedavisinde harika ilâç olarak gösterilen Acide Isonicotinique Hydrazide (kısaca Isoniazid veya INH) in Lepradaki tesiri araştırılmaya başlandı.

Bugünkü kanaat Sülfonların çok lehinedir. Şimdiye kadar hiçbir ilâçla temin edilemeyen neticeler, sülfonlarla (ve bilhassa Lepranın aktif şekillerinde) elde edildi. Sülfonların bazık grubu: Dianino-Diphényl-Sulfone (kısaca DDS) dir.

Dünya literatürü sülfon mürekkeplerinden lepra tedavisinde parlak klinik salah elde edildiğini göstermektedir. Bakteriyolojik salah ise daha aşağı nisbetlerde olmakla beraber yine de klinik salahı takip etmektedir. Sülfon tedavisi müsbet neticelerine rağmen hiçbir zaman Therapia Magna Sterilisans olamamıştır. İlk ve parlak klinik salaktan sonra bir duraklama devri görülmektedir. Floch'un (3) "Senil d'amélioration" diye isimlendirdiği bu devreden sonra hastaların çoğunda salah daha ileri gidemekte ve hatta bazen vahamete doğru yönelmektedir. Adı geçen duraklamanın, isbat edilememiş olmakla beraber, bakterinin veya hiç olmazsa uzviyetin ilâca karşı

bir mukavemet veya tahammülsüzlüğü olsa gerektir. İlâcın Lepra tatbikatında görülen ilk ciddi mahzuru budur. Diğer bir mahzuru da uzun müddet tatbiki zaruretidir. Bu hal ise sülfonların toksik tesirlerini meydana çıkarmaktadır ki bunların başında: Lepra reaksiyonları, anemi, sefale, asteni, depresyon, ateşli ve cilt erüpsiyonlarıyla müterafık sendromlar, agranülositoz, konfüzyon mantal v. s. gelmektedir.

Fena tesirlere mani olmak için ilâç dozları azaltılmış, daha az toksik deriveler tecrübe edilmiş ve tedaviye muayyen fasıllar verilmişse de birçok vak'ada yine de toksisite mukavemet veya tahammülsüzlüğün önüne geçilememiştir. Bunun üzerine kombine tedavi tecrübeleri başlamış ve halâ da devam edegelmiştir. Bu son tedavi şeklinin, yalnız sülfon terapîsinden daha üstün ve daha mahzursuz olması ümit edilmekte idi. Bu travayın neticeleri ise bu ümidi teyid etmiş durumdadır.

Para-amino-salyicilique asit ve Streptomycin Leprada kendilerinden umulan neticeleri verememişlerdir. Erickson (4), Laviron-Lauret (5) ve daha bir çok müellifler bu ilâçların lehinde neşriyatta bulundular. Bunlar, Leprada müessir olmakla beraber, pahalı olmaları kitlevî tatbiklere; toksik olmaları ise uzun müddet kullanılmaya mani olmaktadır.

"Thiosemicarbazone" a gelince: Pyrie (6), Schujman (7) Orbanja-Such ve Perez (8) bu ilâçla iyi netice aldıklarını neşrettiler. Lowe (9) Cochran (10), Floch ve Horth (11) ise bu ilâcın tesirlerinin Sülfonlardan daha az olduğunu gösterdiler. Bu da toksik ve pahalıdır. Sülfonlarla müsterek tedaviye bu bakımdan elverişsizdir. Hastalar Thiosemicarbazone a Sülfonlardan daha az tahammül etmektedirler.

Nihayet bugün bütün dünyada tecrübe safhasında olan ve tüberküloz tedavisinde müsbet sonuçlar veren "Acide isonicotinique Hydraside" ele alınmıştır. Biz de memleketimizde ilk olarak bu ilâcı tecrübe etmiş bulunuyoruz. Bu ilâcın Lepradaki tesiri hakkında daha şimdiden lehte ve aleyhte neşriyata başlanmıştır. Fare leprası hastalığındaki tesiri Sülfonlardan üstündür. İlerde de göreceğimiz veçhile klinik ve bakteriyolojik tesiri Sülfonlardan zayıf olmakla beraber Toksik tesirlerinin olmayışı, Sülfona tahammül sağlaması, umumî hale ve ruhî duruma çok güzel tesir etmesi, bugün, Sülfona ararılan ideal eşin İNH olduğunu isbatetmiştir.

Travayımızın esas mevzuu :

- Leprada İsoniazidi tecrübe etmek,
- Memleketimizde 4 senedenberi tatbik edilmekte olan Sulfone tedavisinin neticelerini tesbit etmek,
- Sulfone ve İsoniazide karşık tedavi tecrübesini sonuçlandırmak.
- Yalnız DDS, yalnız İNH ve DDS+ İNH Mikst tedavi neticelerini mukayese ederek Leprada en müessir tedavi tarzını tesbit etmektedir.

Bu gaye ile, Elazığ Lepra Hastahanesinde bulunan ve 2 aydan 4 seneye kadar sülfon ile tedavi edilmiş olan 128 vak'ada Klinik, Hematolojik ve serolojik tetkikler yaptık.

Yine aynı hastahane de sülfon terapisine tabi tutulmuş olan 50 hastaya İNH (Rimifon); Hiç tedavi görmemiş 50 vak'aya da yalnız Rimifon vererek, Mikst, ve yalnız İNH tedavi tecrübemize başladık.

Başlangıç tarihi olan 10 Ocak 1954 tarihinden beş, dokuz ve on iki ay sonra olmak üzere bu son iki grup hastalar üç defa daha klinik ve laboratuvar tetkiklerinden geçirilmiş ve bu suretle bir sene müddetle ilâcın tesiri üç defa kontrol edilmiştir.

Klinik tetkikler yapılırken, her üç grup vak'ada, ilâçların toksik tesirleri, reaksiyon vaziyeti, hastaların umumî halleri, ruhi ve bedeni durumları dikkatle gözden geçirilmiştir. Tedavi tecrübelerimiz esnasında Lepra reaksiyonlarının tedavi denemelerine keza çok ehemmiyet verilmiştir.

Klinik tetkikler laboratuvarla muvazi olarak yapılmış ve her vak'ada birisi başlangıçta olmak üzere bir senede dört defa laboratuvar araştırmaları tekrarlanmıştır.

Klinik laboratuvara layık olduğu kıymet verilmiş ve her vak'ada sedimentasyon, lökosit sayımı ve formülü tekrar tekrar yapılmıştır.

Son senelerde, Leprada diyagnostik ve bilhassa pronostik kıymeti ispat edilmiş olan "Hémagglutination" (Middle brook - Dubos testi) bu travayda çok istifadeler sağlamıştır.

Bakteriyolojik, daha doğrusu bakteriyoskopik tetkikler hastaların burun mukozalarını küretajları ile elde edilen preparatlarla yapılmıştır.

Bütün bu çalışmalara ilâveten, Paris Enstitü Pasteur ünün Lepra servisi Direktörü Prof. Chaussinand'ın gönedmek lutfunda bulunduğu "Mycobacterium Leprea Murium" (Stéfanski basili) ni havi fare lepromasıu Şıçanlara inoküle ederek ve bunlardan bir kısmına ağız yolu ile Rimifon içirerek, İNH'ın Fare leprası hastalığındaki tesiri incelendi.

Yine İNH'ın insan vücudundaki Hausen basillerine tesirini göstermek için, Rimifon'un muayyen konsantrasyondaki enjektabl şekliinden lepronların içerisine şırınga ederek histolojik asido-rezistan preparatlarla, basillerin bakteriyoskopik manzaraları incelendi.

Yazımızda, evvelâ, memleketimizdeki DDS tedavisi neticelerini, sonra İNH ve daha sonra da Karışık tedavi tecrübelerini ve nihayet, bu üç grup'un mukayesesini ve neticenin istihsalini göstermek üzere bir sıra takip edilecektir.

Şimiyoterapi tecrübelerinde, ilâcın patojen bir mikro-organizmaya karşı olan tesiri incelenirken, klâsik kaide olarak, bunun adı geçen bakteri üzerine tesiri; hayvanda tecrübî hastalığın; ve nihayet, tabii hastalığın tedavi tecrübeleri yapılır.

Bu kaideye uymak üzere, biz de, esas denemelere girmeden evvel, bazı fundamental tecrübe ve usullerimiz hakkında tamamlayıcı malûmat serdetmeyi uygun bilmaktayız. Bu tecrübe ve metodlarımız şunlardır :

- A — Fare leprasında İsoniazide tedavisi.
- B — İnsan Leprasında İNH m İn Vivo tesir denemeleri.
- C — Klinik laboratuvar.
- D — Serolojik tetkikler.
- E — Bakteriyoskopik incelemeler.

A — FARE LEPRASINDA İSONIAZİDE TEDAVİSİ

I — Birinci seri Tecrübe :

Stéfanski, 1903 de Mycobacterium Lepea Murium denilen, fare ve sıçanlarda insan leprasını andıran hastalıklar tevlieden bakteriyi bulduktan sonra Hansen basilinin inokülabl olmaması yüzünden yapılamayan hayvan tecrübeleri tahakkuk etmiş bulunmaktadır. Bu bakteri, insan leprası amilline fevkalâde yakın olduğun gibi, o da yalnız fare ve sıçanlar için patojen ve inokülabldır. Bu hayvanlardaki hastalık da, klinik olarak insan leprasına müşabihdir. Séfanski basili başlangıçta Tissenil (12), daha sonraları Tanimura ve Nishijamura (13) nin tenkitlerine rağmen başta Carpenter (14) olmak üzere birçok müelliflerin tavsiyeleri sayesinde, 1951 senesindenberi, yeni ilâçların denendiği verimli çalışmalarla mevzu teşkil etmiş ve bilhassa, lepra şimiyoterapisinde fundamental tecrübe unsuru haline gelmiştir. Bu meydana “Fare leprasında İsoniazide tecrübeleri” halâ devam etmektedir. Bu tecrübenin kat’i sonuçları senelerle elde edilmektedir. İlk neticeleri Levaditi ve Vaisman (15), Grunberg ve Titsworth (16), Chaussinand (17) ve Cruickshank (18) neşretmişlerdir. Devam etmekte olan bu tecrübeler memleketimizden de biz katılmış ve ilk neticelefini elde etmiş bulunmaktayız.

Şubat 1954 de Paris Enstitü Pasteur’ünden gelen fare leproması, 10 cc. serum fizyolojikle emülsiyone edilerek on beyaz sıçanın sağ böğrü cildi altına birer cc. olmak üzere şırınga edildi. Beş sıçan şahit olarak ayrıldı. Diğerleri inokülasyon tarihi olan 18 Şubat 1954 den 10 gün sonra, yani 1 Mart 1954 den itibaren ağız yolu ile tedavi edilmeğe başlandı. İnokülasyonu Grunberg, Titsworth ve Cruickshank gibi bazı müellifler periton yoluyla yapmışlardır. Biz Chaussinand gibi deri altı yolunu tercih ettik. Çünkü bu yolla inokülasyonda enfeksiyon, tabii hastalığın aynen taklit

ettiği gibi, hayvanı öldürmeden muayyen fasılalarla intanı inkişafını kolayca takip etmek kabül olmaktadır.

Tedavi için, senelerce sürececek bir tecrübeye parental yolu doğru bulmadık. Ağız yolu idealdir. Bu maksatla, ponksiyon lomber iğnesi uzunluk ve kalibresinde, bizosu künt, ve ucu Nelaton sondaları gibi kıvrık madenî bir sonda kullandık. Bu sonda şırıngaya kabili tatbik olduğundan mayi ve muayyen konsantrasyondaki bir ilâci ağız yolu ile istenilen dozlarda vermek mümkün olmaktadır. İlâç olarak Rimifon kullandık. Bunu 100 mg. ını 100 cc. suda eriterek cc. da 1 mg. lik bir konsantrasyon elde ettik. Tedavi, ilk iki ay içinde 0.50 mg. dozda ve haftada 6 gün olmak üzere tatbik edildi. Haftada bir gün istirahat verildi. Dokuzuncu haftadan 32 inci haftaya kadar İlem günlük dozu 0.75 mg. a; 33 üncü haftadan bu güne kadar da 1 mg. a yükseltildi.

a) *Tedavi edilener* : Beş sıçandan ibaret olan (No: 1-5t birinci grup bu güne kadar hiçbir patolojik prosesüs arzetmediler. Tam sıhhattedirler. Başlangıç vezinleri 120 - 170 Gr. arasında iken sene sonunda 170 - 300 Gr. a yükseldiler, yani ortalama olarak 90 Gr. ağırlaştılar. Umumî durumları gayet iyidir. Bu 5 sıçanın kalp ponksiyonu ile alınan kanlarının serumlarile yapılan hemaglütinasyon teamülü menfi netice vermiştir.

1 No: lu sıçan 3 Ocak 1955 günü öldürülerek tetkik edildi. Hayvanda, inokülasyon yerinde mercinek büyüklüğünde sert bir kitleden başka makroskopik hiçbir tegayyürata, aynı nahiyeden yapılan dokuda asido-rezistan boyalı preparatta ise birkaç dejenere Stéfanski basilinden başka mikroskopik bir bulguya rastlanamamıştır.

b) *Tedavi edilmeyenlerde*: ise, 5 inci haftadan itibaren inokülasyon yerinde nohuttan fındık cesametine kadar değişen sert tümöral bir kitle hasil olmuştur. Bu kitle, vasati olarak 16 inci haftaya doğru ceviz cesametini almış, 25 inci haftaya doğru flüktüan bir abse haline gelmiştir. Absenin ortasında nekroz başlamış ve 30 uncu haftaya doğru bu nekroz fistül haline gelerek dışarı açılmıştır. Bu şekilde teşekkül eden karha muntazam, yuvarlak ve kenarları keskindir. Yalnız bir faredede bu intizam görülmemiştir. Sağ inguinal gangliyonlar vasatî 10 uncu haftadan itibaren mercimekten nohut büyüklüğüne kadar muhtelif kıvamda olmak üzere hipertrofiye olmuşlardır. Evvelâ sağ aksiller, sonra sol inguinal bölge gangliyonları da hayvanların ölümlerine yakın palpabl hale gelmişlerdir. Şahit olarak ayrılan bu ikinci grup (No: 6-10) hayvanların hepsi 16-44 üncü haftalar içinde ölmüşlerdir. Ağırlıkları 6 inci haftadan itibaren azalmağa başlamış ve bu hal ölümüne kadar devam etmiştir. Başlangıç ağırlıkları 120-170 Gr. arasında iken fistüllerin görüldüğü tarihlerdeki vezinleri 90-120 Gr. gelmiş, yani vasati olarak 30 gram kadar hafiflemişlerdir.

Fistül zamanında bu 5 sıçanın kalp ponksiyonu ile alınan kanlarının serumlarile yapılan hemaglütinasyon teamülleri nisbet netice vermiştir.

Otopsilerinde; inokülasyon yerinde kazeifiye bir kitle, bütün aşhada konjestiyon görülmüştür. Yapılan histolojik preparatların tetkikinde hayvanların toksik kapiller

felcinden öldükleri tesbit edilmiştir. Mezansimatü nesiclerden ve inokülasyon yerinde yapılan Kin'youn'un dokuda asido-rezistan boyama metodu preparatlarında ise mebzul Stéfanski basili tesbit edilmiştir. Her 5 farenin patolojik teşhisi: Fare leprası hastalığı; ölüm sebebi ise: toksik kapiller felcdir. 11 nci grup 5 fareyle hastalığın inkişafı aşağıdaki tabloda hülasa edilmiştir :

Fare No. su	Gangl. deparası	İnok. kitesinin cevaz cesaretine	Inok. kit. yonuşması	Fistül	Hafifleme	Ölüm
6	9 cu Hf.	17 ci Hf.	21 ci Hf.	23 cü Hf.	25 Gr.	28 ci
7	6 ci ..	15	—	—	50 ..	16 ci
8	9 cu ..	12	24 cü ..	27 ci ..	30 ..	29 cu
9	14 cü ..	21	29 cu ..	38	20 ..	44 cü
10	13	17	29	31	25 ..	33 cü

NETİCE :

10 sıçanın eildi altına Stéfanski basili inoküle edilmiş ve bunlardan 5 i hiç tedaviye tabi tutulmadan müşahede altına alınmışlardır. Diğer 5 tanesi ise, inokülasyondan 10 gün sonra başlamak üzere ağız yolu ile (t,50 -- 1 mg. dozlarda ve haftada 6 gün Rimifon ile tedavi edildi.

Tedavi edilenler hiçbir patolojik tegayyir arzetmemiş, tam sihatte ve hatta vasatî 90 Gr. ağırlaşmışlardır. Hemaglütinasyon bu hayvanların serumu ile menfi netice vermiştir. Bunlardan bir tanesi öldürülerek patolojik tetkike arzedilmiş ve enfeksiyonun lokalize olarak bastırıldığı ve sağlam durumunda olduğu tesbit edilmiştir.

Tedavi edilmiyenlerde ise hastalık normal seyriini yapıarak hayvanları öldürmüştür. Bunlar ölümlerine kadar vasatî 30 Gr. kaybetmişler, kan serumları ile yapılan hemaglütinasyon testleri müsbet netice vermiştir.

Bu tecrübe, şimdiye kadar hiçbir ilâcin temin edemediği salahlı İNH mı gayet açık olarak sağladığını göstermektedir.

NOT :

Buraya kadar bir senelik sonuçlarını gördüğümüz bu tecrübenin son neticeleri maalesef parlak olmamıştır.

Tedavide kalan 4 farenin genel durumları 55 inci haftadan itibaren bozulmağa başlamış, tüylerinde dökülme, inokülasyon yerlerinde evvelâ sert, sonra flüktüan bir tümöral kitle ve nihayet fistülasyon ve ülserasyon gibi fare leprasının tipik belirtileri meydana çıkmış ve hayvanlar 55 - 78 inci haftalar arasında "Fare leprası" ndan ölmüşlerdir.

Yani, birinci seride :

Tedavi edilmiyen enfekte fareler 16 - 44 üncü haftalarda, tedavi edilenler ise, 55 - 78 inci haftalar zarfında fare leprasından ölmüşlerdir.

Şu halde :

İNH, Stefansky enfeksiyonunu tedavi edememekte, yalnız, hastalığın inkişafını 30 - 40 hafta kadar geciktirmektedir.

2 — II ci seri tecrübe.

Bu deneme, birinci seride elde edilen neticelerin ilâç dozundaki noksanlıktan ileri gelip gelmediğini anlayabilmek gayesile yapılmıştır.

Filhakika Cruickshank. (19) 1954 de neşrettiği ikinci makalesinde, bir sene evvel aldığı parlak neticelere rağmen, İNH ile tedavi ettiği hayvanların lepsinin yine fare leprasından öldürdüklerini bildirmekte idi. Adı geçen müellifin tedavi dozunun küçük olduğu nazarı dikkatimizi çektiğinden, ikinci seri tedaviye başlamak üzere 25 beyaz sıçana yeniden Stefansky basili inoküle edildi. İnokülasyon birinci tecrübedeki gibi, tedavi ise yine ağız yolu ile Rimifon solüsyonları ile yapıldı.

a) Sıçanlardan 5 tanesi şahit olarak müşahede altına alındı.

b) 10 sıçan inokülasyondan 10 gün sonra tedavi altına alındı. Bunlara ilk 4 hafta 1 mg. 5 inci haftadan sonra 1,5 mg. ve tecrübenin devamınca her bir veya bir buçuk ayda bir olmak üzere günlük doz 1 mg. artırılarak, 7 mg. lık günlük doza kadar Rimifon solüsyonu içirildi.

c) Son 10 sıçanın tedavisine inokülasyonun ertesi günü 2 mg. lık dozla başlandı. Daha sonra (b) deki gibi artırılarak 10 mg. lık günlük doza kadar çıkıldı.

Her iki grup tedavi gören hayvanda 12 - 16 ncı haftalardan sonra ilâca tahammülsüzlük belirtileri başladı. Yorgun ve durgun bir hal aldılar. İştihalarının azaldığı ve yemlerini yemedikleri görüldü. Buna rağmen ilâca devam edildi. Fakat 30 uncu haftadan sonra tahammülsüzlük belirtileri çok arttığından, ilâcı haftada 6 gün yerine 5 gün vermek mecburiyeti hasıl oldu.

Bu şartlar altında, şahit hayvanlar 14 - 35 hafta içinde, (a) ve (b) grubu sıçanlar ise 45 - 62 hafta içinde fare leprasından öldüler.

Şu halde :

“İNH, yüksek ve tahammül hududundaki dozlarda dahi enfeksiyonu tedavi etmemekte, ancak hastalığın evolüsyonunu geciktirmektedir.”

3 — III cü seri tecrübe :

I ve II ci seri tecrübelerde nazarı dikkati çeken bir nokta, ikinci seri tedavide ilâç dozunun artırılmasına rağmen enfeksiyonun evolüsyonundaki gecikmenin vasatı olarak 7,5 hafta kadar kısalmış olmasıdır.

Hakikaten, I inci seri tecrübeye vasatî ölin müddeti :

Şahitlerde 30 hafta, tedavi edilenlerde 66.5 hafta olduğuna göre, enfeksiyonun evolüsyonundaki gecikme vasatî olarak 36.5 haftadır.

II inci seri tecrübeye vasatî ölin müddeti :

Şahitlerde 24.5 hafta, tedavi görenlerde 53.5 hafta, gecikme müddeti ise vasatî 29 haftadır.

Şu halde, fort doz tedaviye rağmen enfeksiyonun inkişafındaki gecikme vasatî olarak 7,5 hafta kadar kısalmaktadır.

Bu paradoks netice elinizdeki suşun hayvan pasajları ile virülansın artmasına bağlı olabileceği gibi, bakterinin ilâca rezistans kazanmasına da bağlı olabilir. Son ihtimal akla daha yatkın geldiğinden III ncü bir tecrübe yapmağa karar verdik.

Bu tecrübeye inokülasyon suşu olarak İNH ile tedavi edilen bir sıçan lezyonundan istifade edilmiştir. Cilt altına inoküle edilen 10 sıçan 1 mg. lık dozla tedaviye alınmıştır. Tecrübe şartları yukarıdaki iki tecrübelerinkilerin aynıdır. Tecrübenin kat'î neticesi henüz alınmış değildir. Devam etmektedir. Buna rağmen bu güne kadar alınan sonuçlara göre :

Şahit olarak ayrılan 5 sıçanda ve tedavi edilen diğer 5 inde enfeksiyon aynı inkişafı göstermektedir. İnokülasyon'un ve tedavinin 16 ncü haftasında, kalan 7 sıçandan 5 inde (üçü şahit, ikisi tedavi edilen sıçanlardan) zerk yerindeki kitle teşekkül etmiştir.

Şu halde :

Daha evvel İNH ile temas etmiş olan bakteri, ilâçla ikinci defa karşılaşınca, enfeksiyon aşığı yukarı normal seyrini takip etmektedir.

Bu hadisenin en inakül izah tarzı, bakterinin ilâca rezistans kazanmış olması ihtimalidir.

NETİCE :

45 sıçan ile yapılan üç seri tecrübeye :

Sıçanlara deri altına Stefansky basillerini ihtiva eden leproma süspansiyonu inoküle edilmiş, bir kısmı şahit olarak observasyona, geri kalanları da Riniyon'un muhtelif konsantrasyondaki mahlullerile haftada 5 - 6 gün ağız yolu ile tedaviye alınmıştır.

Tecrübelerin sonunda şu kanaat hasıl olmuştur :

1 --- İNH, hatta tahammül hududundaki yüksek dozlarda bile Stefansky enfeksiyonunu tedavi edememekte, ve ancak bu enfeksiyonun normal evolüsyonunu bir müddet geciktirmektedir.

2 — Stefansky basillerinin INH a karşı rezistans kazanmaları kuvvetle muhtemeldir.



Şekil : (1) Fareye ilaç iğneme tekniği



Şekil : (2) Fare Leproması



Şekil : (3) Fare leptomastından diğer bir görünüm.

B -- İNSAN LEPRASINDA İSONLAZİDE İN İN VIVO TESİR DENEMELERİ

Hansen basilinin kültürü, bu güne kadar mümkün olmadığına göre. İNH'ı bakteri kültürü üzerinde denemek de kabil olmamıştır. Hastaların lepromlarını İn Vivo kültür olarak kabul edersek bu müşkülün ortadan kalkacağını düşündük.

Chorine (20) 1941 de, Para-amino-Phényl Sulfamide (1162 F) in % 12 mahallünden lepromlu cilt altına sıırınga etmiş ve lezyonların eridiğini, müicavir en-filtrasyonun kaybolduğunu görmüştür.

1948 de de, Herrera (21); 12-30 ay müddetle entra venöz Promin tedavisi görmüş ve klinik olarak hiçbir salâh arzetenmiş 30 lepromatö hastaya aynı ilâcın % 40 solüsyonundan lepromlu bölgelere haftada bir inokülasyon yapmış ve 80 inokülasyondan sonra 20 vak'ada lepromların kaybolduklarını görmüştür.

Yukarıdaki iki müşahede bizim fikrimizi desteklemektedir. Yalnız biz, bakteri-yoskopik mülâhaza ile çalıştık. Bu maksatla hiç tedavi görmemiş lepromatö tipe hastalar seçtik. Bu hastaların her birinden en bariz manzara ve bol miktarda basil arzededen iki leprom ayırdık. Bunlardan birini derhal çıkararak şahit olarak sakladık. Diğerine ise Rimifon'un CC. de 500 mg. konsantrasyonundaki enjektabl mahallünden 0,01 ilâ 0,02 cc. (5-10 mg.) inoküle ettik.

İlâç sıırıngaları her gün yapıldı. Bir vak'ada günlük doz 5 mg., inokülasyon müddeti 7 gün idi. Yine bir vak'ada ilâç günde 10 mg. dozla 7 gün, 3 vak'ada 10 mg. ile 14 gün, nihayet yine 3 vak'ada da 10 mg. lk günlük dozla 21 gün inokülasyon yapıldı.

Aradığımız şartları havi vak'aları bulmak güç olduğu için malesef tecrübemiz 8 vak'aya inhisar etti. Bu tecrübeyi zamanla daha manalı adetlerde tekrarlamayı ümit ediyoruz.

Inokülasyon müddeti hitamında bu lepromların da biyopsileri yapıldı. Preparatlar Kinyon'un dokuda asido-rezistan boyama metodu ile hazırlandı. Şahitler de gayet mebzul ve Globiler teşkil eden Hansen basilleri görüldü.

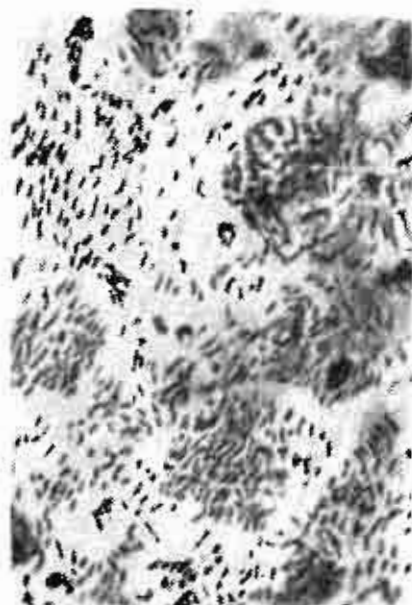
İlâçla temas etmiş olan lepromlarda ise :

a) Bir vak'ada, leprom, günde 5 mg. Rimifon ile bir hafta müddetle teniasta kalmış, şahit preparattan aşağı yukarı farksız bir manzara göstermiştir. Gerek basil adedinde ve gerekse morfolojisinde hiç bir değişiklik olmamıştır.

b) Bir hafta müddet ve 10 mg. lk günlük dozla inoküle edilmiş olan bir vak'ada da şahit preparata nazaran basil adedinde bariz bir fark görülmemiş ve keza morfolojik olarak da aşikâr bir tahavvül tesbit edilememiştir.

c) İki hafta 10 mg. lk dozla temas etmiş 3 vak'anın biyopsilerinde basil adedinde şahit preparata nazaran bariz bir azalma tesbit edilememekle beraber, morfolojik olarak, ilâçla temas etmiş biyopsi preparatlarında "Forme Granulaire" veya "Forme Ramifiée" denilen dejeneresans ve boya alma kabiliyetlerinde azalma tesbit

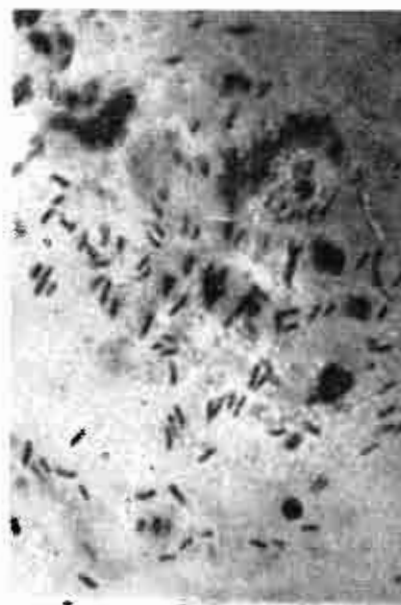
edilmiştir. Basillerin batone şekli iskelet haline gelmiş ve ortalarında bir dizi asido-rezistan granülasyon hasil olmuştur. Karakteristik Globi şekilleri dağılmış, pek eüzî adette ve ufak elbatta basıl toplulukları haline gelmişlerdir. Keza bakteriler fükzini gevşek olarak tesbit etmişlerdir.



Şekil : (4) Şahit preparat



Şekil : (5) Bir hafta sonra.



Şekil : (6) İki hafta sonra



Şekil : (7) Üç hafta sonra

d) Üç haftalık ve 10 mg. günlük dozla yapılan tecrübeye ise, her üç vak'ada: Basil adetlerinde şahit preparatlara nazaran çok azalma, morfolojilerinde de "graines accolée" denilen aşıkâr dejeneresans şekli müşahede edilmiştir. Boya alına kabiliyetleri çok azalmış ve hatta bazıları hu hassalarını tamamiyle kaybetmişlerdir. Karakteristik Glöbi şekilleri görülmemiş, hasiller en fazla 5-6 soluk ve Granülü topluluklar haline gelmişlerdir.

NETİCE :

İnsan vücudundaki Hansen basillerine İsoniazide'in tesiri, 1-3 haftalık müddet ve 5 - 10 mg. günlük dozla yapılan İNH İnokülasyonlarla denendi.

a) Bir haftalık 5 ve 10 mg. lık dozlarda. 2 vak'ada basil adet ve morfolojilerinde şahit preparatlara nazaran hiç bir tahavvül görülmedi.

b) Doz 10 mg. a, müddet 2 haftaya çıkarılınca, basil adedinde tahavvül görülmemesine rağmen morfolojik dejeneresansın başladığı tesbit edildi.

c) Aynı doz ve 3 haftalık müddetle yapılan denemede, hem basil adedinde, azalma, hem de ileri derecede dejeneresans tesbit edildi.

Bu tecrübe gösteriyorki isoniazide kâfi müddet ve konsantrasyonda Hansen basillerile temasda kahrısa onları dejenere edip ortadan kaldırmaktadır. Şu halde ilâcin Bakteriyostatik ve Bakterisitik tesiri vardır. Klinik tatbikatta bu tecrübeye elde edilen muvaffakiyetin görülmemesi, çok muhtemeldirki, uzviyette kâfi konsantrasyonu temin edilememesinden ileri gelmektedir.

Vak'a adedi az olduğundan, literatürde de bu tecrübeye müşahih bir denemeye tesadüf edilmediğinden, yukarıda arz edilen fikirler, şimdilik kuvvetli bir ihtimalden ileri gidememektedirler. Mustakbel tecrübelerin daha kat'i neticeler doğurabileceği muhtemeldir.

BİBLİOGRAFI

- 1 — Chorine, V. — *Int. Leprosy*, 9, Jan. - Mars 1934, 15 - 22.
- 2 — Faget, G. et Pagee, R. — *Publ. Health Rep.*, 60, 1165.
- 3 — Flooch, H. — *Biol. Méd.* XI, 111, 6 Nov. - Déc. 1954, 597.
- 4 — Erickson, P. T. — *U. S. Publ. Health Rep.*, 1950, 65, 1147.
- 5 — Laviron, P. et Lauret, L. — *Bull. Soc. Path. Exot.*, 1953, 46, 890.
- 6 — Pyrie, G. — *Lancet* 1950, 2, 280.
- 7 — Schujman, S. — *Int. Leprosy*, 1950, 18, 11.
- 8 — Gomez Orhanja, J. § Such, M. § Perez, A. G. — *Rev. Brasil. leprol.*, 20, 41 - 50.
- 9 — Lowe, J. — *Lancet* 1952, 11, 1012.
- 10 — Cochrane, R. G. — *Modern trends in Dermatology*, 1954, 153.
- 11 — Flooch, H. § Horth, R. — *Bull. Soc. Path. exot.* 1951, 44, 759 - 164.
- 12 — Tisseuil, J. — *Int. Leprosy*, 1948, 16, 229.
- 13 — Tanimura, T. § Nishimra, S. — *Int. J. Leprosy*, 1952, 20, 83.
- 14 — Carpenter, C. M. — *Ann. N. Y. Acad. Sc.*, 1951, 106 - 108.
- 15 — Levaditi, C. § Vaisman, A. — *Compt. Rendus Acad. Sc.*, 1953, 236, 549 - 51.
- 16 — Grunberg § Titsworth — *Amer. Rev. Tbc.*, 67, 674 - 75.
- 17 — Chaussinand, R. § Viette § Krug, O. — *Ann. Inst. Pasteur*, 84, 1953, 431 - 34.
- 18 — Cruickshank, J. C. — *Lancet*, 1953, i, 624.
- 19 — Cruickshank, K, J. C. — *Lancet*, Sept. 11 1954, (No : 6887, 528.
- 20 — Chorine, V. — *Bull. Acad. Méd.* 2^e Nov. 1942, 512 - 14.
- 21 — Herrera G. — *Int. J. leprosy*, 1948, 16, 430.

SON ZAMANLARDA MEMLEKETİMİZDE GÖRÜLEN THALLIUM ZEHİRLENMELERİ MÜNASEBETİLE RODENTİSİDLERLE ZEHİRLENMELER

Dr. Şükrü KAYMAKÇALAN

1955 yılı içinde Refik Saydam Enstitüsüne tahlil için gönderilen ve yedi şahsın zehirlenip, içlerinden iki çocuğun ölmesine sebep olduğu bildirilen bir un içinde Thallium mevcudiyeti tespit edilmiştir. Yine bu yıl içinde Ankara Numune Hastahanesine yatırılan iki genç erkek hastanın idrar ve gaitası muayene için Refik Saydam Enstitüsüne gönderilmiş ve bu şahısların da intihar maksadile Thallium ihtiva eden fare zehiri aldıkları öğrenilmiştir. Bu vak'alarla takriben aynı zamana rastlamak üzere Ankara Tıp Fakültesi Hastahanesine intihar için fare zehiri alan bir genç kız getirilmiş ve Tıp Fakültesi Farmakoloji Enstitüsünün yaptığı araştırma neticesinde bu genç bayanın da Thalliumla zehirlendiği tespit edilmiştir.

Vak'aların Hikâyesi : Unla zehirlenen şahısların hikâyesini Sıhbat ve İctimaî Muavenet Vekâleti müfettişlerinden Dr. Faruk Balkas'ın bize göndermek lütfunda bulunduğu geniş izahat ve dokümanlardan öğrenmiş bulunuyoruz. Biz buraya bilhassa bu vak'aların hikâyesini nakledeceğiz. Bizzat görmek fırsatını bulduğumuz diğer üç hastanın da şikâyetleri ve arzettikleri klinik tablo esas hatları itibarile bildireceğimiz vak'lara çok benzenektedir. Bu üç hastadan genç kızın hikâyesi, tedavisini takip eden hekim arkadaşlar tarafından Ankara Tıp Fakültesi 1955yılı ilmi toplantılarından birinde takdim edilmiş olup, tafsilâtile neşredilecektir.

Bahis konusu unla zehirlenme hadisesi 1954 yılında Nusaybin ilçesinde cereyan etmiştir. Zehirlenen şahısların hepsi de civardaki bir çiftlikten tedarik edilmiş bir undan hazırladıkları ekmeikleri yemişlerdir. Bu şahıslardan dördü bir ailenin fertleri olup, baba 31, anne 22, ve biri erkek diğeri kız olan iki çocukları da 5 ve 2 yaşlarındadır. Diğer şahıslar ise 27 yaşında bir erkekle 22 yaşında karısı ve bu sonuncu aile ile alakası olan 47 yaşında bir erkektir. Çocukların ikisi de kısa zamanda ölmüştür. Diğer hastalarda görülen klinik araz bize şu şekilde bildirilmiştir : "Bütün saçları, kılları dökülüyor. Vücudunda kıl namına bir şey kalmıyor. Diz kapaklarından aşağıya arız olan şiddetli ağrılar yüzünden hasta ayağa basamaz, yerinden kalkamaz oluyor. Tırnakları kalkıyor, ayaklarının derisi yüzülüyor. Başında ağırlık vardır, dikkatini teksif edemiyor, hafıza zayıflıyor. Rüyet bozuluyor, uzaktan tanımıyor. 22 yaşındaki kadın iğneye iplik geçiremez oluyor. Bulantı ve konstipasyon vardır. İştihâ tamamen kesiliyor. Bilhassa yağ kokusu çok fena geliyor, hasta hasta bu koku yüzünden ağlıyor". Hastalara gerek buldukları kazada, gerekse gittikleri civar hastahanelerde romatizma, siyatik, gıda zehirlenmesi ve bir defasın-

da gaita muayenesinde tenya yumurtaları görüldüğünden, şerit hastalığı gibi teşhisler konulmuştur. Hastalar umumiyetle hastahane de oldukları müddetçe kendilerini iyi hissetmişler, fakat evlerine dönüp aynı undan yaptıkları ekmeği yeyince tekrar hastalanmışlardır. İkinci aileyi teşkil eden eşler sedye ile Ankaraya gitmeye mecbur kalmışlar ve bu sırada saçları dökülmüş bulunduğundan, Ankarada kendilerine "tifo nekahati" teşhisi konulmuştur. Kadın hastalardan birinin hastahane de iken 6 aylık hamile olduğu tespit edilmiş, fakat abortus lusu ile gelmemiştir.

Toksikolojik Muayeneler : Gönderilen m, ayrı kafesler içinde 4 sığana yedirilmiştir. Sıçanların ağırlıkları 150 - 180 gram olup, her birinin kafesine günde 5 gram un. az miktarda süt ve şekerle karıştırılarak bılanağ halinde konulmuş, hayvanlara ayrıca su verilmiş, fakat başka gıda almalarına müsaade edilmemiştir. Bu müddet esnasında sıçanlarda daha ziyade bir siiknet hali müşahade edilmiş ve hayvanlardan No. 1 üç gün, No. 3 ve No. 4 dörder gün sonra ölmüşlerdir. 2 numaralı sıçan, diğerlerine nazaran undan daha az miktarlarda yenmiş ve dördüncü günden itibaren artık bu hayvana da un verilmeyerek mutad şekilde beslenmiştir. Ölmeyen bu sıçanda un verilmeye başladıktan altı gün sonra göz, kulak, ve burun çevresindeki kıllar dökülmeye başlamıştır. Daha sonra epilasyon sahası ense, kaşların üstü ve gözlerle kulaklar arasındaki bütün cildi işgal etmiştir. Ölen hayvanlardan birinin karaciğerinde sarı degenerasyon nihrakları görülmüş, diğer iki sıçanın otopsisinde makroskopik olarak önemli bir değişiklik tespit edilmemiştir. Hayvan tecrübesi böylece bize mmm zehirli bir madde ihtiva ettiğini ve ölmeyen sıçanda görülen depilasyon da bu zehirin hemen, hemen kal'iyete yakın bir ihtimalle Thallium olduğunu göstermiştir.

Unun gerek Refik Saydam Enstitüsü Kimya Şubesinde, gerekse Ankara Tıp Fakültesi Farmakoloji Enstitüsünde yapılan kimyevi muayenesinde Thallium mevcudiyeti şimik metodlarla da tespit edilmiştir. Buna mukabil ölen hayvanların visserlerinde ve Numune Hastahanesinden gönderilen idrar ve gaita numunelerinde Thallium tespit edilememiştir.

Thallium Zehirlenmelerine Genel Bir Bakış : Thallium Tıpta yakın zamana kadar favus ve trikofisi tedavisinde saçları dökmek için bir depilatör olarak kullanılmıştır. Fakat toksisitesinden dolayı bu maksatla röntgen suarı Thallium'un yerini almıştır. Filhakika literatürde bildirilen Thallium zehirlenmelerinin ekserisi Thallium'un klinikte depilatör olarak kullanılması neticesidir. J. C. Munch (9), 1934 yılına kadar dünya literatüründen 778 Thalliumla zehirlenme vak'ası toplamış olup, bunlardan % 88 i yani 692 vak'a Thallium preparatlarının kıl dökmek maksadile dahilen veya haricen (pomat şeklinde) kullanılmasına bağlıdır. Thallium zehirlenmesinin diğer mühim bir sebebini Thallium tuzlarının bir fare zehiri (rodentisid) olarak kullanılması teşkil etmektedir. Fare zehirleri bazan kaza, bazan intihar, bazan da cinayet maksadile insan gıdasına karışarak ciddi entoksikasyonları mucip olmaktadır. Burada bildirilen unla zehirlenme hadisesi çok muhtemel olarak fare zehiri olarak hazırlanan buğdayların, yenecek buğdayla birlikte öğütülmesi neticesinde olmuştur.

Bahsedilen diğ er üç vak'a ise intihar kasdı le fare zehiri almışlardır. Endüstride vuku bulan Thallium zehirlenmeleri, diğ er Thallium zehirlenmeleri yanında ehemmiyetsiz kalmaktadır. Munch'ın istatistiğ i aşağıdaki tabloda hülâsa edilmiştir. 778 zehirlenme vak'asının % 6 sı (46 vak'a) ölüml e neticelenmiştir.

Thallium zehirlenmeleri

Zehirlenme sebebi	Zehirlenen şahıs adedi	Ölüm adedi
Klinikte : (Depilatör olarak)	692	31
Ziraatte: (Rodentisid olarak)	58	10
Toksikolojik : (İntihar, cinayet)	21	5
Endüstride: (Maden işçileri)	12	0
Toplam	778	46

J. C. Munch tarafından 1934'e kadarki literatürde toplanmıştır.

Thallium vücutta az münhal olan klorür haline inkılap ettiğ inden toksisitesi geç görünür. Entravenöz zerkten sonra dahi toksik belirtilerin meydana çıkması için muayyen bir latent derir geçer. Alopesi, Thallium zehirlenmesini diğ er bütün zehirlenmelerden ayıran patognomonik bir arazdır. Fakat husulü için birkaç haftaya lüzum olduğ undan, bazı akut ve subakut vak'alarda görülmeyebilir. Depilasyonun mekanizması kat'i olarak bilinmemektedir. Bazı müelliflerce depilasyon sempatik sistemin fazla miktarda tenbih edilmesine bağ lıdır. Filhakika depilasyon sahası vücutta sempatik inervasyonlu kıllara inhisar edip, serebrospinal sistemden sinir alan kıllar (kaş ve kirpikler) dökülmez. Kıl dökülmesi ekseriya taşikardi ve midriyazisle birlikte olur. Fakat ototransplantasyonla nakledilmiş ve sinirlerinden tamamen ayrılmış cilt nahiyelerinde de Thallium'a bağ lı depilasyon görüldüğ ünden, sempatik nazariye tam olarak kabul edilemez.

Thallim'ın diğ er toksik tesirleri kurş unu hatırlatır. Periyodik sistemde de Thallium kurş undan bir önceki yeri iş gal eder. Fazla miktarda Thallium alınmasına bağ lı akut zehirlenmeler, ş iddetli karın ağ rısı, kusma, hemorajik gastroenterit ve teneffüs felci ile 24 saat içinde fatal olarak sonlanabilir. Gastrointestinal araz, Thallium'un lokal tesirinden ziyade, muhtemelen absorpsiyondan sonra kapillerlerde husule gelen felce bağ lıdır. Yavaş seyreden kronik zehirlenmelerde lüzum cihazından laş ka, sinir sistemi ve endokrin sisteme ait belirtiler de mevcuttur. Ağ zda stomatit vardır ve kurş un zehirlenmelerinde olduğ u gibi diş etlerinde madeni bir çizgi husule gele-

bilir. Çok defa hemorajik bir gastroenterit ve diyare mevcuttur. Saçların dökülmesi çok karakteristik bir belirtidir. Sinir sistemi arazi el ve ayaklarda parestezi ile başlar ve hakiki bir polinevrite inkilap eder. Bacaklar, kollara nazaran daha fazla yakalanır. Ekstremitelerde ağrı ile birlikte adalelerde zaafiyet ve ellerde titreme mevcuttur. Kafa sinirleri de attake olarak ptosis, strabismus, mydriasis, retrobulbar nöritis ve yüz felci husule gelebilir. Uykusuzluk, depresyon, demans ve diğer nörozlar görülebilir. Bazan devamlı bir albüminüri ile birlikte glomerülonefrit, büyümede ve cinsi inkişafta duraklama, bilhassa thyroid, parathyroid, gonadlar ve böbreküstü olmak üzere muhtelif iç ifraz guddelerinde dejeneratif değişiklikler ve bunlara bağlı olarak bazal metabolizmada, kan kalsiyum ve şeker seviyesinde değişiklikler, raşitizm, katarakt görülebilir. Endokrin sistemle ilgili olarak puberteden önce Thallium toksisitesinin daha az olduğu söylenir. Thallium zehirlenmesinde, kurşun zehirlenmesinde olduğu gibi bazofil noktalı eritrositler görülmez.

Thallium zehirlenmesinin tedavisi esas itibarile semptomatiktir. Sodium thio-sulfate tavsiye edilmişse de tesiri görülmemiştir. Thalliumu gayri münhal iodür halinde çöktürmek için hergün eutravenöz olarak 0,3 - 1,0 gram sodium iodür zerki tavsiye edilmiştir. 'BAL'ın tesiri hakkındaki neşriyat birbirini tutmamakta ise de, ekseri müellifler tesirsiz olduğunu kabul etmektedir.

RODENTİSİDLERLE ZEHİRLENMELER

Amerika Birleşik Devletlerinde ve muhtemelen Avrupada havagazı ve bartibüراتlar, intihar maksadile zehirlenmelerin en büyük yekûnunu teşkil etmektedir. Memleketimizde ise gerek havagazının her yerde bulunmayışından, gerekse barbitüراتların fare zehiri kadar ucuz ve kolay bir şekilde elde edilemiyüşinden, intihar maksadile fare zehiri alınmasının garp memleketlerine nazaran daha büyük bir nispet teşkil ettiği tahmin edilebilir. Son vak'aların bize öğrettiğine göre, memleketimizde bir rodentisidle zehirlenme vak'ası karşısında akla ilk önce arsenik zehirlenmesi gelmektedir. Halbuki rodentisid olarak kullanılan maddeler pek çeşitli olabileceğinden, bunların terkiplerini ve toksik tesirlerini genel olarak gözden geçirmek faydeli olur.

Farelerin itlaflı için kullanılan gaz halindeki zehirler (Hidrojen siyanür, Carbon disülfür, Carbon tetrachlorure, Methylbromure, Ethylene oxyde, Sulfur dioxide, Formaldehyde ve Chloropicrine) den burada bahsedilmeyecektir. Bahis konusu olan fare ve sıçanlar tarafından yenilmek suretile tesir eden rodentisidlerdir. Bu bakımdan ideal bir rodentisidte şu vasıflar aranır: a) gıda maddeleri ile karıştırıldığında sıçanlar tarafından farkında olmadan yenilebilmelidir, b) ışık ve hareketle bozulmamalıdır, c) insanlar tarafından zehirlenme halinde kullanılmak üzere bir antidotu bulunmalıdır, ve d) rodentisid olarak kullanılan madde kemiriciler için insan ve ehli hayvanlara nispetle daha toksik olmalıdır.

Halen muhtelif memleketlerde kullanılan fare zehirleri inorganik ve organik olmak üzere iki grupta toplanabilir :

Inorganik rodentisidler :

Arsenik trioksid,
Thallium tuzları,
Baryum karbonat,
Fosfor,
Çinko fosfid

Organik rodentisidler :

Striknin,
Ada soğanı,
Sodium Fluoroacetate,
ANTU,
Warfarin,
Castrix

İkinci dünya harbi esnasında Amerikaya hariçten Thallium, striknin ve adasoğanı ithal edilemeyişi yüzünden yeni fare zehirleri aranmış ve bu arada Sodium fluoroacetate ile ANTU bulunmuştur. Almanlar da ikinci dünya harbi esnasında Castrix'i bulmuşlardır. Warfarin ise ikinci dünya harbinden sonra Amerikada bulunmuş bir rodentisidtir. Saydığımız bu rodentisidlerin tesiri ayrı, ayrı kısaca gözden geçirilecek, fakat Thalliumdan daha önce bahsedildiğinden, burada tekrar edilmeyecektir.

Arsenik trioksid : Akut zehirlenme tablosunu şiddetli karın ağrısı ve kusma ile müterafık gastroenterit ve bilhassa barsak kapillerinin felci neticesi kolera şeklinde ishal (cholera arsenical) teşkil eder. Kronik zehirlenmenin en mühim belirtileri citte pigmentasyon (arsenik melanozu), dermatit, avuç ve tabanlarda keratoz, deskuamasyon; hipersalivasyon; yüzde, alt gözkapaklarında ve bileklerde ödem; aplastik anemi; hepatit veya sarılık; sinir sisteminde ansefalopati ve periferik nöritis; nefes ve terde sarımsak kokusu mevcudiyetidir. BAL. arseniğin çok müessir bir antidodudur.

Barium karbonat : Suda erimediğinden röntgen kontrast maddesi olarak kullanılan Barium sulfat'a mukabil, Barium karbonat suda az çok erir, ve dahilen alındığında barsaklarda rezorbe olarak Barium iyonuna ait farmakolojik tesirleri gösterebilir. Bununla beraber Barium karbonatın tehlikeli miktarları insanlarda kusma tevhit ettiğinden, bu madde ile zehirlenmeye pek tesadüf edilmez. Kemiricilerde kusma kabiliyeti olmadığından, vücutlarına fazla miktarda Barium iyonu rezorbe ederek kalb adalesinin felci ile ölürlür.

Fosfor : Element halindeki fosfor tabiatta sarı (beyaz) ve kırmızı şekillerde bulunur. Kırmızı fosfor münhal olmadığından toksik değildir. Fare zehiri olarak kullanılan sarı fosfordur. Akut zehirlenme kendini bir şok hali ile gösterir. Burada şiddetli kusma ve diyarenin yaptığı dehidratasyona, fosforun kalb adalesile damarlara direkt tesirile husule gelen kardiovasküler kollaps'ta eklenir. Şok halini atlaman hastalarda ağır karaciğer harabiyeti görülür. Kronik zehirlenmede çene kemiklerinde nekroz, karaciğer sirozu ve toksik nefropati karakteristiktir. Fosfor zehirlenmelerinde idrarn fosforesan oluşu teşhise yardımcı olabilir. Akut zehirlenmede, fosfor

henüz vücuda geçmeden bakır tuzları verilmesi faydelidir, $Cu_2 P_2$ teşekkül ederek daha fazla fosforun kana geçmesine mani olur. Fakat rezorbe olmuş fosfor için her hangi spesifik bir tedavi yoktur.

Çinko fosfid (Zn, P₂): Midede asid muvacehesinde fosfurlu hidrojen (PH₃) çıkar ve bu gaz barsaklardan kana karışarak zehirler. Fosforlu hidrojenin en mühim toksik tesirleri, hemolitik anemi, karaciğer, akciğer ve böbrek lezyonlarıdır. Sıçanların çinko fosfid'e karşı daha fazla hassas oluşu, sıçan midesinde klorhidrik asidin devamlı bir surette, kedi, köpek ve insanda ise fasıllı şekilde ifraz edilmesile izah edilmek istenmiştir (7). Zehirlenme halinde hemoglobin kristallerinin böbrek tubullerini tıkamasına mani olmak için ağızdan bol alkali verilmesi tavsiye edilirse de, spesifik bir tedavi yoktur.

Striknin: Zehirlenme kendini tipik tonik ihtilâçlarla gösterir. En mühim tedavi vasıtası entravenöz barbituratlar ve mephenesin (myanesine, tolserol) dir.

Adasoğanı: Scilla Maritima'nın kardiyak glikozidleri sıçanları konvülsiyonla öldürür. Kemiriciler kasma kabiliyetleri olmayışından vücutlarına fazla miktarda glikozid alarak zehirlenirler. Meselâ bir kediyi ağızdan adasoğanı vererek zehirlenmek hemen, hemen imkânsızdır. İnsanda adasoğanı ile zehirlenme bahis konusu olursa, tedavi,dijitalle zehirlenmede olduğu gibidir.

Sodyum fluoroacetate: FCH₂ COONa: Şiddetli bir zehirdir. İnsanda epileptiform konvülsiyonlar yapar. Ölüm sebebi ventriküler fibrillasyondur. Antidot olarak glycerol monoacetate tavsiye edilmektedir. Bu madde bir acetate donoru olup, monofluoroacetate ile kompetitif şekilde antagonizma gösterir (3).

ANTU:Alphanaphtylthiourea: Bu madde vücutta lenf husulünü artırır ve sıçanda lenf deveranı hususiyetinden plevrada fazla miktarda mayı toplanarak hayvan asfiksiden ölüür. Diğer memelilerde kasma tevhit ettiğinden, büyük miktarların vücuda alınmayacağı kabul olunur. Bununla beraber köpekler de bu maddeye karşı hassastır. İnsanda akut zehirlenmenin akciğer ödemi ile birlikte bir şok hali husule getireceği, kronik zehirlenmenin ise diğer thiourea bileşikleri gibi thyroid hiperplazisi yapacağı tahmin olunur. Hayvan tecrübeleri cysteine ve thiosorbitol'un antidot olarak kullanılabileceğini göstermiştir. Bu madde insanlar için nispeten az tehlikeli olduğundan iyi bir rodentisid olmakla beraber, sıçanların zamanla rezistans kazanması en büyük mahzurunu teşkil etmektedir (2, 8, 10).

Warfarin: Dicoumarol'un terkibine yakın antikoagulan bir maddedir. Sıçanları dahili hemoraji ile öldürür. İnsan için büyük bir tehlike teşkil etmez. Bu madde ile de intihar teşebbüsüne rastlanmışsa da K vitamini preparatları ile kolayca tedavi edilmiştir (5, 6).

Castrix: İkinci dünya harbi esnasında Almanların yaptığı bu ilâç 2-Chloro-4-dimethylamino-6-methylpyrimidine terkiindedir. Sıçanlar için sodium fluoroacetate ve ANTU'dan daha toksiktir. Zehirlenme kendini santral sinir sistemi teubih ve

konvülsiyonlarla gösterir. Entavenöz Nembutal iyi bir antidottur (4). İkinci dünya barbinde Almanların keşfettiği başka bir fare zehiri de p-dimethylaminobenzene diazosulfonic acid.sodium tuzu terkilindedir.

Özet

Güney-doğu ilçelerimizden birinde yedi kişinin zehirlenip, içlerinden iki çoğunun ölümüne sebep olan bir uıda Thallium mevcudiyeti tespit edilmiştir. Bu vak'ada fare zehiri olarak hazırlanan buğdayların yenecek buğdayla birlikte öğütülmesi suretile Thallium'un una karıştığı tahmin edilmektedir. Ayrıca bu yıl içinde intihar maksadile fare zehiri alan üç genç şahısta Thallium zehirlenmesi tespit edilmiştir. Memleketimizde fare zehirleri ile zehirlenmede Thallium pek hatıra gelmediğinden, Thallium zehirlenmesi hakkında geniş izahat verilmiş, ayrıca diğer rodentisidlerin de tesirleri umumî bir şekilde gözden geçirilmiştir. Son yıllarda insanlar için toksitesi nispeten az olan bazı rodentisidler bulunduğundan, memleketimizde de bunların kullanılması ve fare zehirlerinin gerek satışının, gerekse tatbikinin daha sıkı bir kontrol altında bulundurulması arzu edilir.

THE CASES OF THALLIUM POISONING OBSERVED IN RECENT YEARS IN TURKEY

Şükrü KAYMAKÇALAN, M. S., M. D.

Pharmacologist, Refik Saydam Central Institute of Hygiene, Ankara

and

Lecturer in Pharmacology, Medical School of Ankara University

Summary :

We have been informed about a food poisoning event in a small town in the Southern Turkey. Seven persons had been poisoned and two children among them were dead, by eating home made breads. The flour, that they had used to make bread, was sent to us to be analyzed for toxic materials. We have found Thallium by biological and chemical methods in the flour. It is probable that the rodenticide wheat grains containing Thallium was ground together with the ordinary grains. In addition to these cases, three young persons, taking rodenticides for suicidal attempts were admitted to the Ankara Hospitals and it was learned that they also were poisoned by Thallium. A total alopecia was common in every case. All but two children have recovered.

The toxic effects of Thallium as well as of other rodenticides have been reviewed.

LITERATUR

- 1 — Bacq, Z. M. Pharmacodynamie Biochimique. 1954, Masson et Cie. Paris.
 - 2 — Brion, A. Sur la toxicité de l'alpha-naphtyle-thiouree. Arch. int. Pharmacodyn. 80: 301, 1949.
 - 3 — Chenoweth, M. B. Insecticides, Rodenticides, and Agricultural Poisons. Pharmacology in Medicine, edited by V. A. Drill. 1954, McGraw-Hill, New-York.
 - 4 — Dubois, K. P. New Rodenticidal Compounds. J. Am. Pharm. Ass. 37: 307, 1948.
 - 5 — Hayes, W. J. and Gaines, Th. B. Control of Norway rats with residual rodenticide Warfarin. Public Health Rp. 65: 1537, 1950.
 - 6 — Holmes, R. W. and Lowe, J. Suicide attempt with Warfarin, a bishydroycoumarin-like rodenticide. J. A. M. A. 1948: 935, 1952.
 - 7 — Johnson, H. D. and E. Voss. Toxicological studies of zinc phosphide. J. A. Pharm. A. (Scient. Ed.) 41: 468, 1952.
 - 8 — Mc Olosky, W. T. and Smith, M. I. Studies on the pharmacologic action and the pathology of Alphanaphtylthiourea. Pub. Health Rep. 60: 1101 1945.
 - 9 — Munch, J. C. Human Thallioxicosis. J. A. M. A. 102: 1929, 1934.
 - 10 — Richter, C. P. The development and use of Alpha-naphtyl Thiourea (ANTU) as a Rat Poison. J. A. M. A. 129: 927, 1945.
 - 11 — Ward, J. C. Rodent control with 1080, ANTU, and other War-developed toxic agents. Am. J. Publ. Hlth. 36: 1427, 1946.
-

HİPERİMMÜN ANTİRABİK SERUM ÜZERİNDE EKSPERİMENTAL ARAŞTIRMALAR

Refik Saydam Merkez Hıfızsıhha Enstitüsü

Aşı ve Serum Şubesi
Müdürü

Prof. Dr. Zühdü BERKE

Kuduz Servisi Şefi

Dr. Nafî TÜRKAY

Kuduzda Seroprofilaksi problemi, ilk defa olarak 1889 senesinde Babes ve Lepp tarafından demonstrasyon mahiyetinde Antirabik serumun efikasitesi üzerinde eksperimental bir tecrübe ile ele alınmış ve bunu takiben yapılan çalışmalar, serumun proteksiyon kudreti lehinde (Fermi) ve aleyhinde (Marie) neşriyata sebep olduğundan kuran olarak tathikata intikalini bir müddet için geciktirmiştir. Daha sonra Proca, Jeneco, Koprowski ve en nihayet Habel tarafından yapılan çeşitli lâboratuar hayvanlarındaki eksperimental çalışmalar neticesinde, organizmaya giren virusun sinir sistemine geçmeden önce, lokal olarak tatbik edilen hiperimmün antirabik serum tarafından nötralize edildiği kanaatine varılmıştır.

Türkiye'de ilk defa olarak İstanbul Kuduz Enstitüsünde vahim kırt ısırlıklı vak'alarda C. Marie tarafından antirabik serum kullanılmıştır. 1933 senesinde yine İstanbul Kuduz Enstitüsünde Marie'nin metodu ile Z. M. Tunçman tarafından serovaksinasyona devam edilmiş ve bu güne kadar vahşi hayvanlarla kuduz olduğu tesbit edilmiş köpekler tarafından ağır surette ısırılmış olanlar, muhtelif tarzlarda serum tatbikine tabi tutulmuşlardır. İlk zamanlarda serum koyunlardan elde edilmiş, hâlihazırda 1938 senesinde Ankara Refik Saydam Merkez Hıfızsıhha Enstitüsünde merkep- lere gittikçe artan miktarlarda Virus Fixe zerk etmek suretiyle antirabik serum istihsaline başlanmış ve elde edilen bu serumun gerek bu Enstitüde ve gerekse İstanbul Kuduz Enstitüsünde bu tarihten itibaren tatbikine geçilmiştir.

Bilindiği üzere kuduzda enfeksiyon noktası ve enfeksiyonun husule geldiği tarih ekseriyetle tayin edilebilir. Bu sebeple ısırık yarasının mevkii ve ısırma tarihi bilindiğinden serum bu nahiyeye tatbik edilebilir. Teorik olarak umumiyetle viremia yapan hastalıklarda serumdan istifade edildiği ma'lumdur. Kuduzun patojenisi esnasında viremia yaptığı kat'iyetle bilinmemekle beraber, in vitro olduğu gibi in vivo olarakta virüsün girdiği nahiyede sinir sistemine geçmeden evvel serum tarafından nötralize edilmesi mümkündür. Sinir sistemine geçen virus artık serumdan müteessir olmaz. Bu hal serumun enfeksiyonu müteakip erken tatbikini icap ettirir. Tecrübeler, enfeksiyonu takip eden andan itibaren 72 nci saate kadar virusun intan ma-

hallinden sinir sistemine geçmeye başladığını ve 72 saatten sonra yarım bulunduğuna nahiyede virusa lokal olarak rastlanmadığını göstermiştir. Bu sebeple serum ne kadar erken tatbik edilirse, sinir sistemine geçmemiş okadar çok virus nötralize edilmiş olur.

Sinir sistemine geçen bir miktar virusu hastalığı husule getirmesi mümkün olduğundan ve bu virusa da serumun tesiri bulunmadığından proteksiyon için aktif immünite maddelerine ihtiyaç olacağı tabiidir. Bunun temini için ise serumdan sonra aşı tatbiki icap eder.

Bilindiği üzere enkübasyon müddeti çok değişik olan kuduz hastalığında, bu müddetin uzama ve kısalmasında ma'ûm faktörler arasında organizmaya girme ve bunun takiben sinir sistemine geçen virus miktarının rolü vardır. Miktar ne kadar az olursa, enkübasyon müddeti o kadar uzun, ne kadar çok olursa müddet o kadar kısa olur.

Enkübasyon müddeti ekseriyetle kısa olan (30 günden az) baş ve euse nahiyelerinden derin ısrıklarda, tatbik edilen antirabik serum, serbest bir halde lokal olarak bulunan virüsü nötralize etmekle, bu müddetin uzamasına ve dolayısıyla aşı tatbikiyle aktif immünitenin teşekkülü için lüzumlu zamanı kazandırmasına yardım eder.

İstatistikler, 30 günden kısa Enkübasyonlu vak'alarda, yalnız olarak tatbik edilen aşının ekseriyetle proteksiyon yapmadığını göstermekte olduğundan, antirabik serumun enkübasyon müddetini uzatmaktaki rolü büyük bir ehemmiyet arzeder. Yalnız, antirabik serumun tatbik tarzı ile dozajının efikasite bakımından büyük bir rol oynayacağı tabiidir.

Serumun tatlık tarzı üzerindeki muhtelif metodları kısaca sıralayacak olursak:

1 — Yalnız serum tatbiki;

2 — Yalnız aşı (Hoegyes ve Semple aşıları) tatbiki;

3 — Serum zerklerini müteakip aşı (Hoegyes ve Semple aşıları) tatbiki;

4 — Serumun aşı (Hoegyes) ile karıştırıldıktan sonra tatbiki;

5 — Serum ile aşının (Hoegyes aşısı) ayrı olarak aynı zamanda başka başka nahiyelere zerk edilmesi suretiyle tatbiki;

gibi şekiller düşünülebilir.

Bizde Eustitümümüzde bu metodları makayese etmek üzere bir seri araştırmalar yaptık. Yaptığımız tecrübelerden aldığımız neticeleri sırasıyla arz ediyoruz. Tecrübelerde enfektan virus olarak deri altı yolu pasajlarıyla farelere adapte olmuş Lépine soynu sabit kuduz virüsü kullanılmıştır. Bu virüsün genç kobay ve tavşanlarda, aynı yoldan verildiği taktirde virulan olduğu görülmüş ve kobaylarda deri altı LD₅₀ si tesbit edilmiştir.

Kullandığımız serumu ise Eustitümümüzde merkeplerden istihsal edilen hiperimmün, konsantre ve pürifiye kuduz serumudur. Bu serumun aktivitesi, Lederle firması tarafından hazırlanmış antirabik hiperimmün pürifiye ve konsantre serumu ile muaka-

yese edilnek suretiyle titre edilmiştir. Bu titrajda kullandığımız serumun Lederle firmasının serumundan iki misli kudrette olduğu tesbit edilmiştir.

Lederle firmasının hazırlanmakta olduğu konsantre ve pürüfiye hiperimmün antirabik serum ihtiva eden şişeler üzerinde 1000 ünite olduğu yazılıdır. Prospektüsünde dozaj, ünite üzerinden vücut ağırlığına göre hesaplanmaktadır.

Antirabik serumda aktivitemin tayini için OMS in tavsiye ettiği metod, aynı nevide ve ağırlıkta çok sayıda fareye ihtiyaç göstermesi bakımından güçlük arz etmektedir. Bu sebeple aktiviteyi, fare yerine, temini daha kolay olan iki-iki buçuk kilo ağırlığındaki tavşanlarda tayin ettik.

Esasen OMS neşriyatında, post - enfeksiyon kuduz profilaksisinde kullanılacak bir serumun, aktivite testinde asgari 1/300 dilisyonunun farelerde 31,6 LD₅₀ ~ 316 LD₅₀ yi nötralize etmesi tavsiye edilmektedir. Aktivitesi tayin edilecek serumun OMS tarafından gönderilecek reference serumla mukayese edilmesi ve en az bu serumun 2,5 misli aktivite göstermesi bildirilmektedir.

Bununla beraber Lederle firmasının serumunda olduğu gibi, dozajın, ünite esasına göre tayinine taraftar bulunmaktayız. Tecrübelerimizde fazla miktarda serum kullanılmasına rağmen, tatbikatta, beynelmül bir ünite esasını kabul edilinceye kadar (Bunun üzerinde çalışılmakta olduğunu ve böyle bir ünite esasının kabul edilmek üzere bulunduğunu son rapordan öğrenmiş bulunuyoruz), Enstitümüzde hazırlanmakta olan ve yapılan titrajında biraz yukarıda işaret edildiği gibi kullanılabilir vasfi taşıdığı tesbit edilen serumumuzdan kilo başına 0,5 cc. besahiyle verilmesi uygun bulunmaktadır.

Hoegyes aşısı ise, sabit kuduz virüslü tavşan dimağının serum fizyolojik içinde yapılmış % 1 emülsiyondur.

Tecrübe hayvanları altı ay müddetle müşahede altında bırakılmış ve Şubat 1955 de öldürülerek tecrübeden çıkarılmışlardır.

TECRÜBELER

1 — Yalnız serum tatbiki :

20 genç kobra (250 - 300 gr. ağırlığında) deri altı yoluyla 10 LD₅₀ Lépine-virüsü verildikten 18 saat sonra deri altına serum tatbikine başlandı. Her 5 tanesi bir grup teşkil etmek üzere ayrılan kobaylardan birinci gruba 5 gün, ikinci gruba 10 gün, üçüncü gruba 15 gün müddetle günde 2,0 cc. kuduz serumu zerk edildi. 5 kobaylık dördüncü grup da kontrol olarak bırakılmıştır.

Tablo 1— Virus zerkinden 18 saat sonra yalnız serum tatbiki neticeleri.

Results from only serum injections, 18 hours after the virus injection.

Serum zerk edilen günler The number of days serum was injected	Tecrübeye alınmış kobay sayısı Quantity of animals in the experiment	Kuduzdan ölenler Died from rabies	Yaşayanlar Survivals	Ölüm Death %	Incubation gün (days)
5 gün (days)	5	4	1	80	12-19
10 " "	5	2	3	40	8-14
15 " "	5	3	2	60	20
Kontrol	5	5	0	100	7-13

Alınan neticeler yukarıda 1 numaralı tabloda gösterilmiştir. Burada görüldüğü üzere kontrol kobayları 7 - 13 gün içinde tipik kuduz arazları göstererek ölmüşlerdir. Serum tatbik edilmiş olan 15 kobaydan dokuzu kuduzdan ölmüş altısı yaşamıştır. Kurtulanların ortalama nisbeti % 40 dır. Serumun kısa veya uzun müddet tatbik edilmesinin proteksiyon nisbeti üzerinde bir tesiri olmadığı görülmektedir. Bu tecrübeye ile, serum ne kadar uzun müddet verilirse verilsin sinir sistemine geçen virusa tesir etmediği ve serum tarafından nötralize edilmemiş olması dolayısıyla sinir sistemine geçen bu virusun hastalığı husule getirdiği kanaati te'yt edilmektedir.

2 — Yalnız aşı tatbiki :

a) Hoegyes aşısı :

Bu tecrübeye beşi kontrol olmak üzere 20 kobay tahsis edilmiştir. Her kobaya 10 LD₅₀ Lépine virusu deri altı yoluyla zerkten bir gün sonra Hoegyes aşısı tatbikine başlanmıştır. 5 kobaylık birinci gruba 10 gün, ikinci gruba 15 gün, üçüncü gruba 20 gün müddetle deri altı yoluyla 0,5 cc. aşı zerk edilmiştir.

Tablo 2— Virus zerkinden bir gün sonra Hoegyes aşısı tatbiki neticeleri.

Results from only vaccine (Hoegyes) injections, one day after the virus injection.

Aşı zerk edilen günler The number of days vaccine (Hoegyes) was injected.	Tecrübeye alınmış kobay sayısı Quantity of animals in the experiment	Kuduzdan ölenler Died from rabies	Yaşayanlar Survivals	Ölüm Death %	Incubation gün (days)
10 gün (days)	5	5	0	100	8-10
15 " "	5	3	2	60	8-11
20 " "	5	2	3	40	8-14
Kontrol	5	5	0	100	7-13

Yukarıda 2 numaralı tabloda görüldüğü üzere virus zerkini müteakip Hoegyes aşısı tatbik edilen 15 ~~taşandan~~ onu ölmüş, beşi yaşamıştır. Kurtulanların umumi nisbeti % 33,33 tür. *10/30 gün*

b) Yalnız Semple aşısı tatbiki :

Bundan evvelki tecrübeye olduğu gibi virus zerkinden bir gün sonra Semple aşısı tatbik edilmek üzere (günde 0.5 cc. aşı) yapılan tecrübeden alınan netice, aşağıda 3 numaralı tabloda gösterilmiştir.

Tablo 3— Virus zerkinden 1 gün sonra Semple aşısı tatbiki neticeleri.
Results from only vaccine (Semple) injections, one day after the virus injection.

Aşı (Semple) zerk edilen günler The number of days vaccine (Semple) was injected	Tecrübeye alınan kobay sayısı Quantity of animals in the experiment	Kuduzdan ölenler Died from rabies	Yaşayanlar Survivals	Ölüm Death %	İncubation günleri (days)
10 gün (days)	5	4	1	80	9-12
15 " "	5	5	0	100	9-11
20 " "	5	3	2	60	8-10
Kontrol	5	5	0	100	7-13

Burada semple aşısıyla aşılanmış 15 kobaydan 12 si ölmüş üçü yaşamıştır. Yaşayanların ortalama nisbeti % 20 dir.

Bu iki aşıyla yapılan tecrübelerle ait 2 ve 3 numaralı tabloların tetkikinde immüni-tenin geç teşekkülü dolayısıyla proteksiyon nisbetlerinin düşük olduğu ve ölenlerin aşı şeması tamamlanmadan yani henüz immünite teşekkülü için liüzumlu zaman geçmeden zayı oldukları görülmektedir.

Bu iki tecrübe, ağır ısırlıklardan mütevellit kısa enkübasyonlu vakalarda yalnız aşı tatbikinin gayri kâfi olduğu kanaatini doğurmaktadır.

3 --- Enfeksiyondan sonra evvelâ serum sonra aşı tatbiki :

a) Serumu müteakip Hoegyès aşısı tatbiki :

Bu tecrübeye beşi kontrol olmak üzere 25 kobay tahsis edilmiştir. Her 5 kobay bir grup teşkil etmek üzere 5 gruba ayrılmış olan kobaylara 10 LD₅₀ Lépine virusu deri altı yoluyla zerkten bir gün sonra serum tatbikatına başlanmıştır. Birinci gruba 2 gün, ikinci gruba 3 gün, üçüncü gruba 4 gün, dördüncü gruba 5 gün müddetle günde 2.0 cc. hiperimmün antirabik serum zerkini müteakip günde 0,5 cc. aşı tatbik edilmiştir. Beşinci grup kontrol olarak bırakılmıştır. Alınan neticeler aşağıda 4 numaralı tabloda gösterilmiştir.

Tablo 4— Virüs zerkinden bir gün sonra evvelâ serum sonra aşı (Hoegyès) tatbiki neticeleri.

Results from applying serum injections followed by injection of vaccine (Hoegyès) one day after virus injection.

Serum ve aşı tatbik edilen günler The number of the days serum and vaccine (Hoegyos) was injected	Tecrübeye alınmış kobby sayısı Quantity of animals in the experiment	Kuduzdan ölenler Died from rabies	Yaşayanlar Survivals	Ölüm Death %	İncubation gün (days)
2 gün serum zerkini müteakip 20 gün aşı 2 days serum inj. followed by the inj. of vaccine 20 days	5	0	5	0	0
3 " " " " " " " "	5	0	5	0	0
4 " " 19 " " " " " "	5	0	5	0	0
5 " " 18 " " " " " "	5	0	5	0	0
" " 17 " " " " " "	5	0	5	0	0
Kontrol	5	5	0	100	7-13

Bu tablonun tetkikinde, tecrübeye tabi 20 kobaydan hiç birisi ölmemiştir. Serum zerk günlerinin az veya çok oluşu proteksiyon nisbeti üzerinde bir tesir göstermemiştir. Kâfi dozda olmak şartıyla iki gün serum zerk nötralizasyonu sağlanmaktadır. Serum zerk edilinceye kadar sinir sistemine geçmiş olan bir miktar virusun da aşından mütevellit aktif immünite maddeleri tarafından tahrip edildiği anlaşılmaktadır.

b) Serumu müteakip Semple aşısı tatbiki :

Burada 3 numaralı tecrübeyin a) kısmında olduğu gibi hareket edilmiş, yalnız serum zerklerini müteakip Semple aşısı kullanılmıştır. Alınan neticeler aşağıda 5 numaralı tabloda gösterilmiştir.

Tablo 5— Virus zerkinden bir gün sonra önce serum sonra aşı (Semple) tatbiki neticeleri.

Results of applying serum injections followed by injection of vaccine (Semple) one day after virus injection.

Serum ve aşı tatbik edilen günler The number of the days serum and vaccine (Sample) was injected	Tecrübeye alınmış kobby sayısı Quantity of animals in the experiment	Kuduzdan ölenler Died from rabies	Yaşayanlar Survivals	Ölüm Death %	İncubation günü (days)
2 gün serum zerkini müteakip 20 gün aşı 2 days serum inj. followed by the inj. of vaccine 20 days	5	0	5	0	0
3 " " 19 " " " " " "	5	0	5	0	0
4 " " 18 " " " " " "	5	0	5	0	0
5 " " 17 " " " " " "	5	0	5	0	0
Kontrol	5	5	0	100	7-13

Tabloda görüldüğü üzere tecrübeye tabi tutulan 20 kobay arasında ölüm vak'ası yoktur. Serum zerkini müteakip Hoegyey aşısı veya Semple aşısı tatbik edilmesiyle aynı netice elde edilmiştir.

4 — Serumun, aş (Hoegyey) ile karıştırıldıktan sonra zerk edilmesi :

Bu tecrübeye kontrollar hariç 10 kobay tahsis edilmiştir. Enfeksiyondan bir gün sonra her kobaya, bir saat oda hararetinde temasta bırakılmış aşı ve serum kar-ması (0,5 cc. Hoegyey aşısı + 2,0 cc. Serum) 8 gün müddetle deri altı yoluyla zerk edildi. Bunu takibeden 14 gün yalnız Hoegyey aşısı günde 0,5 cc. zerk edildi. Alınan netice aşağıda 6 numaralı tabloda gösterilmiştir.

Tablo 6— Serum ile aşı (Hoegyey aşısı) karıştırıldıktan sonra tatbiki neticeleri.
Results from applying mixture of serum and vaccine (Hoegyey).

Tecrübeye alınan kobay sayısı Quantity of animals in the experiment	Kuduzdan ölenler Died from rabies	Yaşayanlar Survivals	Ölüm Death	Incubation gün (days)
10	6	4	60	10-17
Kontrol 5	5	0	100	7-13

Tabloda görüldüğü üzere tecrübeye tabi 10 kobaydan altısı kuduzdan ölmüş dördü yaşamıştır. Yaşayanların nisbeti % 40 tır. Ölüm vak'aları aşı şeması ikmal edilmeden 10-17 gün arasında vukna gelmiştir.

Bu tecrübeye, serum antikorlarından bir kısmının aşı tarafından nötralize edilmiş olması dolayısıyla enfektan virüsün fazla miktarının nötralize edilmeden sinir sistemine geçtiği, bilâhère tatbik edilen aşının husule getireceği immünite maddeleri teşekkül etmeden ölümün vukna geldiği mümkün görülmektedir.

5 — Serum ile aşının ayrı olarak aynı zamanda başka başka nahiyelere zerki suretiyle tatbik edilmesi :

Bu tecrübeye de kontrollar hariç 10 kobay tahsis edilmiş olup, her kobaya 8 gün müddetle her günü 2,0 cc. serum ve aynı zamanda başka nahiyeye 0,5 cc. Hoegyey aşısı tatbik edilmiş ve müteakiben 14 gün müddetle günde 0,5 cc. Hoegyey aşısı zerk edilmiştir. Netice aşağıda 7 numaralı tabloda görülmektedir.

Tablo 7— Serum ile aşının (Hoegyey) ayrı olarak aynı zamanda başka başka nahiyelere zerki suretiyle tatbiki neticeleri.

Results from applying serum and vaccine (Hoegyey) separately in different place at the same time.

Tecrübeye alınan kobay sayısı Quantity of animals in the experiment	Kuduzdan ölenler Died from rabies	Yaşayanlar Survivals	Ölüm Death %	Incubation gün (days)
10	5	5	50	9-17
Kontrol 5	5	0	100	7-13

Tablonun tetkikinde tecrübeye tabi 10 kobaydan beşinin kuduzdan öldüğü ve beşinin yaşadığı görülmektedir. Kurtulanların nisbeti % 50 dir. Ölüm vak'aları aşı şeması ikmal edilmeden 9-17 gün arasında vukua gelmiştir. Burada da serum antikorlarının organizma içinde aynı zamanda tatbik edilen aşı tarafından nötralize edilmiş olması mümkün görülmektedir.

Yapılan tecrübeleri bir cetvel halinde hülâsa edecek olursak neticeleri daha kolaylıkla mukayese etmek imkânını buluruz.

Tablo 8— Serum ve aşının muhtelif tarzlarda tatbikinden alınan neticelerin mukayesesi.

Comparison of the results between different methods of applying serum and vaccins.

Tecrübe şekilleri Kind of experiments	Tecrübeye alınan kobay sayısı Quantity of animals in the experiment	Kuduzdan ölenler Died from rabies	Yaşa- yanlar Surviv- als	Protection %
Yalnız Serum Only „	15	9	6	40
Yalnız Hoegyes aşısı Only „ vaccine	15	10	5	33,3
Yalnız Sempüle aşısı Only „ vaccine	15	12	3	20
Önce Serum sonra Hoegyes aşısı First „ then „ vaccine	20	0	20	100
Önce Serum sonra Sempüle aşısı First „ then „ vaccine	20	0	20	100
Önce Serum ve aşı karışması sonra Hoegyes aşısı First mixture of serum and vaccine then vaccine (Hoegyes)	10	6	4	40
Önce Serum ve aşı ayrı noktalara sonra yalnız Hoegyes aşısı First Serum and vaccine separately into different place of the body then only vaccine (Hoegyes)	10	5	5	50
Kontrol	5	5	0	0

Aynı zamanda ve aynı şartlar altında yapılmış olan muhtelif tecrübelerine ait yukarıda 8 numaralı tablonun tetkikinde, evvelâ serum ve bunu takip eden günlerde aşı tatbik tarzının post-enfeksiyon kuduz profilaksisinde en üstün vasıf taşıdığı görülmektedir. Serumu takip eden günlerde Hoegyes veya semple aşısı tatbiki arasında tecrübe şartlarına göre bir fark görülmemiştir.

DİSKÜSYON

Hiperimmün antirabik serumun in vitro ve in vivo nötralizan kudreti dolayısıyla, post - enfeksiyon kuduz profilaksisinde tercihan kullanılması şayanı tavsiyedir. Yal-

nız bu gayenin azami derecede tahakkukunu temin edecek bir tatbik tarzının tesbitine ihtiyaç vardır.

Tecrübeler organizmaya giren virusun, sinir sistemine geçmeden önce girdiği nahiyeye nesci arasında serbest olarak bulunduğu takdirde serum tarafından nötralize edildiğini ve sinir sistemine geçen virusun ise serumun tesirinden masun kaldığını göstermiştir. Bu sebeple kuduzun sero-profilaksisinde nötralizasyonun temini için serumun ısırik nahiyesi nesci içine lokal olarak tatbiki uygun görülmekte isede, vücutta her nahiyenin lokal enjeksiyona müsait olmaması ve el, yüz gibi organlarda enjeksiyonun ağırlı oluşu bu tarzı tatbik için başlıca mahzurları teşkil eder. Yapılan araştırmalar, parenteral yol ile organizmaya ithal edilen serumun kısa zamanda rezorbe olarak sirkülasyonla virusun lokalize olduğu nahiyeye geldiğini ve nötralizasyon yaptığını göstermiştir. Bu yolla organizmaya giren serumun hümor tarafından dilue edileceği göz önünde tutularak buna göre dozajın tesbiti icap eder. Bu sebeple, nahiyeye müsait olduğu takdirde tatbik edilecek serumun bir kısmının enfeksiyon noktası civarındaki nesic içine enfiltrasyon şeklinde zerki, diğer bir kısmının da deri altı yoluyla verilmesi en uygun şekildir. Organizmaya giren virus, girdiği nahiyeye uzun zaman serbest olarak kalmaz: derhal sinir sistemine geçmeğe başlar ve enfeksiyonu takip eden 72 saatten sonra ısırik nahiyesinde serbest virusa rastlanmaz. Buna nazaran serum, ancak bu müddet içinde tatbik edilmelidir. İcrasını müteakip 72 saat sonra tatbik edilecek serumdan bir faide beklenemez.

Serum ne kadar erken tatbik edilirse edilsin, tabii enfeksiyonlarda serum tatbik edilinceye kadar az çok bir zaman geçmiş olacağından bu müddet içinde bir kısım virusun sinir sistemine geçerek hastalığı husule getirmesi ihtimali karşısında, proteksiyon için aktif immünite vasıtası olan aşının da iştirak ettirilmesi emniyetli bir tedbir olur.

Bazı müellifler tek başına serum zerkinin proteksiyon yapacağına ve bu sebeple aşının iştirak ettirilmesine lüzum olmadığını kanidirler. Fakat bu hususta yapılmış tecrübelerle kendi tecrübe ve tetkikatımızdan aldığımız neticelere göre yalnız serum tatbikinin proteksiyon için kâfi gelmediğine ve bu sebeple de billhassa ağır ısırik vak'alarında evvelâ serum ve bunu takip eden günlerde aşı tatbikinin zaruri olduğu kanatine varmış bulunuyoruz.

Serumdan sonra tatbik edilen aşının Semple veya Hoegyes aşısı olması arasında proteksiyon bakımından bir fark görülmüş olmamakla beraber fenol ile inaktive edilmiş olan Semple aşısını tercih etmekteyiz. Bu hususta semple aşısının dayanıklı oluşu, kontrolunun yapılabilmesi, her yerde tatbik edilebilmesi Hoegyes aşısına tercih sebeplerini teşkil eder.

Kısa enkübasyonlu ağır ısırik vak'alarında yalnız aşı ile müdahalenin proteksiyon yapamaması, aşından mütevellit immünite teşekkül edinceye kadar virusun sinir sistemi merkezine gelerek hastalığı husule getirmesinden ileri gelmektedir. Tecrübe ve müşahedeler aşından mütevellit aktif immünite maddelerinin **ancak yirminci günde**

teşekkül ettiklerini ve bu müddetin şahsın konstitüsyonuna göre daha da uzama ihtimali bulunduğunu göstermektedir. Bu gibi vak'alarda vaktinde tatbik edilen serum, enfektan virustan bir kısmını nötralize ederek enkübasyon müddetinin uzamasına ve dolayısıyla serumu müteakip verilecek aşından mütevellit aktif immünite maddelerini teşekkülü için zaman kazanılmasına yardım eder.

Netice :

1955 yılı başından itibaren ağır ve tehlikeli ısırik vak'aları Enstitümüzde bu esas dahilinde serum ve aşı tatbikatına tabi tutulmuştur. Bu vak'alar arasında kurt, çakal gibi vahşi hayvanlarla, laboratuvar muayenesi ve klinik bakımından kuduz olduğu tesbit edilmiş köpek ve kedi gibi hayvanlar tarafından ısırılmış şahıslar bulunmasına rağmen gerek aşılamanın devamı içinde ve gerekse bitamından sonra hiç bir ölüm vak'asına rastlanmamıştır.

Daha önceleri Enstitümüzde ağır ısırik vak'aları, antirabik hiperimmün serum ile Hoegyes aşısı karıştırılarak gittikçe artan miktarlarda bir hafta müddetle zerk edilmek ve bunu takibeden yirmi dördüncü güne kadar yalnız olarak Hoegyes aşısı tatbik edilmek suretiyle aşılanmaya tabi tutuluyorlardı. 1953 yılı içinde bu usulle aşılanmaya tabi tutulmuş 44 şahıstan üçü kuduzdan ölmüştür [*].

Gerek istatistik malûmat ve gerekse eksperimental araştırmalarımız, evvelâ serum ve bunu takip eden günlerde Semple aşısı tatbikinin, yalnız serum, yalnız aşı (Hoegyes veya Semple) veya aşı ile serumun karıştırılarak verilmesinden daha üstün olduğu kanaatini doğurmuştur.

Dünya Sağlık Teşkilâtının tavsiyeleri ile, kendi tecrübelerimiz ve memleketimizdeki kuduz aşısı tatbikatından aldığımız neticelere göre, post-enfeksiyon kuduz profilaksisinde hiperimmün antirabik serumun tatbik tarzı üzerinde şu teklifi arz etmekteyiz :

1 — Bu gaye için kullanılacak serumun yüksek nötralizan aktivitede olması ve konsantre ve pürifiye edilmiş bulunması şayanı arzudur.

2 — Kuduz veya kuduz olduğu kuvvetle muhtemel hayvanlar (ehli ve vahşi) tarafından ağır şekilde ısırılmış kısa enkübasyonlu vak'lara antirabik hiperimmün serum tatbik edilmelidir. Bu gibi vak'alarda önce yara mahallinin antiseptik maddelerle temizliği yapılmalı ve ısırılmayı takip eden 72 saat içinde, nahiye lokal enjeksiyona müsait ise verilecek serumun bir kısmı infiltrasyon şeklinde yara civarındaki nesih içine, diğer bir kısım da deri altı veya adele içine zerk edilmeli ve nahiye müsait değilse yalnız deri altı veya adele içine tatbik edilmelidir. İki gün sabah ve akşam muayyen dozda serum tatbikinden sonra 20 gün müddetle günde 4 cc. (5 yaşından aşağı çocuklara 2,0 cc.) Semple aşısı zerk edilmelidir. Enfeksiyonu müteakip

[*] Serum tatbik serması ve ölçüler hakkında bu derginin cilt 14, sayı 1, sayfa 62, sene 1954 sayısında malûmat vardır.

72 saat geçtikten sonra miiracaat eden vak'alara serum tatbik edilmemeli, günde 6.0 cc. (5 yaşından aşağı çocuklara 3 cc.) olmak üzere 24 gün yalnız Semple aşısı verilme-
lidir.

3 — Serum tatbik edilecek şahısta anafilaksi tezahürünün önlenmesi bakımın-
dan diğer bütün terapötik serum zerkinde alınması gerekli tedbirler ihmal edilme-
melidir.

4 — Tatbik edilecek serum miktarı, vucut ağırlığı nazarı itibara alınarak kilo
başına 0,5 cc. hesabiyle tesbit edilerek üçüncü maddede bildirilen esaslar dahilinde
zerk edilmelidir.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 — Babes, et Lopp : Ana. de l'Inst. Pasteur, 3 : 385 (1889).
- 2 — Ferris C. : Centralblatt f. Bakt. 52 : 570 (1909).
- 3 — Marie A. : ann. de l'Inst. Pasteur, 22 : 271, (1908).
- 4 — Proca G., Babes S. and Jennesco D. : Compt. Rend. Soc. de Biol., 415 : 1001, (1934)
- 5 — Remlinger P. : compt. Rend. Soc. de Biol., 62 : 961, (1907).
- 6 — Remlinger P. : Rev. d'immun., Tom XVIII, No. 5-6, 322-328, (1954)
- 7 — Remlinger P., Bailly J. et Hadji Ahmed : Recuil de Med. Vet., Tom cXXXI, No. 1, (1955).
- 8 — Lépine P. : Zoonose, 233-243, 257-288, (1954)
- 9 — Kaplan M. M. : Zoonose, 245-256, (1954).
- 10 — Habel Karl, : Public Health Reports, Vol. 60, No : 20, 446-459 (1945).
- 11 — Habel K. : Bul. Org. Mond. Santé, 1954, 10, 781-788.
- 12 — Melchior L. R., Masouredis S. P., Shih kin M. B. : the journal of immunology 5, P. 276 (1953).
- 13 — Meyer K. F. : Bul. Org. Mond. Santé, 10, 845-860 (1954).
- 14 — Palavan H. : Pratik doktor 19 : 25 (1949).
- 15 — Palavan H. : Pratik doktor 28 : III (1948).
- 16 — Palavan H. : Kuduz (Monografi) 315-325 (1950).
- 17 — Koprowski and Bell : Amer. J. Hyg., 53 : 292 (1950).
- 18 — Payan Sabahattin : Riketsiya ve Virus hastalıkları, 626 (1952).
- 19 — Unat Kadri : Tıp Fakültesi Mecmuası, monografi, 8 : 34.
- 20 — Tunçman Z. M. : Mikrobiyoloji Dergisi No : 4 (1950).
- 21 — Tunçman Z. M. : Kuduz Abidüsü (1953).
- 22 — Ersoy Sahri : As. Vet. Dergisi, S: 135 (1953)
- 23 — Türkay Nafi : Türk Üçiyen Tecrübi Biyoloji Dergisi, cilt XVI, 1: 62-72
- 24 — Rapport sur le fonctionnement technique en 1953-Inst. Pasteur de Saïona, P. 74 (1954).
- 25 — Laboratory Tecnic in Rabies, (1954).
- 26 — Org. Mond. Santé. Rupp. Tech. No : 82 (1954).
- 27 — Baltazard : Cronicle of the WHO vol-9 No : 11-1955

EXPERIMENTAL STUDIES ON THE EFFECT OF HYPERIMMUNE ANTIRABIES SERUM

Dr. Zühdi BERKE and Dr. Nafi TÜRKAY

Refik Saydam Central Institute of Hygiene, Ankara

Experimental approach to the problem of sero-prophylaxis against rabies was started with the work of Babes and Lepp in 1889. It could not be used prophylactically for many decades because results were contradictory. In Turkey, it was used

first by C. Marie in the Institute for Antirabies Vaccination in İstanbul. Later, it was also used by Z. M. Tunçman in the same Institute. In the early days of sero-prophylaxis, serum was obtained from hyperimmunized sheep. In this country, hyperimmune antirabies sera have been obtained from donkeys in Refik Saydam Central Institute of Hygiene since 1938 and distributed to antirabies vaccination centers, included Institute for Antirabies Vaccination in İstanbul.

The aim of this study is to establish the role of sero-prophylaxis in rabies experimentally and find out the best way of combination of antirabies serum and vaccine.

MATERIAL AND METHOD

Animals — Guinea-pigs weighing 250 - 300 grams were used throughout the study.

Infecting virus — Animals are infected with 10 LD₅₀ of Lépine's mouse adapted strain.

Serum — It is a product of Refik Saydam Central Institute of Hygiene and is obtained from hyperimmunized donkeys injecting increasing amount of virus fix. It is standardized with the method suggested by WHO expert committee using antirabies serum (1000 units) - which kindly furnished us by Lederle Laboratory Division - as standard. It was found that our serum contains 200 units per milliliter.

Hoegyes vaccine — It is one per cent suspension of infected rabbit brains.

Simple vaccine — It is five percent suspension of infected sheep brain which is inactivated with phenol.

All experiments reported in this paper were carried out simultaneously.

RESULTS

Experiment No. 1, Serum alone : 20 guinea-pigs were infected subcutaneously with 10 guinea-pig LD₅₀ of Lépine strain. They are divided into four groups, each group composing of five guinea-pigs. The first group was treated for 5 days, the second group for 10 days, and the third group for 15 days with a daily dose of 2 ml. of hyperimmune serum. The first injection of serum was given 18 hours after infection. The fourth group was left as control. All control animals died within 7-13 days with the symptom of rabies. 20 - 60 percent of serum treated guinea-pigs were survived (see Table I in Turkish text).

Experiment No. 2, Vaccine alone : A. *Hoegyes vaccine* — 20 guinea-pigs were infected and divided into groups as above. The first group was treated for 10 days,

the second group for 15 days, and the third group for 20 days with a daily dose of 0,5 ml. of Hoegy's vaccine. The first injection of vaccine was given one day after virus inoculation. The fourth group was left as control. All control animals died. Only one third of vaccinated animal survived. (see Table 2 in Turkish text).

B. Simple vaccine -- Experiment was set up as above. All control animals died. Twenty percent of guinea-pigs survived (see Table 3 in Turkish text).

Experiment No. 3, Serum followed by vaccine: - A. Hoegy's vaccine -- 25 guinea pigs were infected subcutaneously with 10 guinea-pig LD₅₀ of Lépine strain. They are divided into five groups, each group composing of five guinea pigs. The first group was treated with a daily dose of 2 ml. of hyperimmune serum for 2 days following it with a daily dose of 0,5 ml. of Hoegy's vaccine for 20 days. The second group received hyperimmune serum for 3 days and vaccine for 19 days, the third group serum for 4 days and vaccine for 18 days, the fourth group serum for 5 days and vaccine for 17 days as it was done in the first group. The first injection of serum was given one day after infection. The fifth group was left as control. All control animals died and all test animals survived (see Table 4 in Turkish text).

B. Simple vaccine -- Experiment was set up as above. All control animals died and all animals survived (see Table 5 in Turkish text).

Experiment No. 4, Mixture of serum and vaccine (Hoegy's) -- 15 guinea pigs were infected subcutaneously with 10 guinea-pig LD₅₀ of Lépine strain. Of these ten guinea-pigs were injected daily with a dose of 0.5 ml. of Hoegy's vaccine and 2 ml. of hyperimmune serum for 8 days. The first injection was given one day after virus inoculation. Serum and vaccine were mixed with each other one hour before inoculation and kept at room temperature. Following this treatment, they are inoculated daily with a dose of 0,5 ml. vaccine for 14 days. Five of the guinea pigs was left as control. All control animals and six of ten test animals died. Death occurred 10-17 days after infection (see table 6 in Turkish text). Low protection observed in this experiment may be due to the neutralization of serum antibodies by virus particles in vaccine.

Experiment No. 5, Serum and vaccine (Hoegy's) injected into different regions simultaneously -- 15 guinea-pig were infected subcutaneously with 10 guinea-pig LD₅₀ of Lépine strain. Of these ten guinea-pigs were injected daily with a dose of 0,5 ml. of vaccine and 2 ml. of hyperimmune serum. Serum and vaccine were given into different regions of each animal simultaneously. The first injections were given one day after virus inoculation. Following this treatment, animals inoculated daily with a dose of 0,5 ml. of vaccine for 14 days. Five of the guinea pigs were left as control. All control animals and half of the test animals died (see Table 7 in Turkish text).

Results of the experiments are summarized in the following table :

Kind of experiments	No. of animals	No. of survivals	Survival Rate percent
1. Serum alone	15	6	40
2 a. Hoegyes vaccine alone	15	5	33
2 b. Semple vaccine alone	15	3	20
3 a. Serum followed by Hoegyes vaccine	20	20	100
3 b. Serum followed by Semple vaccine	20	20	100
4. Mixture of serum and vaccine following Hoegyes vaccine	10	4	40
5. Serum and vaccine injected separately followed by Hoegyes vaccine	10	5	50
6. Control	5	0	0

CONCLUSION

Our experimental findings demonstrate that the best protection is achieved if hyperimmune antirabies serum is injected before vaccination. The use of either Semple or Hoegyes' vaccine makes no difference. This observation is in accordance with the results of human immunization. Before January 1955, the persons severely bitten by rabid animals were treated first with the mixture of serum and vaccine (Hoegyes) for a week, then Hoegyes vaccine was administered for 24 days. Death occurred among treated people occasionally, for instance three out of 14 severely bitten men died of rabies in 1953. After January 1955, we changed our immunization policy. We started the treatment with the injection of serum alone subcutaneously or intramuscularly-preferably near to the wounded area - and then, administered semple vaccine for 20 days. No death occurred even among the people who were seriously bitten by rabid wild animals. These observations agree with theoretical consideration as well. Experimental studies carried out by different workers demonstrated that virus particles passed into nervous tissue gradually from infected wound. Free virus may be found in wounded area up to 72 hours. If serum is injected within three days, it neutralizes the free virus; so the amount of virus taken up by nervous tissue decreases and incubation period lengthens. It helps to the establishment of a better immunity after administration of vaccine. Some workers regard that serum has enough protective power and immunization with vaccine after serum administration is unnecessary. Our findings are not in accordance with this opinion. Since antibodies have no effect on virus taken in nervous tissue and transmission of virus from infected wound into nervous tissue starts immediately after bite, prevention with serum alone is not expected as well.

Under the light of our observation, both in the laboratory and in the field application, and suggestion of WHO Expert Committees, we make the following recommendation to use serum and vaccin prophylactically.

1 — Administration of hyper immune serum is indicated, if a) the man was bitten or wounded by a rabid or very probably rabid animal (wild or domestic), b) the shape and localization of the wound suggest a short incubation period, and c) not more than 72 hours elapsed after the man was bitten or wounded.

2 — Hyper immune antirabies serum should be injected around and in the wound after cleaning and washing the wound with antiseptics. If the wounded region is not suitable to injections serum should be given subcutaneously or intramuscularly.

3 — A total dose of 0.5 milliliter of hyperimmune antirabies serum per kilogram of body weight should be given twice daily for two days. All necessary precaution should be taken to prevent anaphylactic reactions.

4 — Serum should have high neutralizing power. The use of purified and concentrated serum is desirable.

5 — Following the administration of hyperimmune antirabies serum, Semple vaccine should be injected for 20 days with a daily dose of 4 milliliters (2 ml. for children under 5 years of age).

6 — Administration of hyperimmune antirabies serum is unnecessary, if the bitten or wounded man comes 72 hours after he was wounded or bitten by a rabid or very probably rabid animals. He should be given Semple vaccin for 24 days and daily dose should be 6 milliliters (3 milliliters for children under 5 years of age).

SUMMARY

The results of experiments carried out on guinea-pig infected subcutaneously with mouse adapted Lépine's strain of rabies virus to determine the best method of prevention from rabies using hyperimmune antirabies serum and vaccine (Hoegyes and Semple) were given and discussed critically in this paper. It is observed that the best protection was achieved when hyperimmune antirabies serum is injected alone and before vaccination. Vaccin should be administered after serum injections. It is recommended that a man bitten or wounded by a rabid or very probably rabid animal and comes to be treated within 72 hours should be treated with hyperimmune antirabies serum twice daily for two days and then Semple vaccine should be administered for 20 days.

TIFO VE KIZAMIKTA LEUCO-AGGLUTINASYON

Gülbauc As. Tıp Akademisi
İnternye Kliniği Prof. V.
Doç. Dr. Fethi TEZOK

Asistan
Dr. Adil DİRİM

Bugün birçok hadiselerin uzviyette, kendi kendine teşekkül eden tabii antikorlarla vukua geldiği artık tahakkuk etmiş, gibidir. Bu meyanda senelerce etiolojisi meçhul kalmış eritroblastozis fötalis deki gibi, doğum arızlarının bu karanlık yoldan ayrılarak sebebi antijen uyumsuzluğuna haşh antikorlarla tahassül ettiği tanımiyle tavazzuh etmiştir. Hatta agranülositoz gibi bir takım kan hastalıklarının uzviyette tabii olarak veya başka bir tabirle kendi kendine yıkım mahsüllerine karşı, lökositlerin oto antikor husule getirmeleri suretiyle agglütine olmaları ve bu sebepten muhiti kanda miktarlarının gittikçe azalması şeklinde travayların neşri, gittikçe artmaktadır.

Agglutinasyonun, yalnız bakteriler ile değil, kendi muaf serumları içinde bulunan kanın şekilli elemanları ve spermatazoonlar gibi diğer unsurlarla dahi olabileceği anlaşıldıktan sonra, son zamanlarda akkiz hemolitik anemi, lökopeni, trombopeni ile seyreden bir kısım kan hastalıklarında, çeşitli kan hücrelerine karşı otoagglutininlerin bulunabileceği aşağıdaki çalışmalardan anlaşılmıştır.

A.J. Sauer ve J.J. Van Loghem (3) trombosit antikorlarının vukuu hakkında çalışmaları esnasında normal alıcılara veya hasta şahıslara 500 cc. idiopatik trombositopenik pürpüralı hastaların kanlarından veya bu kana tekabül eden plazma veya serumu naklettiklerinde, kanı alan şahıslarda, ani bir trombosit azalmasını ve bu azalmanın 3-4 saatta maksimaya vardığını, 4-7 gün bu halin devam ettiğini gördüler.

Harrington ve arkadaşları aynı tip 26 hastadan 16 mın kanında, Stefanini ve arkadaşları aynı tip 35 hastadan 14 ünün kanı ile aynı neticeyi müşahedelerde bulundular.

Wilson, Miesher, Kissmeyer-Nielsen de buna benzer neşriyatta bulundular.

Stefanini ve Sprague, diğre taraftan, idiopatik trombositopenik pürpüralı hastalara yapılan transfüzyon ile verilen normal kanların, trombositlerinin, hayat müddetlerinin, bu gibi hastaların kanlarında çok kısalduklarını ve birkaç saat içinde trombositlerin adedinin transfüzyondan önceki seviyeye düşüğünü gösterdiler.

Bütün bu olaylar Moureaux ve Gurevitch'in (8) yeni neşriyatında gösterdikleri, trombositlere ait A. B gruplarının mevcudiyeti ve muhtemelen transfüzyonlar esnasında yüksek antikor teşkilini ve bu da invivo olarak trombositlerini acele tahribini, invitro olarak da trombo agglutinasyonları tevlit ettiği anlaşılmış bulunuyor.

Trombosit antikorlarının bilinmesinden sonra, bunların meydana çıkarılması için direkt agglutinasyon usulü tatbik edilerek araştırmalara devam edilmiş, Stefauni sadece bir hastada trombo agglutininin titresini 1/2048 bulmuş. mütetaki araştırmalarında 78 pürpüralı hastasından 22 siude. Harrington 31 hastadan 21 inde, Miescher, Griguer de münferiden bu agglutinilerin mevcudiyetlerini ispat etmişler, J. Dausset ve arkadaşları da akut ateşli bir hastalıkla iştirak etmiş trombositopenik pürpüralı hastasında bu nev'i agglutinilerin mevcut olduğunu görmüş, titresini de 1/64 bulmuştur.

O halde bu gibi hastalıklarda, trombositlerin hayat müddetlerini hariz olarak azaltan ve trombositleri tahrip eden bir faktörün mevcut olduğu ve bu faktörün bakterileri agglutinasyonlarındaki gibi agglutinasyon verdiğinin invitro olarak gösterilmelerinin müşkül olduğu. sadece bir vak'ada yüksek titre ve diğerlerinde ise. ancak zayıf reaksiyon verdikleri anlaşılmıştır.

Ayrıca, Evans ve arkadaşları neşrettikleri vak'alarla akkiz hemolitik anemili hastalarda, eritrositlere ait oto antikorların mevcudiyetlerini de bildirmişlerdir.

Hatta bu antijen uyumsuzluğının spermeler üzerinde de müessir olduğu. son senelerdeki araştırmalarda oldukça geniş travay mevzuu olmuştur. Filhakika gerek oto immünizasyonla sperm hücrelerinin tesir altına alınması ile, gerekse kadını organlarına intikal etmiş sperm hücrelerinin onlarda tevlit ettiği antikorların tesiriyle. sterilizasyonu tevlit ettiği de bu travaylardan anlaşılmıştır.

Jinekolojik sahasında kısırlık konusundaki tetkikler de zikre şayandır. Malûm olduğu veçhile Landsteiner ve Metelnikoff. hayvanlara hetero spesifik spermatozoitlerin zerki ile. spermeleri agglutine eden ve onları hareketsizleştiren. anti sperm antikorlarını elde etmişlerdi.

Ardelt. laalettayin 229 kadının serumunda, kompleman fikzasyonu vasıtası ile bu antikorları tetkik etmiş ve bilhassa steril kadınların serumunda, bu titri en yüksek olarak bulmuştur. Muhtelif araştırmacılara göre. hayvanlarda homospesifik meni zerki muvakkat bir steriliteyi provoke ettiği görülmüştür.

Baskin 20 kadına kocalarının menilerini cilt altı zerk ettiğinde 19 uunda muvakkat sterilite ve sonucunda immobilize edici antikorları buldu.

Guyer erkek tavşana kendi spermelerini, Mc. Corty fareye. fare menisi zerki sonucu. bilahare menilerindeki spermatozoit sayısının azaldığını müşahede etmişlerdir.

Kennedy kobaylar üzerindeki zerklere ile spermatozoitlerin. hareketlerinin azaldığını. kısırlaştığını ve serumlarında da immobilize edici antikorların mevcut olduğunu göstermiştir. Bilahare Freund, Listou ve Thompson ise. kobayların sırt derisi altına ve testisi içine veya yakınına öldürülmüş tüberküloz basillerini de ihtiva eden testis ve spermatozoit zerk ederek. aspermatogenez yapan ve bunları immobilize edici antikorların mevcut olduğunu tespit etmişlerdir.

Bütün bunlar göz önünde tutulacak olursa acaba insanlarda spermatozoitlere karşı anormal şartlarda, oto antikorların husulü mümkünmüdür?

Kibrick, Belding ve Merrill azoo ve daha ziyade oligozoo spermlı 80 erkeğin serumunda mikroskopik agglutinasyon tekniği ile bu eins antikorları ihtiva edip etmediklerini araştırmış, sadece 2 tanesinde 1/1000 titrinde spermatozoitleri immobilize edici tesirde antikorlara tesadüf etmişlerdir.

Buraya kadar muhtelif müelliflerin trombosit eritrosit ve spermatozoitlere ait oto antikorlar üzerindeki çalışmalarından özetler verdikten sonra J. Dausset, pansitopeni kronik idiyopatik, maligne hemopathie sonucu teşekkül etmiş, lökopeni ile seyreden bir kısım kan hastalıklarında, leuco-agglutininleri bulmuş ve bu agglutininleri leuco-agglutinasyon ile göstermesinden sonra mezkûr müelliflerin sadece kan hastalıklarında çalışmalarına mukabil, biz kliniğimizde, intan hastalıklarını ilgilendiren, ve intan hastalıklarından lökopeni ile seyreden, tifo ve kızamıkta birer özellik teşkil eden, lökopeninin, diğer kan hastalıklarında mevcudiyetleri ispat edilmiş olan oto antikorları yanında bu gibi hastalıklarda da lökopeninin böyle bir antikora bağlı olup olmayacağını ve eğer böyle bir antikor teşekkül etmekte ise bunun leuco-agglutinasyon ile gösterilip gösterilemeyeceğini araştırdık.

Bütün bunlardan biz, kliniğimizde bir neticeye varmak için şu noktaları düşündük :

1 — Lökopeni ile seyreden intan hastalıklarında bu nevi antikorlar mevcuttur? eğer mevcut ise titrajları ne durumdadır ?

2 — Titrajı yüksek olan vak'alarda lökopeninin seyri nasıldır ? İşte bu gibi noktalardan hareket ile tifo, kızamık gibi lökopeni ile seyreden hastalıklarda lökopeninin teşekkül mihanikiyetini çözmeye çalıştık.

Tetkiklerinizde, Leuco-agglutinasyon için, klinikman ve bakteriolojikman kat'i olarak teşhis konulan hastaları, ve bu hastaların o anda kan sayımlarını yaparak lökosit adedini 5000 den aşağı bulduklarımızı tercih ettik. Bu hale göre teşhisi kat'i olan ve fakat lökosit adedi 6000 ve daha fazla olanlarda ve 480 normal insan serumunda leuco-agglutinasyonu daima menfi bulduk. Bunları aşağıda bildireceğimiz vak'alar adedine dahil etmedik.

Bu arada hastalık için lökopeni tipik olmamakla beraber, ayrıca kliniğinizde yatan ve lökopeni ile seyreden 7 paratifo vak'asında da aynı tetkikleri yaparak çalışmalarımıza ilâve ettik.

Yukarıda belirttiğimiz vasıftaki hastalardaki bulgularımızı aşağıdaki şemada topladık :

Hastalık cinsi ve hasta adedi	Leuco-agglutinasyon derecesi	% miktarı
30 tifoludan	5	(dört zait) % 17
„	1	(Üç zait) % 3
„	3	(iki zait) % 10
„	3	(bir zait) % 10
„	18	(menfi) % 60
7 Paratifoludan	2	(dört zait) % 30
„	3	(iki zait) % 40
„	2	(menfi) % 30
23 Kızamıklıdan	2	(dört zait) % 9
„	3	(üç zait) % 13
„	4	(bir zait) % 17
„	14	(menfi) % 61

Yukarıda miktarlarını ve leuco-agglutinasyon dereceleri belirttikten sonra, kat'î lökopenili hastalıklarda, leuco-agglutinlerin böylece mevcut olduklarını meydana çıkarmış olduk.

Bundan sonra her müspet leuco-agglutinasyonlu hasta serumunu, tabii hali ile ve ayrıca da hararete maruz bırakarak leuco-agglutinlerin durumunu inceledik. Tabii hali ile kullandığımız serumlarda müspet bulduğumuz leuco-agglutinlerin, aynı serumu 56 derecenin üzerinde, muhtelif hararet derecelerinde ısıtıktan sonra yaptığımız leuco-agglutinasyonlarda, normal hali ile müspet leuco-agglutinasyon verdiği halde aynı serum, ısıtılmayı müteakip menfi leuco-agglutinasyon verdiklerini gördük. Bu suretle leuco-agglutinler üzerine hararetin tesirini belirttikten sonra, hararetin devamı müddetini de inceledik.

Şöyleki : Her müspet leuco-agglutinasyon veren serumdan, hem tabii hali ile, hem de aynı serumu 15 dakika 56 derecede inaktive ederek, leuco-agglutinasyona tabi tuttuk. Sonra bu 15 dakikayı birer dakika azaltılmak suretiyle 2 dakikaya kadar müddeti azalttık. Bu durumu ile 56 derecede 2 dakikalık hararetin Leuco-agglutinler üzerine tesire kafi geldiğini gördük. Hararet tesiriyle, bu suretle leuco-agglutinlerin agglutinoid haline geçerek agglutinasyon veremediği ve aynı zamanda bu agglutinlerin protein tabiatında —serum globulin fraksiyonunda— olabilmeleri sebebiyle hararetle denatüre olabildiklerinin mümkün olduğu anlaşılmaktadır.

Freund, Liston ve Thompson un yukarıda bahsedilmiş tecrübelerine göre, bu nevî antikorların patolojik hallerde teşekkül ettiğini göstermeleri, ancak bizim de normal 480 serumda hiçbir müspet leuco-agglutinasyon bulmayışınız, leuco-agglutinlerin sadece patolojik hallerde (hastalık halinde) meydana çıktıkları fikrini kuvvetlendirmektedir.

Aynı şekilde bizim, tecrübesinde bulunduğumuz ve 3 ayrı nevî lökopenili hastalıkta, müspet leuco-agglutinleri göstermemiz, bu halin herhangi bir hastalığa has olmadığını da aydınlatmaktadır.

Diğer taraftan müspet leuco-agglutinasyonu sadece bu hastalıkların leucopenia-i devam ettiği müddetçe gördük, hastalık devamında, lökosit adedi 6000 ve daha yukarı çıktığında leuco-agglutinasyonu menfi bulmamız, leuco-agglutinininlerin hastalıklar-daki lökopeni ile mutlak ilgisi olduğunu ve lökositler üzerine tesir ile lökopeniye se-beb olduklarını düşündürmektedir.

Serumların ayrıca 1/10 dan başlayarak muhtelif dilusyonlarını yaparak, müspet leuco-agglutinasyon bulduğumuz serumlarda, leuco-agglutinininlerin titresini tayine çalıştık. Şimdiye kadar en yüksek olarak ancak 1/320 titrede sadece bir vak'a tes-pit edebildik. Bu vak'amızda, 1/320 titrajı, lökosit adedi 3750 iken, ertesi gün 4000 lökosit ile gene titrajı 1/320 ve daha ertesi gün 4500 lökosit ile 1/80 titraj, bundan 3 gün sonra da 5500 lökosit ile leuco-agglutinasyonun menfi olduğunu gördük.

Burada acaba neden her lükopenili hastada müspet lüko agglutinasyon bulamı-yoruz diye bir sual hatıra gelmektedir. Muhtemelen kanda normal halde mevcut olan bu leuco-agglutininer toksinleri sebebi ile az veya çok miktarda meydana çıkmakta ve bunlar ise bu günkü görüşümüze göre, lökositler üzerine inhibitör tesir ederek, mevcudiyetleri nisbetinde, uzviyette az veya çok adede bir lökopeninin görülmesine sebep oldukları ve gene mevcudiyetleri nisbetinde (dört zaitten menfiye kadar deği-şen görünüşlü, neticeler almamıza sebep olmaktadır).

Tetkik ettiğimiz hastalarda, leuco-agglutinasyonun müspetlik derecesinin, hasa-lığın seyri ile ilgili olmadığını ve fakat dört zait müspetlerin dalağının, bir zait müs-pet veya menfilere nazaran daha fazla büyük olduklarını müşahade ettik.

Bu hal leuco-agglutinininlerin patogenezinde, dalağın diğer sistem ve organlardan daha ön safta bulunabileceğini de düşündürmüş bulunuyor.

Yazımıza son vermeden evvel memleketimizde, leuco-agglutinasyon mevzuunda ve bilhassa tifo ve kızamık gili lökopenili intan hastalıklarındaki leuco-agglutinas-yon durumunu dünya literatüründe tetkik eden ve bildiren bir neşriyata tesadüf et-medığımızden, henüz az bir vak'aya inhisar etmiş ve tam manasiyle son sözleri de söyletecek kadar etraflı olmamakla beraber, önem ve bu günkü durumu bildirmek suretiyle ileride hulularımıza ilâveler yapmak ümidi ile arz etmiş bulunuyoruz.

Hülâsa edecek olursak :

1 -- Vak'alarımızın adedine kıyasen, evvelce adet ve hususiyetleri arz edilen, 30 tifoluda % 40, 7 paratifoluda % 70, 23 kızamıklıda % 39 nisbetinde leuco-aggluti-ninlerin mevcut bulunduğu.

2 -- Leuco-agglutinininlerin 56 derecede 2 dakikada tahrip edildikleri.

3 -- Normal 480 insan serumundan hiçbirinde müspet leuco-agglutinasyon gö-rülmediği.

4 -- Sadece bir vak'ada en yüksek leuco-agglutinasyon titrajının 1/320 olarak tesbit edilebildiği.

5 — Leuco-agglutininlerin sadece bir hastalığa has olmadıkları yani spesifik olmadıkları.

6 -- Leuco-agglutininlerin hastalığın hafif veya ağır seyretmesi ile ilgili olmadığı.

7 — Leuco-agglutininlerin ancak hastalığın lökopenisinin devamınca gösterilebildiği.

8 --- Sadece patolojik hallerde, muhtemelen toksinlerin tesiriyle, uzviyette mevcut olan leuco-agglutininlerin az veya çok miktarda ortaya çıkmaları ile lökositlere tesir eder hastalığın lökopenisini tetvil ettikleri.

9 — Leuco-agglutininlerin patogenezinde, dalağın ön safta yer alabileceği anlaşılmış bulunmaktadır.

LEUCO-AGGLUTININS DURING THE DISEASE OF TYPHOIDE AND MEASLES

We have checked the titration of Leuco-agglutinins during the typhoide and measles cases. In normal 430 cases the reaction were negativem. In 30 typhoide cases the reaction were % 40 positive, in 7 paratyphoide cases % 70, in 23 measles cases % 39 positive These autoagglutinine were concerned with leucopenie.

- 1 — Aksan Ahmet İhsan, Hematolojik tetkik S. 132.
- 2 — Aygün Süreyya, İmmünoloji kitabı
- 3 — A. J. Sauer, M. D. and J. J. Van Loghem M. D. Vox Sanguinis vol. 1, No. 4, 3-4
- 4 -- Bakım Hüfa, Rb. faktörü ve kav transfüzyonu s. 77
- 5 — Dausset J. C. R. Soc. de Biol. 1-2, 40-42 Janv. 1954
- 6 — E. Frank, İstanbul contribution to clinical science cilt 1 sayı 6 s. 428 1951.
- 7 — E. Frank, Klinik dersleri cilt 1 s. 234-242.
cilt 2 s. 166.
cilt 3 s. 243.
- 8 — Gurevitch J. et Nelken D, Nature 173 4309, 356
- 9 — H. Braun, Mikrobioloji s. 101-114, 231-239.
- 10 — J. J. Van Loghem, M. D. and Mia Van der Hart, Vox Sanguinis vol. 4 s. 129 Sept. 1951
- 11 — Moeschlin S. et Schmid R, Acta Haematol. 11, 4 s. 240-250 Avril 1954
- 12 -- Moureau P. et André A. Vox Sanguinis 2. s. 46-51 Avril 1954
- 13 — Onul Behç, enfeksiyon hastalıkları s. 40, 631.
- 14 — Ph. Rümke, M. D. Vox Sanguinis 3-4 s. 135 Sept. 1954
- 15 -- Rudolf Jürgens, Schweiz. Med. Wschr. den hemorrhajik diatezler
- 16 — Tavak Sedri, Fizyopatoloji s. 31, 37, 42.
- 17 — Tezok Fethi, Deri nntları.

FRENGİ SEROLOJİK TAAHMÜLLERİ

Dr. Tahsin BERKİN

Bugüne kadar yüzbirlerce Frengi teamülü yapan Enstitümüzün kullandığı teamüllerin çeşitleri ile metodları hakkında bu işle meşgul arkadaşlara bir fikir vermek ve bu vesile ile memleketimizde de imkân nisbetinde Standard bir metod ihdas etmek düşüncesile bu usulleri yazmayı ve neşretmeyi faideli bulduk :

1 — WASSERMANN TEAMÜLÜ :

A — Teamülün yapılabilmesi için gerekli malzeme ve maddeler :

- a) Tüpler (boy 12 genişlik 1.2 santimetre)
- b) Pipetler (1,5, 10 cc. lik)
- c) Erlenmeyer (100, 250 cc. lik)
- d) Madenî veya tahta süpporlar.
- e) Benmari (İnaktivasyon ve titrajlar için)

f) Hasta serumu : Kan, geniş bir tüpe ve aç karnına alınmalıdır. Tüp bir müddet yatık vaziyette bırakıldıktan sonra dekolle edilir ve serumun ayrılması için bırakılır. Serum gayet berrak ve rusupsuz. olmalıdır. Serum 55° de yarım saat inaktive edilerek kullanılır.

g) Serum Fizyolojik : Bu teamülde tuzlu sudan başka su kullanılmaz. Tuzlu su binde 8,5 nisbetindedir.

h) Kompleman : Bir kaç Kobaydanüzümü kadar kan Kobayları öldürmeden alınmalıdır. Alınan kompleman taze olarak (6 saatta) kullanılmalıdır. Çünkü zaman geçtikçe komplemanın kudreti azalır. Kobayı çok olan ve fazla miktarda Wassermann teamülü yapılan yerlerde stok kompleman kullanılabilir. Bu şekildeki kompleman temiz alındığı ve buzlukta saklandığı takdirde uzun müddet tesirini kaybetmeden kullanılabilir.

Stok kompleman hazırlamak için Kobay serumu müsavi miktarda aşağıdaki mahlül ile karıştırılır.

Acide Borique	4 gr.
Acétate de soude	12 „
Eau distillée	100 cc.

bu mahlül eldeki kompleman miktarına göre daha fazla hazırlanabilir. Stok komp-

leman mutlaka buzlukta saklanmalıdır. Kullanılacağı zaman titresine göre tuzlu su ile karıştırılır.

i) Koyun kanı : Kan, üzerindeki su tamamen berraklaşınca kadar (en aşağı 3 defa) fizyolojik tuzlu su ile santrifuje edilerek yıkanır. Böylece yıkanmış olan kanın üzerindeki tuzlu su pipetle çekilerek atılır. Dipte kalan kan bir erlenmeyere alınarak tuzlu su ile % 5 nisbetinde sulandırılarak Wassermann da kullanılacak şekle sokulur. Bu sulandırma nisbeti kat'i değildir. Biraz fazla veya noksan olabilir. Santrifüjün devrine ve kan kesafetine bağlıdır.

j) Hemolitik serum : Tavşanlara veya, daha büyük Laboratuvarlarda, Merkep- lere yıkanmış koyun kanı zerkedilerek hazırlanır. Uzun müddet saklamak için beher cc. sine 1/750 tripaflavin mahlülünden bir damla konur (Enstitümüzde hazırlanmak- tadır.)

k) Antijen : En aşağı 2 antijenle çalışmalıdır. Antijenlerden biri hakiki Fren- gili cenin kebedi hülâsası olmalıdır. Aza antijeni Müessesemizde hazırlanmaktadır. Frengili antijen bulunmadığı takdirde iki muhtelif âza antijeni de kullanılabilir.

Antijenler kullanılacakları zaman şişeler üzerinde yazılı titrelerine göre tuzlu su ile sulandırılır. Lüzumlu mikdar antijen hesap edilerek bir erlenmeyere konur. Üzerine katılacak su damla damla ve şişe daima çalkanarak ilâve edilir.

Wassermann antijenlerinin titrajları zaman ile değişebileceğinden sık sık titraj- ları yapılmalıdır.

NOT : Wassermann antijenleri de diğer antijenler gibi buzlukta saklanmaz. Karanlık bir yerde ve adi oda hareketinde tutulmalıdır.

B — KULLANILACAK MADDELERİN TİTRAJLARI :

1 — Hemolitik serum : (Her wassermann yapılışında titrajı yapılır.)

1 — Eldeki hemolitik serumdan 1/100 ana mahlülü yapılır.

2 — Titraj için 7 tüp alınır.

3 — Üzerlerine sulandırma mikdarları, yani 1/200, 1/400, 1/800, 1/1600, 1/3200, 1/64 ve son tüpe de kontrol yazılır.

4 — Bütün tüplere yarımşar cc. tuzlu su konur,

5 — Birinci tüpe ana mahlülden (1/100) 0,5 cc. konur ve karıştırılır. Bu tüp- ten 0,5 cc. alınıp 2. nci tüpe ve buradan da 0,5 cc. alınarak 3. ncüye konur ve böylece dilüsyonlar yapılır. 7. nci tüpe hemolitik serum konmaz.

6 — Tüplerin her birine 1/10 sulandırılmış taze komplemandan veya titresine göre sulandırılmış stok komplemandan yarımşar cc. konur.

7 — Üzerlerine % 5 sulandırılmış koyun kamından 0,5 cc. katılır.

8 — Bütün tüplere birer cc. tuzlu su ilâve edilerek 37° lik Benmariye konur.

9 — Sık sık muayene edilerek tüplerin kaç dakikada eridikleri kaydedilir.

10 — Bir saatta eriyen en son tüp titre diye kabul edilir. Eğer son eriyen tüpte tam erime ve müteakip tüpte kısmi erime görülürse ikisi arasındaki erime nisbeti titre olarak kabul edilir. Bu şekil kabul için evvelki teamüllerin erime kudreti göz önünde tutulacağı gibi 20 dakikadaki titrenin bir saat sonundaki erime nisbetinin yarısı kadar olması şarttır. (Hakiki titresi, sulandırma nisbetlerinin aralarını sıklaştırarak tam bir şekilde tayin edilir.) Bu, bir ünite amboceptor'u ifade eder.

11 — Şahit tüpün erimemesi yani kompleman'ın bizzat hemolitik kudretinin olmaması lâzımdır.

12 — *Sistem Hemolotigin hazırlanması* : Eriyen mikdarın 1/4 ü yani meselâ tecrübemizde 1/3200 de erime varsa bınım dörttebiri 1/800 titraj kabul edilerek bu nisbet evvelce hazırlanmış % 5 koyun kam ile müsavi miktarda karıştırılarak hemolitik sistem hazırlanır.

Sistem hemolitik yarım saat kadar oda derecesinde kaldıktan sonra kullanılmaktadır.

NOT : Titresi 1/1000 den aşağı hemolitik serumları kullanılmamak niyyafıktır.

II — Kompleman titraji :

1 — Kompleman'ın 1/10 mahlülü yapılır.

2 — 8 tüp alınır.

3 — Kompleman'ın hazırlanan 1/10 mahlülünden birinci tüpe 01. cc. 2 nciye 0,2, 3 ncüye 0,3, 4 ncüye 0,4, 5 nciye 0,5, 6 nciye 0,6, 7 nciye 0,7cc. konarak tuzlu su ile 1 cc. ye iblâğ edilir. 8 nci tüp şahit olduğundan kompleman konmaz. doğrudan doğruya 1 cc. tuzlu su konur. Bütün tüplere sıra ile işleyen antijenden yarımşar cc. konup 37° derecede 40 dakika bırakıldıktan sonra sistem hemolitikten birer cc. ilâve edilerek 37° lik eüv veya benmaride yarım saatta eriyen mikdarı oğünkü komplemanın titraji diye kabul edilir. Bu bir ünite kompleman ifade eder.

NOT : Gerek hemolitik serum ve gerekse kompleman titraji yapmak teamülü iki saat kadar geçiktireceğinden bir çok laboratuvarlar sübseans kanından istifade ile hemolitik serumun titraji ile iktilfa ederler. Bu vaziyette 1/10 sulandırılmış komplemandan 0,5 cc. kullanılır.

III — Antijen titraji :

İlk yapılan antijenler labil olduğundan her teamülde antijen titraji yapılmırdı. Bu günkü antijenler, billassa Refik Saydam Merkez Hıfızısıhha Enstitüsünün hazır-

ladıkları, aylarca titresini değiştirmezler. (Şişenin ağzı açık kalarak veya şişenin dibinde az antijen kaldığı zaman alkoliin uğması halleri müstesna). Bunun için üç ayda bir defa titraj yapmak kâfidir. Esasen her teamülde konan müsbet ve menfi serum kontrolleri şahit vazifesini görür.

Titrajdan gaye müsbet serumları menfi ve menfi serumları müsbet göstermeyen sulandırma nisbetlerini bulmaktır. Titre, bu nisbetlerden en kesifi olmalıdır. Çünkü memdut mahlüller hafif serumların müsbelliğini meydana çıkarmaz.

Titraj Tekniği :

1 — Titresi tayin edilecek antijenden muhtelif nisbetlerde 1/5, 1/8, 1/10, 1/12, 1/15, 1/20 dilüsyonlar hazırlanır. Her nisbet için üçer tüp alınır. Her üç tüpe hazırlanan muhtelif nisbetlerdeki antijenden yarımşar cc. konduktan sonra birinci tüplere 1/5 sulandırılmış müsbet serumlardan 0,5 2 ncü tüplere 1/5 sulandırılmış menfi serumlardan 0,5 cc. 3. ncü tüplere de yarımşar cc. tuzlu su ilâve edilir. Fazla olarak konulan son üç tüp antijensiz olup müsbet, menfi ve serum fizyolojik şahitleri addedilir.

2 — Bütün tüplere o gün işleyen komplemandan yarımşar cc. ilâve edilip bir saat 37° lik etüv veya benmaride bırakılarak üzerlerine sistem hemolotikten birer cc. konup tekrar etüv veya benmaride bir saat bekletilerek okunur. Menfinin tam eridiği ilk tüp, müsbet erinmemek şartıyla, titre olarak kabul edilir, Meselâ 1/5 nisbetindeki menfi tamamen erimediği ve 1/8 nisbetindeki menfi tüpde tam hemoliz varsa ve müsbelte hiç emoliz yoksa bu tüpdeki sulandırma nisbetini titre olarak kabul ederiz.

Wassermann Teamülü Esas Tekniği :

Yukarıda yazılan malzeme ve maddeler tamam olduktan ve o günkü işleyen titreleri de tesbit edildikten sonra, gelen kanlarda wassermann teamülü aşağdaki şekilde yapılır :

1 — Her hasta serumu için üç tüp alınır ve önden arkaya dizilir.

2 — En arkadaki tüpe 1.6 cc. tuzlu su ve 0.4 cc. hasta serumu konur.

3 — Serum, tuzlu su ile iyice karıştırıldıktan sonra 1 cc. alınarak öndeki diğer tüplere yarımşar cc. konur.

4 — En ön sıraya birinci antijenden (titresine göre sulandırılmış yarım cc. ikinci sıraya da ikinci antijenden yarım cc. konur.

5 — Şahitlerde dahil olmak üzere bütün tüplere yarımşar cc. kompleman konarak bir saat 37° lik etüvde veya benmaride bırakılır.

6 — Etüvden veya benmariden çıkarılarak bütün tüplere birer cc. sistem hemolotik (müsavi miktarda serum hemolotik ve koyun kanı emülsiyonu) ilâve edilerek tekrar 37° derecelik etüv veya benmaride yarım saat bırakılarak neticeleri okunur.

7 — İki antijenin ortası netice olarak kabul edilir.

Neticelerin okunması :

— (menfi) : tam erime

± (zait nakız) : hafif bulanık

+ (bir zait) : 1/4 erimemiş (ziyanın kısmen geçmesine müsait)

++ (iki zait) : yarı yarıya erimemiş (ziya geçmez)

+++ (üç zait) : 3/4 erimemiş (küreyvat çökinesi var. üsteki kısım renkli)

++++ (dört zait) : erime yok.

Antikomplemanter : Hasta serumu müsbet veya menfi olsun. antijen konulmayan serum kontrol tüpünün tam erime göstermesi lâzımdır. Erimezse serumun antikomplemanter olduğu anlaşılır.

Her Wassermann deneyinde hasta serumları sırasından sonra, kontrol serumları sırası da tertiplenmelidir. Bunun için:

a) Bir veya iki müsbet serum kontrolü,

b) Bir veya iki menfi serum kontrolü,

c) Her antijen için, antijenin antikomplemanter hassaya malik olup olmadığını anlamak maksadile tuzlu su kontrolü konulmalıdır.

Müsbet serumlar, müsbet, menfi ve antijen kontrollerinde alyuvarlar tamamen erimemiş bulunmalıdır.

NOT : Her hasta serumu için Wassermann teamülünden başka, muvazi olarak bir flokülayon teamülü (en iyisi koku teamülü) yapılmalıdır.

ANTİKOMPLEMANTER SERUMLARIN MUAYENESİ

Wassermann teamülünde bazı serumlar kontrol tüplerinde de müsbet teamül vererek neticenin kıymetlendirilmesine imkân bırakmazlar. Bu gibi serumlara antikomplemanter denir. Bu hal bilhassa tok karına alınan serumlarda sık görülür. Bu gibi vak'alarda ikinci bir defa kan almak imkân yoksa veya bu serumla acele bir neticeye varmak lüzumu hasıl oluyorsa, antikomplemanter serum titraji yapmak suretile reaksiyonu tamamlamak mümkündür.

Teknik :

(Serumun sulandırma nisbeti 1/10 olup aşağıdaki usul ile hazırlanır.)

1 — İki sıra beşer tüp dizilir. İkinci sıra serum kontrolleri içindir.

2 — Birinci sıradaki tüplerden üç ve dördüncüye 1 cc. 5 inci kontrol tüpüne 2 cc. tuzlu su konulur. İkinci sıradaki tüplerin hepsine 0,5 cc. tuzlu su konur.

3 — Hazırlanmış serumda birinci sıradaki birinci tüpe 1 cc. 2 nci tüpe 0,5 cc. ve 3. ncü tüpe de 1 cc. konulur. 3 ncü tüp çalkanıp 1 cc. si 4 ncü tüpe, 0,5 cc. si ve 3. ncü tüpe de 1 cc. konulur. 3 ncü tüp çalkanıp 1 cc. si 4 ncü tüpe, 0,5 cc. si 5 numaralı tüpe ve kendi kontrolü olan 2 nci sıranın 4 numaralı tüpüne de 0,5 cc. si aktarılır ve geri kalan 0,5 cc. dışarı atılır. 5 numaralı tüpe çalkanarak 2 cc. si alınır, bunun 0,5 cc. si kontrol dizisinin 5 numaralı tüpüne konur ve 1.5 cc. si atılır.

4 — 2 nci sıranın birinci tüpüne hazırlanmış serumdan 1 cc. ikinci tüpe 0.5 cc. konur.

Bu suretle her iki sıradaki tüplerde 0,1, 0,5, 0,025, 0.0125 cc. serum bulunuyor demektir.

5 — Arka sıraya antijen konulmaz. Ön sıradaki tüplere titresine göre sulandırılmış antijenler 0,5 cc. konulur.

6 — Serum miktarı çoksa ve 15-30 dakikada bu taksim işi ikmâl edilemiyorsa, taksim ve sulandırma işlemi tamamlanmış olanlar derhal buzluğa konulmalıdır. Ancak tüplerin buzluğa konmadan evvel 15-30 dakika oda derecesinde beklemiş olması lâzımdır.)

7 — Komplemana % 10 yumurta akı mahlülü ile tam iki ünite kompleman 1 cc. hacim içinde bulunacak şekilde sulandırmalı ve bütün tüplere 1 cc. konulmalıdır. Antijen ve serum kontrollerine de bu komplemandan konulmalıdır.

8 — Tecrübenin geri kalan kısmı orijinal Wassermann teamülünde olduğu gibidir.

9 — Okuma, yine şahitler tamamile eridikten 10 dakika sonra yapılmalıdır: 0,1 cc. ve 0,5 cc. serum ihtiva eden her iki sıranın birinci ve ikinci tüpleri hafif müsbetlik gösterilebilir. Fakat ikinci kontrol sırasının 3.4 ve 5 nci tüpleri tamamile erimmiş olmalıdır. Müsbet ilk tüplerden (her iki sıranın birinci ve ikincileri) sonra diğerleri menfi iseler ve hemolizin nihai derecesi hafifse, menfi rapor yazılır. Müsbet teamülde ilk sıranın tüpleri bariz müsbet kontroller menfi veya ilk iki sırası hafif müsbettir. Ara şekiller şüpheli olarak bildirilmelidir.

Serumun hazırlanması :

a) 0,5 cc. serum 56° de 15 dakika inaktive edilir. (Evvence tecrübe yapılmış serum 10 dakika).

b) Klorür asidinin N/300 mahlülü dikkatli bir surette hazırlanır.

c) Asit mahlülünden 4.1 cc. si inaktive edilmiş 0.5 cc. serum üzerine konulur ve iyice karıştırılır.

d) Bulanıklık ve çöküntü lusulü için oda derecesinde yarım saat bırakılır. Bu suretle serumdaki Globülin, asidi tesbit eder ve asidin nötralizasyonuna lüzumı kalmaz.

e) Serum mahlülü santüfüje edilerek üsteki berrak mayi alınır.

f) Berrak may'e 0,4 cc. tuzlu su konulur. Bu suretle serumun 1/10 sulandırması yapılmış olur.

Kantitatif Wassermann Teamülü :

Frengili serumların kantitatif teamülleri pratikte tedavi endikasyonları bakımından kıymeti çoktur. Bu teamülün değeri aşağıda belirtilmiştir.

1 — Kantitatif teamüller hastalığın bütün safhalarında çok kıymetli bir rehberdir.

2 — İptidai ve tali Frengi muvaffakiyetli çabuk tedaviyi muhtelif zamanlarda menfi frengi teamülleri takip eder.

3 — Mayi dimai şevkide menfi (fakat devamlı olarak 10 seneden az ve bir yıldan fazla olmak üzere) ve kanda hafif derecede müsbet teamül veren hastalarda, titrede artma olmadıkça yeniden tedaviye lüzum yoktur.

4 — İptidai veya tâli frengili hastalardan yeni lezyonlar husule getirenler, veya lezyon husule gelmeden serolojik frengi teamülü titre artması gösterenlerde çabuk tedavi mümkün mertebe erkenden tekrarlanmalıdır.

5 — İptidai veya tâli frengilerden süratli tedaviden dokuz ay sonra kompleman birleşmesi titresi 20 veya flokülasyon titresi 32 veya daha fazla olanların yeniden tedaviye tâbi tutulmaları lâzımdır.

Kompleman birleşmesinin titresi 10-20 veya ölçülü flokülasyon titresi 8-16 arasında dokuz ay sonra müsbet çıkan hastalarda ihtiyati bir tedbir olarak yeniden tedavisi gerektirir. Bu tedaviden sonra serolojik titrelerde ani düşmeler nadir değildir.

6 — Erken gizli frengi vak'alarında çabuk tedaviden sonra altı aydan az olmamak üzere bir sene içinde sero-negatif hal atırlar. Böyle hastalarda frengi serolojik teamüllerinin düşük titresinin bir yıldan fazla kalması yeniden tedavi için endikasyon değildir.

7 — Altı aydan fazla müddetle gizli kalmış frengi vak'alarında kaide olarak kesin menfi hal alması için bir yıl lâzımdır. Umumî olarak gizli frengide, gizli kalma müddeti ne kadar uzunsa, frengi teamülünün menfiye dönmesi için gereken zaman da o kadar uzundur. Böyle hastalarda sistematik yapılan teamüllerde ilk seviyeyi tecavüz etmedikçe yeniden tedaviye lüzum yoktur.

8 — Geç frengide veya geç gizli frengide tedavinin gayesi serolojik teamülleri hafifletmek değil, hastalığın ilerlemesine mani olmaktır. Eğer frengi teamüllerinin titrelerinde haddi aşan yükselmeler görülürse yeniden tedavi endikedir. Bu günkü bilgimize göre devamlı olarak titrelerde düşme yıllarca sürse bile tedaviye lüzum göstermez.

9 — Cümlel asabiye frengisinde işe yarar tedavi rehberi yalnız mayi dimağı şevkinin serolojik bulgularıdır. Tedaviden altıay sonra bu mayide artan miktarda hücrelerin bulunması veya kompleman fiksasyonu titrelerinde artma görülmesi yeniden tedaviye endikasyondur.

Teknik :

Bir sıraya 8 tüp dizilir. Her birine 0,4 cc. fizyolojik tuzlu su konur. İnaktive edilmiş hasta serumundan 0,8 cc. alınarak birinci tüpe 0,4 ve sonuncu kontrol tüpüne de 0,4 cc. konur. Birinci tüp pipetle 3-5 defa karıştırıldıktan sonra 0,4 cc. alınarak ikinci tüpe konur ve karıştırılıp üçüncü tüpe geçirilir. Böylece yedinci tüpe kadar 0,4 cc. aktarılmak suretile sulandırmalar yapılır. Bu suretle serumun şamadaki sulandırmaları 0,4 cc. içinde elde edilmiş olur.

Tüp No :	1	2	3	4	5	6	7	8
Sulandırma	1/2	1/4	1/8	1/16	1/32	1/64	1/128	1/2
İçindeki serum miktarı cc.	0.2	0.1	0.05	0.025	0.0125	0.0062	0.0031	0.02
Antijen	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	

10-20 dakika oda derecesinde bekleme

Kopmlemanın tam ünitesi	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4
	2	2	2	2	2	2	2	2

18 saat 6° buzlukta ve 15 dakika 37° de birleşme için bekleme

Ambeseptor ünitesi	4	4	4	4	4	4	4	4
% 5 alyuvar cc.	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4	0.4

37° de 10-30 dakika sonra okuma

Bu teamülü, matereyelden tasarruf etmek maksadile 0.2 cc. lik hacim içinde de yapmak mümkündür. Bu takdirde serum ve tuzlu su. kompleman. Ambeseptor ve alyuvarların miktarı da hep 0,2 cc. olacaktır.

Sulandırma yapılan serumun üzerine önce titresi tayin edilmiş ve sulandırılmış antijenden 0.4 cc. konur. Bütün serumlarda bu muamele yapılınca kadar zaruri olarak 10-30 dakikalık bir zaman geçer. Serum miktarı az ise bu müddeti bekleyip üzerine iki tam kompleman ünitesi (yani tam hemoliz yapan sulandırmının bir kat kuvvetlisi: 120 ise 1/10 dan) konular, ki buda 0.4 cc. içinde tayin edilmiş olmalıdır. (0.2 cc. ile çalışıyorsa 0.2 de) komplemanın birleşmesine meydan vermek için 4-8° lik buzlukta ertesi sabaha kadar bırakılır. Buzluktan çıkarıldıktan sonra 15 dakika 37° lik benmariye veya etüve bırakılmalıdır. Bundan sonra yukarıda söylendiği şekilde sistem hazırlanarak 0.4 cc. amboseptor, 0.4 cc. alyuvar süspansiyonu hesabı ile 0.8 cc. (0.2 ile çalışıyorsa 0.4 cc.) hemolitik sistem konular. Bundan sonra orijinal Wassermann teamülünde olduğu gibi hareket edilerek sonuçları okunur:

Yani serum. mayi dimağı şevki, antijenu ve hemolitik sistem kontrolleri tam hemoliz göstermeli tuzlu su kontrolünde ise hemoliz izi bulunmamalıdır. Sonuçlar (++++), (+++), (++) , (+), (±) ve (—) olarak ifade olunur.

Bunları şu şekilde şahitler hazırlayarak mukayese etmek de, bilhassa müptediler için kolaylık sağlar :

Kompleman birleşmesi teamülünü okumak için şahit cetveli

Denyede kullanılan alyuvar suspansiyonu	3	1.5	0.75	0.3	0.15	—
Hemoglobin mahlülü:						
Denyede tam hemoliz gösteren kontrol tüplerinden	—	1.5	2.25	2.7	2.85	—
Kompleman birleşmesi						
deneyinde muadili % hemoliz yok	% 100	% 50	% 25	% 10	% 5	0
İşaretlendirilmesi	++++	+++	++	+	±	—

Bu tecrübeler sırasında Prozon hadisesine çok rastlanır. Bilhassa mayi dimağı şevki ile bu tecrübe yapıldığı zaman % 50 yumurta albumünü mahlülünden 0.2 cc. ilâve edildiği takdirde prozon'un önüne geçileceği gösterilmiştir. Bunun için aseptik olarak alınmış kumurta akını gaz benzinden süzdükten sonra müsavi miktarda tuzlu su ile karıştırılır ve yeniden bir kaç gazlı bezden süzmek suretile hazırlanmış mahlül kullanılır. Bu mahlül buzlukta bir hafta saklanabilir. Aynı şekilde ve fakat % 10 nisbetinde hazırlanmış steril yumurta akı mahlülü ile komplemanı sulandırmak daha kolaylık vermektedir.

Mayi dimağı şevki ile de tecrübe aynı şekilde yapılır. Ancak bu takdirde :

- 1 — Muayene edilecek mayi dimağı şevki inaktive edilmez.
- 2 — Tecrübeye 0.5 cc. lik miktarlar kullanılır.
- 3 — Yumurta albumünü % 50 mahlülünden 0.2 cc. muhakkak konulmalıdır; veya kompleman % 10 yumurta akı ile sulandırılmalıdır.
- 4 — Yine yukarıdaki gibi sekiz tüple çalışmalıdır.
- 5 — Müsbet ve menfi mayi dimağı ile tecrübe kontrolleri yapılmalıdır.
- 6 — Sistemi ilâvesinden sonra benmari veya etüve konulur. Menfi kontrollerde tan. erime hasıl olduktan sonra (takriben 37° de 25-30 dakika) sonuç okunur.

Mayi Dimağı Şevki İle Wassermann Teamülü :

Mayi dimağı şevki mümkün olduğu kadar taze olmalıdır. İnaktive etmeye lüzum yoktur.

Her mayi dimağı şevki için 5 tüp alınır. Birinci tüpe iki diziyen, ikinci tüpe 3 diziyen, 3 ncü tüpe 4 diziyen, 4 ncü tüpe 5 diziyen mayi dimağı şevki konur. Tuzlu su ile bütün tüpler 0.5 cc. ye ihlâğ edilir. 6 ncı şahit tüpüne 0.5 mayi dimağı şevki konur. İlk 4 tüpün her birine o gün işleyen antijenden 0.5 cc. ilâve edilir. Şahit tüpe antijen konmaz. Yalnız diğer tüplerdeki miktara iblâğ etmek için antijen yerine 0.5 cc. serum fizyolojik konur. Sonra bütün tüplere 0.5 cc. kompleman ilâve edilerek lienmari veya etüde bir saat bekletildikten sonra hazırlanan sistem hemolitikten birer cc. ilâve edilerek yeniden benmari veya etüve konarak yarım saat bırakılır. Ve neticeler okunur.

II — KAHN TEAMÜLLERİ :

Kahn teamülü Frengi teşhisinde mühim bir yer işgal eder. Bir çok memleketlerde bu teamül diğer teamüllerin yerini tutmuştur. Yapılmasındaki kolaylık ve alınması iyi ve tatmin edici neticeler dolayısıyla bizde de çok kullanılan bir teamüldür. Yalnız bazı ihmaller ve teknik kusurlardan dolayı türlü aksaklıklar görülmekte ve bir çok laboratuvarlar teknik sebeplerden ileri gelen bu aksaklıklarda kullandıkları antijeni kabahatlı bulmaktadırlar.

İşte her yerde ve her vakit rastlanan bu vaziyetleri düşünerek kahn teamülü ve inceliklerini ve aynı zamanda kantitatif Kahn teamülü ile kordiyolipinli Kahn teamülünü burada tekrar etmeği faydalı gördük.

Kahn teamülünde lüzumlu malzeme :

A) Umumî malzeme :

- 1 — Kahn tüpleri için süpporlar,
- 2 — Çalkalama makinası (dakikada 275-285 defa sallar. Bu alet olmayan yerlerde el ile çalkalanır.)
- 3 -- Lup veya mikroskop aynası,
- 4 -- Lamba,

B) Cam malzeme :

- 1 — Kahn tüpü (boy 7,5 en 1 santim)
- 2 — 0.025 ve 0,0125 cc. olarak dereceli hususi kahn pipetleri,
- 3 — Diziyem taksimatlı 1 cc. lik pipetler,
- 4 — Dibi düz, kısa geniş tüp veya şişeler (kahn antijeni süspansiyonu yapmak için.)

C) Diğer maddeler :

1 — Kahn standard antijeni,

a). Antijen karanlık bir yerde ve oda derecesi hararetinde saklanacaktır. Buz dolabında saklanırsa bozulur.

b) Alkolde eriyen maddeleri ihtiva etmesi dolayısıyla antijen kavuuk veya mantar tapalarla kapatılmayacaktır. Bu mahzurdan dolayı kapaklar ince kalay veya Vinylite ile sarılmalıdır.

c) Menfi teamüllerin fevkalâde berrak veya çok bulanık görülmesi ile eskimiş olduğu anlaşılan antijenlere bağlı değişiklikler grlduğu takdirde antijen yeniden titre edilmelidir.

2 — Tuzlu su :

a) 9 gram kuru blkimya saf klorosodyom tartularak bir litre suda eritilir.

b) Tuz, taze odistilede tamamen eriyinceye kadar çalkalanarak eridikten sonra süzgeç kâğıdından geçirilerek kapalı şişelerde muhafaza edilir.

Serumların hazırlanması :

1 — Kahn santifuje edilerek Serum ayrılır. Bir pipet ile veya aktarılarak bir tüpe alınır.

2 — Serumlar benmaride 56 derecede 30 dakika ısıtılır (inaktive). Kullanmadan önce de 10 dakika oda hararetinde bırakılır. Eğer aynı serumun tekrar muayenesi icap ettiği ve ilk muayenede 24 saat geçtiği takdirde 10 dakika ve daha uzun bir zaman geçmiş ise 15 dakika yeniden ısıtılır.

3 — Isıtma esnasında serumda gözle görülebilen parçalar teşekkül ettiği takdirde yeniden santrfje etmek lâzımdır.

SERUMLA STANDARD KAHN TEAMÜLÜ (KALİTATİF)

1 — Kahn teamülü aslında 3 tüple yapılır. Ancak uzun tecrübelerimize dayanarak birinci (0,05 tüpü) tp bırakılmış ve teamül iki tüple yani ikinci (0,025) ve 3 nc (0,0125) tüple yapılmaktadır. İki sıra delikli kahn spporlarına her bir serum için arka arkaya gelmek üzere ikişer tp sıralanır. Müsbet, menfi ve tuzlu su şahit tüpleri de sonuna ilâve edilir.

2 — Standard kahn antijeni süspansiyonu hazırlanması :

a) Antijen titresine göre süspansiyon yapılacak tüplerden birisine tuzlu su konur. (antijen işşesi üzerinde yazılı titre. 1 cc. antijen ilâve edilecek tuzlu su miktarını göstermektedir. (mumiyetle 1 cc. antijen 3 tüple çalışıldığı takdirde 20 ve

bizde olduğu gibi 2 tüple çalışılırsa 50 teamüle kâfi gelmektedir. Bir defada 1 cc. den az ve 2 cc. den fazla antijen sulandırılmamalıdır.

b) Diğer bir Kahn antijeni sulandırma tüpüne de lüzumlu mikdar antijen konur.

c) Tuzlu su antijene dökülür, böylece durmadan 12 defa birbirine aktarma edilerek antijen süspansiyonu hazırlanır.

d) Antijen süspansiyonu 10 dakika bekletildikten sonra kullanılır. 30 dakikadan sonra kullanılmaz.

3 — Kullanılmadan evvel içindeki muallak parçaların iyice karışması için tüpün ağzı baş parmakla kapatılarak hafifce çalklanır.

4 — Birinci sıra tüplerin dibine 0.025 taksimatlı pipetle birer çizgi ve ikinci sıra tüplerin dibine de 0.0125 taksimatlı pipetle birer çizgi antijen konur.

5 — Üzerine serumlardan 0.15 cc. ilâve edilir.

NOT : 1 Süppordaki serumların teamülünü ikmâl etmeden ikinci bir süppora antijen ve serum koyarak teamül yapılmamalıdır.

6 — Her süpporun taksimi bittikten sonra 10 saniye el ile çalkalanır ve 3-7 dakika oda hararetinde bekletilir.

7 — Sallama aletinde 3 dakika çalkalanır.

8 — Çalkalamayı müteakip bütün tüplere yarımşar cc. tuzlu su ilâve edilir.

NOT : 1 Süppor'a tuzlu su ilâve edildikten sonra neticeler okunur. Ondan sonra diğer süpporlara sıra tuzlu su konarak okumaya devam edilir.

9 — El ile bir iki defa sallanarak neticeler okunur ve kaydedilir. 15 dakika sonra ikinci bir defa okumak uygundur.

STANDARD KAHN TEAMÜLÜNÜN ÇETVEL HALİNDE GÖSTERİLİŞİ

	Tüp 1	Tüp 2
Serum : Antijen Süspansiyonu nisbeti	6 : 1	12 : 1
Antijen Süspansiyon. cc.	0,025	0,0125
Serum cc.	0, 15	0, 15
El ile 10 saniye çalkalama		
3-7 dakika bekletme		
Alette 3 dakika çalkalama		
Tuzlu su	0, 5	0, 5
El ile çalkalayarak okuma		

NETİCELERİN OKUNMASI :

Gündüz pencereden gelen ziya ile okuma usulü :

- 1 — Okuyucu işığı doğrudan doğruya ve bir pencereden alacaktır.
- 2 — Pencerenin üst ve alt kısımlarını örterek ışık yalnız ortadan ve dar bir kısmıdan alınacaktır.
- 3 — Oda da mevcut diğer ışık menbaları mümkün mertebe azaltılacaktır.
- 4 — Tjpler eğri bir vaziyette tutularak okunacaktır.
- 5 — Teamüller gözle ve lupla okunacak ve neticeler kaydedilecektir.

Mikroskop aynasile okuma usulü :

Taysiye edilen bir metoddur dünyanın bir çok laboratuvarlarında olduğu gibi son iki yıldan beri Enstitümüzde de bu usül kullanılmaktadır.

- 1 — Mikroskop aynası. Konkav tarafın yukarı gelmek üzere masaya yerleştirilir.
- 2 — Gölgesi aynanın içine gelmemek üzere aynanın üst tarafına bir lamba yerleştirilir. (Gündüz ampulü veya floresan tüp tercih edilir.)
- 3 — Tüpler aynanın 3-4 santimetre üzerinde eğri bir vaziyette tutularak okunur ve neticeler kaydedilir.

NETİCELERİN TEFSİRİ

- 4 + : Berrak bir vasatta büyük muallak flokonlar,
3 + : Berrak veya hafif bulanık bir mayi içinde orta büyüklükte flokonlar,
2 + : Az çok bulanık bir mayide kolaylıkla görülebilen ince flokonlar,
1 + : Bulanık mayide görülebilen ince flokonlar,
1 ± : Bulanık mayide zorlukla tefrik edilebilen çok ince flokonlar.
(—) Menfi : Bulanık mayide hiç flokon görülmez.

NETİCELERİN RAPORLANMASI

- 1 — Neticeler müsbet, şüpheli ve menfi olmak üzere aşağıdaki tabloda gösterildiği şekilde raporlanır.
- 2 — Son tüpte en kuvvetli flokulasyon olan hallerde aşağıdaki şama kullanılır.

İki defa okumada 4 tüpteki (+) yekûnu	Rapor neticesi
14—16	+ + + + müsbet
10—13	+ + + „
6—9	+ + „
3—5	+ şüpheli
2—	± „
1 veya —	menfi

NOT : ± menfi addedilir.

SATANDARD KAHN TEAMÜLÜNDE KONTROL SİSTEMİ

1 — Her antijen süspansiyonu ile müsbet, menfi serumlarla ve tuzlu su kontrolleri yapılır.

2 — Eğer bu kontroller ile elde edilen neticeler uygun değilse yani müsbet serum müsbet menfi serum ile serum fizyolojik menfi teamül vermedikleri takdirde hasta serumlarından alınan neticelerin bildirilmesi doğru değildir. Menfi serum ve tuzlu su ile menfi ve müsbet serumla müsbet netice alınmaması sebepleri şunlar olabilir :

1 — Tuzlu su uygun bir şekilde hazırlanmaması. 2 — Antijenin iyi olmaması. 3 — İyi ve titresine göre hazırlanmamış antijen süspansiyonu. 4 — 30 dakika geçmiş antijen süspansiyonunun kullanılması.

Her teamüde kontrol tüpleri kullanılacaktır.

SERUM İLE KANTİTATİF KAHN TEAMÜLÜ

1 — Aşağıdaki şekilde 1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64 veya daha yüksek nisbetlerde serum dilüsyonları hazırlanır :

- a) 6 veya daha fazla tüpün her birine 0.5 tuzlu su konur.
- b) Birinci tüpe ısınmış serumdan 0.5 cc. ilâve edilerek karıştırılır.
- c) Birinci tüpten 0,5 cc. alınarak ikinci tüpe aktarılır ve karıştırılarak sıra ile bu şekilde dilüsyonlar hazırlanır. Pipet son tüpte bırakılır.

NOT : Serum dilüsyonları hazırlanır hazırlamaz teamül yapılır. Bekletilmez.

2 — Üslü gibi kahn antijeni süspansiyonu hazırlanır.

3 — Süspansiyon 10 dakika laboratuvar hareketinde bekletildikten sonra (30 dakikadan fazla bekleyenler kullanılamaz) tüpün ağzı baş parmak ucu ile kapatılarak bir kaç defa çalkalanıp homojen bir süspansiyon hazırlanır.

4 — Numaralanmış 6 veya daha ziyade kahn tüpünün dibine pipetle 0,01 cc. antijen süspansiyonu konur.

5 — 6 No : lu tüpe 1/64 nisbetinde sulandırılmış serumdan 0,15 cc. konur.

6 — 5 No : lu tüpe 1/32 serum dilüsyonundan 0,15 cc. konur.

7 — Böylece dilüsyon nisbetlerini azaltmak üzere 4-3-2-1 No : lu tüplere 0,15 cc. tekabül ettiği dilüsyonlardan konur.

8 — 10 saniye süppor el ile sallanarak 3-7 dakika bırakılır.

9 — 3 dakika çalkalama aletinde sallandıktan sonra bütün tüplere 0,5 cc. tuzlu su ilâve edilir.

NOT : Bir sehpadaki teamüllerin okunması litmeden öteki sehpalara tuzlu su konmamalıdır.

10 — Bir kaç saniye sallayarak hemen okunur.

11 — Titrasyon, en yüksek mikdarı işaret edilmek üzere (++++, +++, ++) not edilir.

12 — Kantitatif titresi $S = 4 D$ formülünü kullanarak tamamlanır. (S, Kahn ünütelerine göre serumun kudretini D ise teamülde en yüksek dilüsyonu göstermektedir.

Misaller :

a) Teamülde en yüksek dilüsyon nisbeti $1/64$ gösteriyorsa $S=4 \times 64=256$ Kahn ünitesidir.

b) Eğer en yüksek dilüsyon nisbeti $1/16$ gösteriyorsa $S=4 \times 16=64$ Kahn ünitesidir.

13 — Doğrudan doğruya serum muayenesinde 3 +, 2 +, 1 + müsbet netice verdiği halde kantitatif olarak menfi netice verenlerde kantitatif neticeler 3 ünite, 2 ünite, 1 ünite olarak bildirilir.

14 — Dr. Kahn kantitatif olarak 4 + ve 3 + netice veren kahlarda kantitatif testin yapılmasını tavsiye etmektedir.

MAYI DİMAĞI ŞEVKİ İLE STANDARD (KANTİTATİF) KAHN TEAMÜLÜ

Meşbuğ Amonyum Sulphat mahlülünün hazırlanması :

1 — 3,5 litrelik temiz bir Pyrex şişesine 500 gram (miyarlarda kullanılan evsaf-ta) amonyum sülfat ve üzerine 500 cc. iki defa distile edilmiş su konur.

2 — Solüsyon berrak oluncaya kadar kaynatılır.

3 — Solüsyon oda hararetine terk edilerek soğutulur. Flitre kâğıdından süzülerek cam kapaklı şişelerde laboratuvar hararetinde saklanır.

Her mayi dimağı şevkiden konsantre globulin solüsyonu hazırlanması :

1 — Hücre kırıntılarında ve parçacıklardan tecrid edilmek için bütün mayi dimağı şevkiler santifuje edilerek tüplere dekante edilir.

2 — Bir Kahn tüpüne 1,5 cc. mayi dimağı şevki konur. Üzerine 1,5 cc. meşbuğ amonyum sülphat mahlülü ilâve edilir.

3 — Lastik eldiven giyilerek baş parmakla tüpün ağzını kapayarak muhtevasının iyice karışmasını temin için tüp şiddetle çalkalanır.

4 — Sonra globulinin çökmesine mani olmak gayesile benmaride 56° de 15 dakika tutulur.

5 — Benmariden çıkarılarak dakikada 2000 tur yapmak üzere 15 dakika santi-fuje edilir. (Globulin çöküntüsü tüpün dibinde kütle halinde toplanmıştır.)

6 — Üstteki su dekante edilir. Sonra tüp ters çevrilerek ağız bir süzgeç kâğıdı üzerinde 10 dakika bırakılarak drene edilir. Aynı zamanda bir flite kâğıdı parçası ile tüp içinde kalan su damlaları çekilir.

7 — Santifuje edilmiş globulin presipitesine, tütün ağzına yapışmış amonyum sulfat'ı aşağı sürüklemesine mani olmak üzere pipeti tüpün dibine değdirerek 0,5 cc. tuzlu su ilâve edilir.

8 — Tüpün dip kısmına hafif parmak darbeleri vurarak globulin yeniden eritilir.

NOT : 0,15 tuzlu su ile globulin tamamile erimiyse daha 0,05 tuzlu su ilâve ederek hafifçe çalkalanır. Şayet yine erime yoksa 0,05 daha tuzlu su konur. Bununla beraber bazı nadir vakalarda globulin erimez. Bu vaziyette berrak, globulin solüsyonu erimeyen kısımdan santi-ruje ile ayrılır. Santrifuj neticesinde de tamamile berrak bir mayi elde edilemediği takdirde bu malulata pek az miktarda (trace) talb veya kaolin katılarak yeniden santrifuje edilir. Üzerindeki berrak mayi (globulin solüsyonu) ayrılarak antijen süspansiyonu ile temâül için hazır bir hale gelir.

GLOBULİN KONSANTRE M. D. Ş. İLE KALİTATİF KAHN TEMÜLÜ

1 — Bir süppora her konsantre mayi için bir kahn tüpü ve aynı zamanda ünüs-bet, menfi ve tuzlu su kontrol tüpleri dizilerek tüpler numaralanır.

2 — Yukarıda bildirildiği şekilde kahn antijeni süspansiyonu hazırlanır.

3 — Başparmakla tüpün ağız kapatılarak homojen bir süspansiyon elde etmek üzere hafifçe çalkalanır.

4 — Her tüpün dibine hazırlanmış kahn antijeninden 0,01 cc. konur.

5 — Her tüpe tekabül ettiği globulin konsantre edilmiş M. D. Ş. den 0,15 cc. ilâve edilir.

NOT : Bir sehpadaki temâüller ikmâl edildikten öteki sehpaaya geçilmemelidir.

6 — Bütün tüplere mayi dimağı konsantreleri ve antijen ilâve edildikten sonra karışmayı temin için 10 saniye el ile çalkalanır.

7 — Supporlar çalkalama aletinde 4 dakika sallanır.

8 — Sonra her tüpe 0,5 cc. tuzlu su ilâve edilir.

NOT : Bir sehpadaki temâüllerin okunması bittikten sonra ikinci sehpanın suları konur.

9 — Suları katıldıktan sonra sehpa elle birkaç defa çalkalanarak her tüp bir mikroskop aynası üzerine tutularak okunur.

10 — Neticeler aşağıdaki tabloya göre bildirilir :

4 +	Müsbet (4 +)
3 +	„ (3 +)
2 +	„ (2 +)
1 +	Şüpheli (+)
±	menfi
—	„

TEAMÜLÜN HÜLÂSASI

1 — Antijen süspansiyonu cc.	0,01
2 — Glob. Kons. M. D. Ş. cc.	0,15
3 — 10 sayine el ile sallama	
4 — 4 dakika çalkalama aletinde	
5 — Tuzlu su	0,5
6 — Hemen okuma	

MAYI DİMAĞI ŞEVKİ İLE KANTİTATİF KAHN TEAMÜLÜ

Bu teamül standard teamülde müsbet çıkan mayilerde yapılır.

1 — Aşağıdaki tabloda gösterildiği şekilde M. D. Ş. Dilüsyonları hazırlanır.

Tüp	M. D. Ş. miktarı	Tuzlu su miktarı	Dilüsyon miktarı
1	Kantitatif derece		1 : 10 [*]
2	0,2	0,1	1 : 15
3	0,2	0,2	1 : 20
4	0,1	0,2	1 : 30
5	0,1	0,3	1 : 40
6	0,1	0,4	1 : 50

[*] Standard teamül 1 : 10 olarak kabul edilir.

2 — Standard kahn antijeni hazırlanır ve tüpün ağzı baş parmakla kapatılarak hafifce sallanır.

3 — Tüplerin dibine 0,01 antijen süspansiyonundan konur. Her dilüsyon için bir tüp hesap edilir.

4 — Üzerlerine en yüksek dilüsyondan başlamak üzere muhtelif nisbetlerde sulandırılmış M. D. Ş. den 0,15 cc. ilâve edilir.

5 — El ile 10 saniye çalkaladıktan sonra 4 dakika aletle çalkalanır.

6 — Sonra tüplerin her birine 0,5 cc. tuzlu su ilâve edilerek derhal okunur.

7 — 4 +, 3 +, 2 + netice veren en yüksek dilüsyon nisbeti not edilir.

8 — Bu nisbeti 4 ile çarparak kahn ünitesi tayin edilir. Meselâ 1 : 10 dilüsyonda müsbet netice veren M. D. Ş. nin kahn ünitesi $4 \times 10 = 40$, 1/40 nisbetinde müsbet netice veren ise $4 \times 40 = 160$ kahn ünitesidir.

9 — Dilüsyonlarda menfi netice veren M. D. Ş. ile yeniden şu şekilde bir teamül yapılmalıdır.

a) M. D. Ş. globulin konsantresi yukarıdaki tarif üzere hazırlanır.

- b) Globulin solisyonu ile 1/5 nisbetinde bir mahlül hazırlanır.
 c) Bir tüp içinde evlece bildirildiği şekilde teamül yapılır.
 d) Eğer 1/5 nisbetindeki teamül müsbet netice verirse kantitatif titresi 20 Kahn ünitesidir. Şayet menfi netice verirse standard reaksiyonda elde edilen titre kabul edilir.

Serum ve M. D. Ş. standard ve kantitatif Kahn teamülü hakkındaki bilgilerden sonra cardiolipin antijeni ile standard ve mikroflokulasyon Kahn teamülleride yazmaya uygun bulduk.

Cardiolipin antijeni : Kahn teamülü için kullanılan cardiolipin antijen % 0,1 Cardiolipin, % 1 prufiyecithin ve % 0,025 alkol apsolute eritilmiş kolestrinden ibarettir.

CARDIOLİPİN ANTİJENİ İLE SERUMLARDA STANDARD KAHN TEAMÜLÜ

NOT : Bu teamül standard kahn antijeni ile muvazi yapılmalıdır.

- 1 — Her serum için 3 tüp dizilir ve serumların sırasına göre numara verilir.
- 2 — Cardiolipin antijeni, standard antijeni gibi hazırlanır. 10 dakika beklettikten sonra kullanılır. Yarım saat sonra kullanılmaz.
- 3 — Hususi kahn pipetleri ile birinci sıra tüplerin dibine 0,05, ikinci sıra tüplere 0,025 ve üçüncü sıra tüplere de 0,0125 cc. antijen konur.
- 4 — Her serumdan tekabül ettiği ve numara ile gösterilen 3 tüpün her birine 0,15 serum ilâve edilir.
- 5 — Serum ve antijenin karışması için 10 saniye el ile çalkaladıktan sonra 3-7 dakika laboratuvar hararetinde bekletilerek 3 dakika çalkalama aletinde sallanır.
- 6 — 1,2 tuzlu sudan birinci tüplere 0,2 cc, ikinci ve üçüncü tüplere 0,1 cc. ilâve edilir. (Standard kahn teamülünden bu bakımdan fark göstermektedir.)
- 7 — Tuzlu su ilâve edilir edilmez süppör el ile hafifce çalkalanarak hemen okunur.

NOT : Okuma standard usuldekinin aynıdır. Yalnız bu usulde her tüp ancak bir defa okunur.

- 8 — Neticeler aşağıdaki cetvelde gösterildiği şekilde hesap edilerek vasatisi alınır.

<u>Üç tüpün (+) yekûnu</u>	<u>Netice (Rapor)</u>
11—12	4 + müsbet
8—10	3 + „
5—7	2 + „
3—4	1 + şüpheli
2—0	± menfi
1—0	— „

CARDIOLİPİN ANTİJENİ İLE MİKROFLOKULASYON KAHN TEAMÜLÜ

1 — Standard cardiolipinli kahn teamülünde olduğu gibi antijen hazırlanır.

2 — Bir cam üzerindeki parafin halkalarından birine 0,05 cc. 56° de 30 dakika ısıtılmış serumlardan bir damla konur.

3 — Serum üzerine camı şırıngaya çekilmiş antijenden 15 No. luk bir iğne ile (1 cc. 60 damla) bir damla ilâve edilir.

4 — Camlar içindeki mayi dönecek şekilde dakikada 100-150 devir yapmak üzere 4 dakika sallanır.

5 — Neticeleri 50 defa büyüten bir mikroskopla veya kuvvetli bir lupla aşağıdaki şekilde okunur :

Menfi : Homojen olarak dağılmış gayet ufak parçacıklar.

± Şüpheli : kalabalık küçük kümeler

+ „ : daha az kalabalık ve biraz daha büyük parçacıklar

+ + Müsbet : berrak bir sahada büyücek parçacıklar

+ + + „ : berrak bir sahaya dağılmış oldukça büyük flokonlar

+ + + + „ : tamamiyle berrak bir sahada büyük flokonlar.

III — MEINICKE BULANILIK TEAMÜLÜ

Avurupanın bir çok laboratuvarlarında kullanılan bu teamül bizde de Frengi Mücadele teşkilâtında kahn teamülü ile paralel olarak ve bizim Müessesemizde talep üzerine yapılmaktadır. Lüzumlu Meinicke antijeni Enstitümüzce hazırlanmaktadır.

Meinicke teamülü aşağıdaki şekilde yapılır :

Antijenin sulandırılması :

2 Tecrübe tüpü alınır. Birisine 1 cc. meinicke antijeni diğerine de % 3 tuzlu sudan 10 cc. konur. 45 derecelik benmaride 10 dakika ısıtıldıktan sonra 2-3 defa bir birine sur'atle aktarma edilerek sulandırılır ve bekletilmeden hemen kullanılır.

Teamülün tekniği :

Serumlar berrak olmalı ve inaktive edilmeden kullanılmalıdır. Her serum için 2 tüp alınır. Bu 2 tüpden herbirine ikişer diziyen inuayene edilecek serumdan konur. Üzerlerine yukarıda tarif edildiği üzere taze sulandırılmış ve hazırlanmış antijenden birer cc. ilâve edilir. Her serum için konulan 2 tüpden arkadaki şahit tüpe bir damla formalin katılır. Laboratuvar hararetinde iki saat bırakıldıktan sonra okunur.

Teamülün okunması ve tefsiri :

Müsbet reaksiyon verenler bulanık olup pencere çerçevesi boyunca bakıldığı zaman pencere çerçevesinin tüp içerisinden vazih bir şekilde görülmemesi lâzımdır. Menfiler tamamen berraklığını muhafaza ederler. Formalin ilâve edilen serum kontrolleri gerek müsbet ve gerekse menfi teamüllerde berrak kalmalıdır. Her serumun kendi kontrolünden başka antijen kontrolü için de bir müsbet ve bir menfi serum ile ayrıca tuzlu su kontrol tüpleri konulmalıdır. Bu tüplerde müsbet kontrol bulanık, menfi serum ve tuzlu kontrolleri berrak kalmalıdır. Bu tüpler hasta serumları dizisi-nden sonra bir arada sıra ile dizilmelidir.

24 saat sonra yapılacak 2 nci incelemelerde müsbet serumlar dibe çökmüş ve üzerindeki mayı ise tamamen berrak görülmelidir. Menfi serumlarda herhangi bir değişiklik olmamalıdır.

NOT : Müessesemizle her kan numunesi için hem kompleman birlesme teamülü ve hem de kabız teamülü yapılmaktadır. Diğer teamüller talep üzerine yapılmaktadır.

Bu teamüllerden başka unumı olmanıyla beraber mahdut bir şekilde kardioli-
pinli lesitinli antijen ile Kolmer de yapılmaktadır.

IV --- KOLMER TEAMÜLÜ

Son zamanlarda dünyamı bir çok laboratuvarları bildiğimiz orijinal wassermanı teamülü yerine kardioli-
pin ve lesitinli antijenle Kolmer teamülü kullanılmaktadır. Laboratuvarlarımız bu işi yapabilecek duruma geldikleri ve bol miktarda kardioli-
pinli antijen hazırlamak imkân bulunduğunda takdirde memleketimizde de bu teamülün kullanılması bir çok ruçhanıyetleri dolayısıyla şayan arzu ve tavsiyedir.

Bir kompleman fizyasyon teamülü olan Kolmer. frenginin serolojik teşhisi için zamanımızda en çok kullanılan testlerden biridir.

KOLMER TEAMÜLÜ İÇİN LÜZUMLU MALZEME

A) Genel malzeme :

- 1 — Tecrübe tüpleri (boy 85 mm. en 15 mm.)
- 2 — Bu tüplere uygun hususi supportlar
- 3 — Cam mezürler ve erlenmeyerler
- 4 — Diziyem taksimatlı 1 cc. lik pipetler 5 cc. ve 10 cc. lik pipetler.
- 5 — Sautrifüjör ve sautifüj tüpleri
- 6 — Benmari ve su termometresi
- 7 — Buz dolabı

B) Miyarlar :

1 — Tuzlu su :

8,5 gram kimyaca saf Klorsodyum ile 0,1 gram mağnezyum sülfat taze hazırlanmış steril 1000 cc. distille suda eritilerek süzgeç kâğıdından cam kapaklı şişelere süzülerek hazırlanır. Tuzlu suyun taze olması ve kullanılacağı zaman hazırlanması daha muvafıktır.

2 — Koyun alyuvarları süspansiyonu :

Koyun kan tuzlu su ile karıştırılır. 2000 devirli santrifijde her defasında 5 dakika çevirerek 3 defa yıkanır. Son yıkamışta alyuvarların üst kısmında kalan suyun rensiz hale gelmiş olması lâzımdır. Alyuvarların üst kısmındaki tuzlu su bir pipetle iyice alındıktan sonra yıkanan alyuvarlarla $\% 2$ nisbetinde bir süspansiyon hazırlanır. Alyuvarların yıkanmasında kullanılan santrifij tipti taksimatlı ise tiptin üst kısmındaki mayi bir pipetle çekilir. Kalan alyuvarların mikdarı okunur. Bu mikdar 49 ile çarpılarak çıkan adet mikdarı kadar tuzlu su ile karıştırıldığı takdirde $\% 2$ lik alyuvar süspansiyonu elde edilir. Alyuvar süspansiyonu kullanıncaya kadar buzlukta tutulmalıdır.

3 — Antijenin sulandırılması :

Yapılacak test adedine yetecek karlar antijen alınır. Şişe üzerinde yazılı titreşine göre sulandırılarak antijen süspansiyonu hazırlanır. Bizde kullanılan antijenlerin titresi 1:150 dir. Antijen en az 0,5 cc. alınmalıdır. Süspansiyon yapmak için meselâ 0,5 cc. antijen alındığına göre 74,5 cc. tuzlu su bir erlenmeyere konur. Tuzlu suya antijen damla damla ilâve edilerek ve her defasında çalkanarak antijen sulandırılır. Bu mikdar antijen süspansiyonu ile 140-150 teamül yapılır.

4 — Serum hemolitik dilüsyonu :

Evvelâ serum hemolitiğin 1/100 lük ana mahlülü hazırlanır. Buna mertiyolat veya fenol gibi bir antiseptik ilâve edilirse buz dolabında muhafaza etmek şartile haftalarca saklanabilir. Meselâ 95 cc. tuzlu su sülüsyonuna 5 cc. $\% 5$ lik fenolanı konur ve üzerine 1 cc. serum hemolitik ilâve edilirse serum hemolitiğin 1/100 lük ana stok solüsyonu hazırlanmış olur. Bu ana mahlül dipte çöküntü yapmadığı müddetce buz dolabında saklanırsa bir ay kullanılabilir.

5 — Kompleman :

Taze kobay komplemanı kullanılabilceği gibi stok kompleman da kullanılabilir. Küçük laboratuvarlarda taze kompleman için 5-10 kobay beslemek ve her defasında bir kaçının kalbinden kan alarak kompleman elde etmek maksadı temin eder. Stok kompleman yapmak için muhtelif terkipler kullanılır. Enstitümüzde kullandığımız solüsyon şudur :

Acetate de sonde	120 gram
Acide borique	40 „
Distille su	1000 „

Bu solüsyonla taze kompleman yarı yarıya sulandırılır. Bu suretle hazırlanan stok kompleman buz dolabında saklanmak şartıyla iki hafta batta daha fazla müddet kullanılır. Stok kompleman gün geçtikçe kudretini yavaş yavaş kaybedeceğinden titrasyonda bu durum göz önünde tutulmalıdır. Birde kuru ve donmuş komplemanlar rardırki bunlar hususi tarifelerine göre hazırlanırlar.

Serumun hazırlanması :

Teamül yapılacak serum içrice santrifüje edilerek 56° de yarım saat inaktive edilir. Eğer serum 4 saat veya daha fazla bir zaman sonra kullanılacak icapı ederse yeniden 56° de 5-10 dakika ısıtmak lâzımdır.

Likor (Mayi Dimağı Şevki) hazırlanması :

Likor santrifüje edilerek içindeki hücre ve parçacıkların kaldırılması lâzımdır. Likor taze ise santrifüjden sonra kullanılır. Taze değilse ve bir müddet buz dolabında bekletilmiş ise içinde hasıl olan termolabil anti komplemanter maddeleri kaldırmak için likoru 56° de 15 dakika ısıtmak kâfidir.

Kompleman ve serum hemolotik titraji :

Bu titrasyonların her ikisi aynı zamanda yapılır. Bir süpüreye iki sıra halinde tüpler dizilir. Birinci sraya 10 2 uci sraya 8 tüp konur.

Birinci sıra serum hemolotik titraji içindir. Tüplerin üzerine sıra numaraları veya sıra ile titrasyon kıymetleri yazılır. Daha errel hazırlanmış olan serum hemolotikğin 1/100 lük ana mahilülümlen 1 cc. miktarda 9 cc. tuzlu su ile karıştırılarak 1/1000 dilüsyon hazırlanır. Bunlara aşağıda gösterildiği şekilde tuzlu su konur :

<u>Tüp No :</u>	<u>Tuzlu su</u>
1	konmaz
2	0.5 cc.
3	1. cc.
4	0.5 cc.
5	2. cc.
6	0.5 cc.
7	0.5 cc.
8	0.5 cc.
9	0.5 cc.
10	0.5 cc.

Birinci ve ikinci tüplere 1/1000 nispetinde sulandırılmış serum hemolotikten 0.5 cc. konur. İkinci tüp karıştırılır ve bundan 0.5 cc. 4 üci tüpe, bu tüpten de karıştırıldıktan sonra 0.5 cc. alınıp 7 uci ve bundan da aynı şekilde 0.5 cc. miktar onuncu tüpe konur, ve karıştırıldıktan sonra 0.5 cc. dışarıya atılır. Tekrar 1/1000 nispetindeki dilüsyondan 0.5 cc. alınıp 3 üci tüpe karıştırılır 0.5 cc. alınarak 6 uci tüpe ve bundan da 0.5 cc. 9 ucu tüpe konularak karıştırılır ve 0.5 cc. atılır. Yine 1/1000 den

0,5 cc. alınıp 5 nei tüpe ve bundan da 0,5 cc. 8 nei tüpe konur, karıştırılır ve 0,5 cc. atılır. Bu suretle serum hemolitiğın aşağıdaki dilüsyonları elde edilmiş olur :

1/1000. 1/2000. 1/4000. 1/5000. 1/6000. 1/8000. 1/10000. 1/12000. 1/16000

Bu dilüsyonlar arzu edildiği nisbetlerde hazırlanabilir : 1/200. 1/400. 1/800. 1/1600. 1/3200. 1/6400 veya 1/1000. 1/1500. 1/2000. 1/2500 ilâh, hazırlanır.

2 nci sıradaki tüpler kompleman titrasyonu içindir. Taze komplemanla çalışıyorsa komplemanın muayyen bir dilüsyonu meselâ 1/20 dilüsyonu (bir kompleman + 19 tuzlu su) yapılır. Şulandırılan kompleman kullanılucaya kadar buz dolabında saklanır.

Kompleman titrasyonu için tüplere sıra ile aşağıdaki maddeler konur :

Tüp No :	Kompleman	Antijen	Tuzlu su
1	0,2 cc.	0,5 cc.	1,3 cc.
2	0,25 cc.	0,5 cc.	1,3 cc.
3	0,30 cc.	0,5 cc.	1,2 cc.
4	0,35 cc.	0,5 cc.	1,2 cc.
5	0,40 cc.	0,5 cc.	1,1 cc.
6	0,45 cc.	0,5 cc.	1,1 cc.
7	0,50 cc.	0,5 cc.	1 cc.
8	—	—	2,5 cc.

Serum hemolitik tüplerine de sıra ile aşağıdaki maddeler konur :

Tüp No:	Serum hem.	Kompleman	Tuzlu su	ζ 2 alyuvar süs
1	1/1000 den 0,5	0,3	1,7	0,5
2	1/2000 .. 0,5	0,3	1,7	0,5
3	1/3000 .. 0,5	0,3	1,7	0,5
4	1/4000 .. 0,5	0,3	1,7	0,5
5	1/5000 .. 0,5	0,3	1,7	0,5
6	1/6000 .. 0,5	0,3	1,7	0,5
7	1/8000 .. 0,5	0,3	1,7	0,5
8	1/10000 .. 0,5	0,3	1,7	0,5
9	1/12000 .. 0,5	0,3	1,7	0,5
10	1/16000 .. 0,5	0,3	1,7	0,5

Gerek hemolitik ve gerekse kompleman tüpleri yukarıda gösterildiği tarzda aynı zamanda hazırlanır ve iyice çalkalandıktan sonra 37 derecelik Benmaride bir saat bırakılır. Sonra çalkalanarak yüzde yüz erime gösteren tüpün dilüsyon kıymeti kaydedilir. Bu serum hemolitiğın titresini olup bundan iki ünitelik serum hemolitik kıymeti hesaplanır. Meselâ en son yüzde yüz erime gösteren tübün dilüsyonu 1/6000 ise serum hemolitiğın titrasyonu 1/6000 olup bir ünitenin titrasyon kıymetini gösterir. İki ünitelik titrasyon kıymeti 1/3000 olup 1/100 ana dilüsyondan 1/3000 dilüsyon hazırlanır ve hemen kompleman tüplerinin üzerine yarımşar cc. ilâve edilir ve

sonra her tüpe % 2 lik alyuvar süspansiyonundan yarınşar cc. konulup 37 derecelik Benmaride bir saat daha bırakılarak kompleman tüplerinden % 100 erime gösteren tüpteki kompleman miktarı komplemanın bir ünitelik titresini gösterir. Bundan iki ünitelik kompleman kıymeti hesaplanır. Teamülde yanılma payı ilâve edilmiş iki ünitelik kompleman kullanılır. Bunun hesabı şöyle yapılır : Meselâ kompleman titrasyonunda % 100 erime gösteren 0,35 cc. kompleman bulunan tüp olsun. Titrasyonlar için kullandığımız taze komplemanın dilüsyonu 1, 20 olsun. O halde : $0,35 + 0,05$ (yanılma payı $= 0,40 \times 2 = 0,80$, $20:080 = 25$ olur. Şu halde bu titrasyonda yanılma payı iki ünitelik komplemanımızın kıymeti 1-25 olup teamül yapılırken komplemandan 1-25 lik dilüsyonu hazırlanıp kullanmamız lâzımdır. Stok komplemanda da hesap aynı olup yalnız stok kompleman daha evvel iki defa sulandırıldığına hesaba katmak lâzımdır. Meselâ titrasyonda kullandığımız komplemanın dilüsyonu $1/4$ ve kompleman titremiz 0,35 olsun. O halde $0,35 + 0,05 = 0,40 \times 2 = 0,80$, 4×2 önceden kompleman iki defa sulanmış olduğu için) $= 88:0,80 = 88:0,80 = 10$; öyle ise teamülde kullanılacak kompleman dilüsyonu $1/10$ olacaktır. Stok komplemanımız iki defa dilüe olduğuna göre $1/10$ dilüsyon hazırlamak için bunu 5 defa sulandırmak lâzımdır.

Titrasyon sonunda süpporda yüzde yüz erime gösteren tüplerini nuhteviyatı temiz büyük bir tübe toplanır, buzluğa kaldırılır ve ertesi gün (standart eşel) hazırlanırken kullanılır.

Kolmer teamülü yapılış tekniği :

I — Basit (Kalitatif) teamül :

Her serum için iki tübe ihtiyaç vardır. Tüpler süppora iki sıra halinde dizilir. Süppora ayrıca dört kontrol tübü ilâve edilir. Bu tüplerden birincisi antiijen kontrol tüpü olup serum içindir. Bu tüpe 0,2 cc. tuzlu su konur. İkinci tüp likör için antiijen kontrol tüpü olup 0,5 cc. tuzlu su konur. (Eğer teamülde mayi dimağı şevki yoksa bu tüp kaldırılır.) Üçüncü hemolitik sistem kontrol tüpü olup 1 cc. tuzlu su konur. Dördüncü tüp de alyuvar kontrol tübü olup 2,5 cc. tuzlu su konur. Tüpler bu şekilde hazırlandıktan sonra ön ve arka tüplere teamül yapılacak serumlardan 0,2 cc. konur. Demekki bir teamül için asgari 0,4 cc. serum lâzımdır. Teamül mayi dimağı şevki ile yapılacaksa ön ve arka tüplerden her birine 0,5 cc. likör konulacaktır, likörde Kolmer teamülü için asgari 1 cc. liköre ihtiyaç vardır. Serumlar taksim edildikten sonra ön tüplere 0,5 cc. antiijen, arka tüplere 0,5 cc. tuzlu su konup iyice çalkalanarak 10-15 dakika oda derecesinde bırakılır. Sonra alyuvar kontrol tüpü hariç bütün tüplere 1 cc. kompleman ilâve edilir. Tüpler iyice çalkandıktan sonra süpporlar 6-8 derecelik buz dolabına konur. Buz dolabında 15-18 saat bekletildikten sonra süpporlar çıkarılıp 37 derecelik Benmaride 10 dakika bırakılır. Bu esuada serum hemolitliğini bir gün evvel yapılan titresine göre iki ünitelik dilüsyon hazırlanır. Tüpler benmariden çıkarılınca hazırladığımız serumu hemolitik dilüsyonundan 0,5 cc. ilâve edilir. Sonra bunun üzerine birgün evvel hazırlanıp titrasyonda kullandığımız ve buz dolabında sakladığımız % 2 lik alyuvar süspansiyonundan 0,5 cc. ilâve edile-

rek iyice çalkalanıp 37° lik bennariye konur. Tüpler bennaride 20-30 dakika bırakılır. Şayet 20 dakikada bütün kontrol tüpleri erirse süpporlar benmariden çıkarılır. Erimezse eriyinceye kadar bırakılır.

Tüpler bennaride iken (standard okuma eşeli) hazırlanır. Okuma bu eşele göre yapılır.

Basit kalitatif teamül aşağıda şematik olarak gösterilmiştir.

Tüp No:	Serumu	Tuzlu su	Antijen	Kompleman (2 ünite)	Hemolitik S. (2 ünite)	Alyuvar sis. (% 2 lik)
1—	0,2 cc.	—	0,5 cc.	1. cc.	0,5 cc.	0,5 cc.
2—	0,2 cc.	0,5 cc.	—	1. cc.	0,5 cc.	0,5 cc.
	Likor					
1	0,5 cc.	—	0,5 cc.	1. cc.	0,5 cc.	0,5 cc.
2	0,5 cc.	0,5 cc.	—	1. cc.	0,5 cc.	0,5 cc.
Kontroller :						
1—	Antijen (serumu)	—	0,2 cc.	0,5 cc.	1. cc.	0,5 cc.
2—	„ (Likor)	—	0,5 cc.	0,5 cc.	1. cc.	0,5 cc.
3—	Hemolitik sistem	—	1. cc.	—	1. cc.	0,5 cc.
4—	Alyuvar	—	2,5 cc.	—	1. cc.	0,5 cc.

Kalitatif teamülle serumdaki antikor durumunu hakkında umumî bir fikir edinilebilir. Fakat antikor titresi hakkında bir fikir elde edilemediği gibi tedaviyi takip bakımından bir fikir vermez. Ancak Wassermann da olduğu gibi (++++), (++++), (++++), (++++), (±) gibi umumî bir şey söyleyebilir.

Likorla teamül yapılırken likor tüplerine % 50 lik yumurta akı solüsyonundan 0,2 cc. koymak lâzımdır. Bunun için yumurtanın sarısı ayrılır içindeki parçacıkları kaldırmak için bir kaç kat gaz bezinden süzülüp bir mezürle ölçülür. Sonra aynı miktarda tuzlu su ilâve edilir iyice çalkalanır. Bu süspansiyondan likor tüplerinin hem birincisine ve hem de ikincisine 0,2 cc. konur. Ayrıca kontrol tüplerinden birinci ve ikinci tüplere de ilâve edilir.

11 — Kalitatif teamülünün yapılışı :

Bu teamül serumdaki antikor seviyesi ile tedavideki antikor trasesinin gösterdiği değişiklik ve azalma ile tedavi hakkında bir fikir verir.

Bu teamülü yapmak için ya % 50 lik yumurta akı albümünü süspansiyonu hazırlamak veya komplemanın % 10 yumurta akı süspansiyonu ile dilüsyonunu yapmak lâzımdır.

Her serum için altı tüp bir sıra üzerine süppora dizilir. Tüplerin üzerine birden altıya kadar sıra numarası yazılır ve sıra ile 0,9. 0,5. 0,5. 0,5. 2 cc. tuzlu su konup altıncı tüp boş bırakılır. Birinci tüpe inaktive edilmiş serumdan 0,6 cc. ilâve edip iyice karıştırılır. Bundan 1 cc. alınır ve geriye 0,5 cc. kalır. Alınan 1 cc. nin 0,5 cc. si ikinci tüpe, 0,5 cc. si 6 ncı tüpe konur. 2 ncı tüp karıştırıldıktan sonra 0,5 cc. alınıp 3 ncü tüpe karıştırılır. Burada 0,5 cc. alınıp 4 ncü tüpe konur. Aynı şekilde buradan 0,5 cc. alınıp 5 ncü tüpe konur. Karıştırıldıktan sonra 2 cc. alınarak

dışarı atılır. Böylece serumun 2 3, 1 3, 1 6, 1 12, 1 60, 2 3 dilüsyonu yapılmış olur.

Likor için de 6 tüp alınır. Aynı şekilde tek sıra üzerine süppöra dizilir. 2. 3, 4. 5 nci tüplere 0,5 cc. tuzlu su konur. Bunu müteakip 1. 2. 6 nci tüplere 0,5 cc. likor konur. 2 nci tüp karıştırılıp 0,5 cc. alınır ve 3 nci tüpe konur. Bu tüpteki de tekrar karıştırılıp 0,5 cc. alınarak 1 nci tüpe konur. Aynı şekilde 4 nci tüpten 0,5 cc. 5 nci tüpe aktarılır ve 5 nci tüpten 0,5 dışarı atılır. Bu suretle likorun 1, 1/2, 1/4, 1/8, 1/16 dilüsyonları yapılmış olur.

Süppöra teamül tüplerine ilâveten 3 adet Kontrol tüpü konur. Bunlardan 1 ncisi antijen Kontrol tüpü olup 0,5 cc. tuzlu su konur. 2 ncisi hemolotik sistem kontrol tüpü olup 1 cc. tuzlu su konur. 3 nci tüp ise alyuvar kontrolü içindir. Bu tüpe 2,5 cc. tuzlu su konur. Hemolotik sistem kontrol tüpü ile alyuvar kontrol tüpü hariç olmak üzere bütün tüplere % 50 yumurta akı süspansiyonundan 0,2 cc. konur. Yine aynı kontrol tüpleri ile teamül tüplerinden 6 nci tüp hariç bütün tüplere 0,5 cc. antijen konur. 6 nci tüpler kalitatif teamüldeki 2 nci tüplerin yerini tutar yani teamül yapılan serumla likorun kontrol tüpleridir. Tüpler, antijen konduktan sonra iyice çalkalanarak oda derecesinde 10-15 dakika bekletilir. Sonra alyuvar kontrol tüpleri hariç bütün tüplere 2 ünite dilüsyon yapılan komplemandan 1 cc. ilâve edilerek çalkanır ve 6-8 derecelik buz dolabına konur. Burada 15-18 saat bekletilir. Ertesi gün buz dolabından çıkarılan tüpler 37 derecelik benmaride 10 dakika bırakılır. Bu esnada 2 ünite üzerinden dilüsyon yapılarak serum hemolotikten benmariden çıkan tüplere 0,5 cc. konur. Yalnız alyuvar tüpüne konmaz. Bundan sonra bütün tüplere % 2 lik alyuvar süspansiyonundan 0,5 cc. ilâve edilerek tüpler iyice çalkalanır ve 37° lik benmaride konur. Kalitatif teamülde olduğu gibi 20 dakika sonunda tüpler kontrol edilir. Bütün kontrol tüpleri erimiş ise benmariden çıkarılır, erimemiş ise eriyinceye kadar bırakılır. Kantitatif teamülde de serum hemolotik ve kompleman titrasyonu yapılması, Titrasyonda kullanılan alyuvar süspansiyonunun buz dolabında saklanarak ertesi gün teamüllerde kullanılması lâzımdır.

Kantitatif teamül aşağıda şematik olarak gösterilmiştir :

Tüp No.	Serum veya likor	Yumurta akı % 50 lik	Antigen	Kompleman (2 ünite)	Hemolotik serum (2 ünite)	Alyuvar süspansiyon % 2
1	0,5 cc.	0,2 cc.	0,5 cc.	1 cc.	0,5 cc.	0,5 cc.
2	0,5 cc.	0,2 cc.	0,5 cc.	1 cc.	0,5 cc.	0,5 cc.
3	0,5 cc.	0,2 cc.	0,5 cc.	1 cc.	0,5 cc.	0,5 cc.
4	0,5 cc.	0,2 cc.	0,5 cc.	1 cc.	0,5 cc.	0,5 cc.
5	0,5 cc.	0,2 cc.	0,5 cc.	1 cc.	0,5 cc.	0,5 cc.
6	0,5 cc.	—	0,5 cc.	1 cc.	0,5 cc.	0,5 cc.

Kontroller:

1	Tuzlu su					
1	0,5 cc.	0,2 cc.	0,5 cc.	1 cc.	0,5 cc.	0,5 cc.
2	1 cc.	—	—	1 cc.	0,5 cc.	0,5 cc.
3	2,5 cc.	—	—	—	—	0,5 cc.

Kontroller eridikten sonra benmariden çıkarılarak tüpler standard okuma eşeline göre okunur.

Standard okuma eşelinin hazırlanması :

Bir gün evvel yapılan titrasyonda tam erime gösteren tüplerdeki hemoğlobin mayileri bir araya toplanarak buz dolabında saklanır. Eşel bu hemoğlobin solüsyonu ile hazırlanır. Eşel hazırlanacağı zaman hemoğlobin mayileri 56° lik benmaride 5 dakika ısıtılır. teamülde kullandığımız 0,2 lik alyuvar süspansiyonunda 5 cc. kadar alınıp su ile 6 defa sulandırılır. (yani bir kısım alyuvar + 5 kısım tuzlu su). Isıtılan hemoğlobin solüsyonu ile 6 defa dilüe edilmiş alyuvar süspansiyonu aşağıdaki nisbetlerde bir birle karıştırılır.

<u>Alyuvar süspansiyonu</u>	<u>Hemoğlobin solüsyonu</u>	<u>Delâlet ettiği mîna</u>
3 cc.	—	+++ +
1,5 cc.	1,5 cc.	+++
0,75 cc.	2,25 cc.	++
0,30 cc.	2,70 cc.	+
0,15 cc.	2,85 cc.	±
—	3 cc.	—

okurken eşelle karşılaştırılır. Alyuvar kontrol tüpü hariç diğer bütün kontrol tüpleri erimiş, fakat teamül tüpü erimemiş ise O serum pozitif olup müsbetlik derecesi eşele göre tayin edilir. Şayet teamül tüpü de erimiş ise serum menfidir. Çerek teamül tüpü ve gerekse serum veya likor kontrol tüpü kalitatifte 2 nci kantitatifte 6 ncı erimemiş ise serum veya likor antikomplemanterdir. O halde en iyisi teamülü yapılan kimseden yeniden serum veya likor alıp teamülü tekrarlamaktır. Bütün kontrol tüpleri erimiş fakat teamül tüpü ± gösteriyorsa o şahsın durumunu şüpheli olup serolojikman bir karar verebilmek için diğer çeşit reaksiyonlarla karşılaştırmak lâzımdır. Buulardan gayri şu ihtimallerle de karşılaşabiliriz. :

<u>Tüp 1</u>	<u>Tüp 2</u>	<u>Karar</u>
++++	++ + +	antikomplemanter
+++ +	+	müsbet
+++ +	++	şüpheli
++ +	++ + +	anti
+++	++	..
+++	+	şüpheli
++	++	menfi
++	+	..
++	±	..

mamafih 2 nci tüpte erimede en nfak bir kısır olursa yukardaki şemaya uygunluk derecesine göre karar vermekten ise teamülü tekrarlamak daha müvafıktır. Yn-

karıdaki şema kalitatif teste aittir. Kantitatif teamülüne ait olan biraz değişik olup aşağıda şematik olarak gösterilmiştir.

Kompleman fiksazyonu derecesi	Tefsis	Karar ve rapor
Birinci tüpte tam fiksazyon	müsbet	müsbet (4 3 1 — —)
" " " "	"	" (4 — — — —)
" " " "	"	" (4 4 4 4 4)
" " " "	"	" (4 4 3 2 —)
Birinci tüpte kısmi fiksazyon (% 10 veya daha fazla)	"	" (1 — — — —)
" " " "	"	" (2 1 — — —)
Birinci tüpte kısmi fiksazyon (% 5 civarı)	şüpheli	şüpheli (+ — — — —)
Tüplerde tanı hemoliz	menfi	menfi (— — — — —)

V — LÂM ÜZERİNDE SERİ FRENGİ TEAMÜLÜ :

(V. D. R. L)

Diğer frengi teamüllerinin yanında sür'at ve teknik kolaylığı bakımından, bilhassa kille halinde yapılan taramalarda ayırt edici bir metod olarak cam üzerindeki frengi teamülleri de vardır. Bunların arasında binlerce kan üzerinde diğer teamüllerle mukayeseli olarak tecrübe ettiğimiz ve iyi neticeler aldığımız V. D. R. L. teamülü tavsiyeye şayandır.

Bu teamül için lüzumlu.

4) Malzeme :

1 — Seroloji pipetleri : a) tamponlu tuzlu için 5 cc. lik bir pipet. b) serum ve antijen dağıtmak için santiyem taksimatlı 1 cc. lik pipetler.

2 — 30 cc. lik cam kapaklı şişe.

3 — 1 veya 2 cc. lik cam şırınga.

4 — 23 numaralı iğneler (bu iğne 1 cc. antijen 60 danılaya tekabül eder.) Bizim iğne numaralarına göre 15 numara lu işi görür.

5 — Benmari (56 derecede serumları inaktive etmek için)

6 — Santrifüj.

7 — Rotator (dönerek çalkalayan alet)

8 — Mikroskop (yüz defa büyüten).

9 — Parafin halkaları için 5×8 eb'adında camlar.

10 — Parafin (50-52) ranı üzerine parafin halkaları yapmak için hususi bir alet (Fisher Rapid Maker) tavsiye edilmekte ise de 1.5 santim kütünde telden bir halkayı bir kap içinde critilmiş parafine sokarak ranını üzerine bir kaç saniye temas ettirerek halkalar hazırlanabilir. 5×8 eb'adındaki bir boni üzerine 12 halka yapılabileceği bildirilmekte ise de halkalar pek ufak ve sallanırken içindeki mayı dışarı

ya akabileceğinden biz bir cam üzerine ancak 8 halka sığdırıldık. Çukur cam kullanılmalıdır. Çünkü düz bir satılda karıştırmakla çukur bir satılda karıştırmak arasında büyük bir fark vardır. (halkalı camların hazırları da vardır.)

B) Materyel :

1 — Antijen Kardiyalipin, lecitin ve kullesterolün alkoldeki mahlutudur. İyice kapalı şişelerle olmak üzere karanlık bir yerde orta hareretiinde saklanır.

2 — Tamponlu tuzlu su mahlüli. Terkihi şudur :

Na 2 HPO4 + 12 2HO	0,093 gr.
Kh2 PO4	0,170 „
Na cl	10 „
Dist. su	1000 „
Formaldelid	0, 1 „
PH 6,0 olacaktır.	

3 — Serumı Hasta serumun 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 tampon tuzlu su mahlüli konur. Üzerine 1 cc. lik pipetle 0,5 cc. antijeni şişe düz bir satıh üzerinde devamlı çalkalanarak damla tuzlu su üzerine akıtılır. tuzlu suya deylirmeden pipetin kalan bakiyesi şişeye üflenir ve daha on saniye döner hareket yaparak çalkalamaya devam edilir. Bundan sonra 5 cc. lik bir pipetle 4,1 cc. tamponlu tuzlu su daha ilâve edilerek 5 cc. ye iblağ edilir. Son tuzlu su ilâve edildikten sonra şişe kapakla dip tarafından iki parmak arasında (baş ve şahadet parmakları) tutularak kapaktan dibe ve dipten kapağa gitmek üzere 10 saniye kadar çalkalanır. Bu şekilde hazırlanan antijeni aynı gün zarfında kullanılır. Bu miktar (5. cc.) 250 serumun teamülü için kâfi gelmektedir.

Antijen emülsiyonunun kullannadan ervel tecrübesi :

Antijen emülsiyonu hazırlandıktan sonra her defasında belli müsbet ve menfi serumlarla kontrol tecrübesi yapılır.

Teamülün yapılışı :

1 — 0.05 ısıtmış serumı sam üzerindeki numaralı parafin halkalarından birine konur.

2 — Her serumı bir damla antijen ilâve edilir. Antijen, 1 cc. si 60 damla damlatan 15 numaralı bir iğneye takılmış bir veya 2 cc. lik bir şırınga ile tevzi edilir.

3 — Devri hareketler yapılarak camlar düz bir satır üzerinde 4 dakika çalkalanır. El ile çalkalandığı takdirde dakikada 120 devir yapmak mümkündür. Bu teamül için dakikada 180 devir yapan Boerner tipi bir alet (Boerner Type rotator) kullanılması tavsiye edilmektedir.

Biz Entitümüzde yaptırdığımız 2 cam alabilecek 2 yuvası bulunan çerçeveleri kullanmaktayız.

4 — Teamüller çalkalanır çalkalanmaz okunmalıdır. Okuma en fazla 10-15 dakika zarfında yapılacağına göre bir defa azami 3 camdan fazla hazırlanmamalıdır. Serum adedi fazla olduğu takdirde bu teamülü bir kişi yapmalı, bir kişi çalkalamalı, bir kişi de okuyup kayıt etmelidir. Mamafih bir kişi tarafından bir yardımcı olmak şartıyla idare edilebilir.

NOT : Kuvvetli müsbet, hafif müsbet ve menfi kontrol serumları izolelanmaktadır.

Teamülün okunması ve kayıt edilmesi :

En iyisi 100 defa büyüten kuvvetsiz objektifli mikroskopla okumaktır.

- Flokon yok ise menfidir.
- Küçük Flokonlar varsa hafif müsbet.
- Orta ve büyük Flokonlar (kümmeler halinde) kuvvetli müsbettir.

NOT : Flokonların büyüklüğüne göre + + + +, + + +, + +, +, diyecek okunabilir. Fakat yukarıdaki şekilde yani kuvvetli müsbet, hafif müsbet ve menfi olarak okunması tavsiye edilir.

Bu usül ile serumların titrasyonu :

Bu usül ile müsbet çıkan bütün serumların titresine hakılır.

Teamül : 1 — Antijen yukarıda tarif ettiğimiz şekilde hazırlanır.

2 — Antijen 1 cc. si 60 damla ve serum fizyolojik 45 damla akıtacak çapta bir iğne.

3 — Muayene olunacak her serum tuzlu su ile 1/20 sulandırılır. (0.2 cc. serum + 3,8 tuzlu su.

4 — Her serum için altı halka kullanılır. Şöyleki :

Halka No. 6—	1/20 dilüsyondan	0,02 cc.
.. .. 5—	1/20 ..	0,02 cc.
.. .. 4—	1/20 ..	0,05 cc.
.. .. 3—	sulandırılmış serumdan	0,01 cc.
.. .. 2—	0,02 cc.
.. .. 1—	0,02 cc.

5 — Cam şırıngaya takılmış ve ayarlanmış bir iğne ile binde 9 serum fizyolojikden aşağıdaki şekilde ilâve edilir :

Halka No. 1—	1 damla
„ „ 2—	1 „
„ „ 3—	2 „
„ „ 4—	— „
„ „ 5—	1 „
„ „ 6—	1 „

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

Halka No. 1—	1 damla
„ „ 2—	1 „
„ „ 3—	2 „
„ „ 4—	1 „
„ „ 5—	1 „
„ „ 6—	2 „

7 — Camlar içindeki mayi dönecek şekilde düz bir satır üzerinde 4 dakika çalkalamır, veya Boerner aletle dakikada 180 defa çalkalamak üzere sallamır.

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

Halka No.	Tekabül ettikleri 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 çıkarmak arzu ediliyorsa 3 halka daha ilâve edilir ve teamül şu şekilde olur :

Halka	Serum miktarı	Tuzlu su	Antijen	Dilüsyon
1— (sulandırılmış serum)	0,02	3	1	1/2
2— „ „	0,01	2	1	1/5
3— „ „	0,01	2	1	1/10
4— 1/2 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 dilüsyon	0,05	—	1	1/160
8— „ „	0,02	1	1	1/320
9— „ „	0,02	1	2	1/640

VARŞOVA'DA BCG. İLE AŞILI ÇOCUKLAR ARASINDA TÜBERKÜLOZ MORİBİDİTESİ

Halina Zapasnick-Kobierska ve Maria Stopnicka (Varşova) Rev. de Ia Tub. 2905-19-569

Tercüme eden : Dr. Aral GÜRSEL

1950 yılında Varşova şehri Merkez Verem Savaş Dispanserinin BCG. aşı istasyonunun yanında, aşıli çocukların takibi için ayrıca bir dispanser organize edilmiştir. Bu dispansere, aşı tatbikinden sonra komplikasyonlar yapan ve tüberküloz şüphesi gösteren çocuklar gönderiliyordu.

Dispanserlerin diğer vazifeleri arasında, bilhassa, tüberküloz aşıli çocukların kaydı, hastalık sebeplerinin tesbiti ve bu hastalığın evolüsyonunun takibidir.

Bu dispanserde müşahedelerinizi yaparken, BCG. ile aşıli çocuklar arasındaki yanlış tüberküloz teşhislerinin fazlalığından hayrete düştük. Bu pek fazla teşhis yanlışlıkları, bir taraftan aşıli çocukların menfaati, diğer taraftan BCG. aşılama serivesilerinin ve işinin menfaati için ele alınmalı ve bu hususta bütün lâzım gelenler yapılmalıdır. İşte budur ki bizim de çalışmamızın esasını teşkil edecektir.

Müşahedelerimiz 1950 yılının Eylülünden 1953 yılının 1 Haziranına kadar olan zamanı ihtiva etmektedir. Bu müşahede 2 - 15 yaş arası BCG. ile aşıli 205 çocuğu ihtiva etmektedir. Aşı tatbiki intradermik yol ile ve iki tüberkülin testinden sonra yapılmıştır. (Moro yakı testi ve 10 ünite intradermoreaksyon).

Dispansere gelen veya müracaat ettirilen her vak'anın muayenesi aşağıdaki esaslar dahilinde yapılmıştır :

1 — Aşıl aşı tarihi, post vaccinal allerji tarihi ile hastalığın başlangıcı tarihi arasında geçen zaman ve bulaştırıcı bir kimse ile temas ve kontaklar hakkında esaslı sorular.

2 — Klinik bir muayene.

3 — Tamamlayıcı muayeneler : Tüberkülin testleri, rediolojik muayeneler, Sedi-mentasyon, Balgam veya mide sularında tüberküloz basili araştırmaları, kan formülü, idrar ve gaita muayeneleri.

4 — Speliyalize muayeneler : Kulak burun boğaz, Rhumatolojik muayeneler, göz muayeneleri, cilt muayeneleri, cerrahi muayeneler.

5 — Hastalığın klinik evolüsyonunun müşahedesini.

Bu sonuncu muayene 6 ay ile 2,5 sene arasında oynamıştır. Teşhis hiç bir zaman tek bir muayene ile konulmamıştır. Bulaşık muhitlerde yaşayan çocuklar sistematik olarak her 2-3 ayda bir muayeneden geçirilmişlerdir. Muayeneye gelmeyi ihmal edenlere vazifeleri mektupla hatırlatıldığı gibi. icabında evlerine kadar gidilerek muayeneleri orada yapıyordu.

Aşlanmış kimselerde BCG. aşısının ademi muvaffakiyeti, ancak post vaccinal allerjinin teessüsünden sonra hastalandığı takdirde kabul edilebilir. Bu da ancak massiv ve mükerrer bulaşmaya maruz kalındığı takdirde vukua gelebilir. Ancak bu gibi vakalarda aşımın vermiş olduğu spesifik muafiyet kâfi gelmiyebilir. Hertzberg'in de göstermiş olduğu gibi, BCG. ile aşıli bir kimsenin hastalığı alabilmesi aşından sonra geçen zamana bağlıdır. Wissler'e göre ise aşıli kimselerin post vaccinal allerjiden sonra hastalığı alabilmesi iki ihtimale bağlı olabilir :

1 — Kontaminasyonu hissedilebilir hiç bir arazla kendini göstermeyip ancak tüberkülin reaksiyonunun şiddetlenmesiyle meydana gelir,

2 — Veyahutta bu reaksiyonun hastalık haline inkilabile kendini gösterebilir.

Skandinavyalı müellifler bizlere, BCG. ile aşıli çocuklarda gravuli ve menenjit tüberkülozun pratik olarak kaybolduğunu göstermişlerdir. Müelliflerin birçoklarına göre, devamlı post vaccinal allerjili kimselerde, tüberküloz sürenfeksyon lezyonları tahdit edilmiş olup selim olarak seyretmektedir. Demek oluyor ki bu gibi vaziyetlerde bile BCG. aşısının tesirleri kendini göstermektedir.

POST-VACCINAL TÜBERKÜLOZ VAKALARI

Tüberküloz şüpheli lezyonlarla dispansere gelen 205 çocuktan ancak 22 tanesinde (% 11) tüberküloz lezyonu müşahede edilmiştir. Geri kalan 183 çocukta tüberkülozu teyyid edecek hic birşey görülmemiştir. 1 numaralı tablomuz aşıli çocuklarda görülen tüberkülozun kilinik şekillerini göstermektedir :

Lezyonun şekli	Vak'a adedi
Trakeo-bronşik adenopati	15
a) Pümoner değişiklik göstermeyen	10
b) Adenopati + Atelektazi	4
c) Adenopati + tahdit edilmiş mikronodüler disseminasyon	1
Epanşmanlı plörezi	2
Üveit tüberküloz	1
Kalsifikasyonlu ganglion	4
Yekûn	22

Bu çocuklardan 4 dünde erytema nodosum, birinde bir taraftan bir trakeo-bronşik adenit tüberküloz ve bir periferik ganglion tüberkülozu vardı.

Bu 22 çocuktan 4 dündeki tüberküloz kendini hiç bir işaretle göstermemiştir. Vakalar, hiler kalsifikasyon gösteren radiolojik muayenelerle tesbit olunmuştur. Geri kalan vakalarda ise evoliisyon selim olup şifa ile neticelenmiştir. Hiç bir vakada jeneralizasyon görülmemiştir.

Çocuklardan 10 tanesi sanatoriuumlarda, 5 tanesi provantoriumda, diğerleri de dispanserde tedavi edilmişlerdir.

Başlamak için takip ettiğimiz vakaların en ağırını ve bruyyan arazlarla başlıyanını takdim edelim :

Vak'a 1 — Z. K. 5 yaşında bir kız çocuğudur. Mart 1949 da intradermik yol ile aşılanmış ve post vaccinal allerjisi kontrol edilmemiştir. 1951 yazında tüberkülozla temas geliyor. 28 Ağustos'da birkaç gün devam eden febril safha. 23 Eylülde yeniden 3 gün devam eden 40^c ateş, muannit öksürük ve kanlı birkaç kusma geliyor.

30 Ekimde konsültasyonu için dispansere müracaat ediliyor. Sedimantasyon 32/70, balgamda B. K. görülüyor. Radiografide : Solda 4 üncü ve 6 ncı kostalar arasından periferik doğru ve kalbin sol kenarı ile hilüse dayanan orta kesafette homojen bir gölge. Sol hemidiafragm daha az hareketli. Hiler ganglionların cesameti büyümüştür.

Bu manzara, bronşlara fistülüze olan bir gangliondan mütevellit sol alt lób atelektazisi teşhisi koymaya müsaade etmiştir.

4 ay Sanatoriuumda kaldıktan sonra yapılan kontrol ise 3,200 Kgr. alması ile umumi vaziyetinin iyi olduğu görülmüştür. Sedimantasyon 6/14 de düşmüştür. Radiografide : kalbin sol kenarındaki pülmoner paransimde hafif bir açılma. Daha sonraları yapılan muayeneler ise anormal imajlarını tamamen kaybolduğunu göstermiştir.

Tüberküloz olarak teşhis konulan her vak'ada Ustvedt'in klasifikasyonuna göre kontaminasyon menba aranmıştır. 9 vakanın bulastırıcıları bulunmuştur. Bunlardan 6 tanesi daimi temas, 3 tanesi de menba ile geçici temasta bulunmuşlardır.

Bunlardan 4 çocuk (ki 3 tanesi daimi temasta) preallerjik safhada aşılanmışlardır. Bunlarda tüberküloz tezahürleri aşı tatbikinden 2-4 hafta sonra başlamıştır.

a) K. M. 6 yaşında erkek çocuğudur. İntai kaynağı bulunamamıştır. BCG. aşısı 22 Şubat 1951 de tatbik edilmiştir. 10 Martta ateş yükselmesi ve 21 Martta erytema nodosum görülmüştür. 4 Nisanda radiografisi yapılarak sol hilüste adenopati görülmüştür.

b) T. E. 5 yaşında kız çocuğudur. Tüberküloz olan babası ile birlikte yaşamaktadır. 21 Nisan 1951 de BCG. aşısı tatbik edilmiş ve 14 Mayıs'ta erytema nodosum göstermiştir. 25 Mayıs'ta yapılan radiografide sağ hilüste adenopati görülmüştür.

c) S. C. 6 yaşında erkek çocuğu. Tüberkülozlu ablası ile daimi temastadır. 21 Aralık 1949 da BCG. aşısı olmuş ve 14 Ocak 1950 de erytoma nodosum göstermiştir. 10 Şubat'ta yapılan radiografide sol hylüste adenopati görülmüştür.

d) R. K. 5 yaşında bir kız çocuğudur. Tüberküloz olan babası ile beraber yaşamaktadır. 3 Mart 1951 de BCG. ile aşılanmış. 17 Mart'ta 15 gün devam eden bir ateş başlamış. 19 Nisan'da yapılan radyografide sol hylüste adenopati ve atelektazi görülmüştür.

2 çocuktada, ki bunlardan bir tanesi bir erkek çocuktur, 2 yaşındadır ve tüberkülozlu olan annesi ile daimi temas halindedir. Diğeride 6 yaşında bir kız çocuğu olup, bunun bulaşma kaynağı bulunamamıştır, aşı tatbikinden 3 ay sonra birinde bir trakeo-bronşik tüberküloz, diğerinde de epanşınanlı bir plörezi tesbit olunmuştur. Bunlarda kontaminasyon. aşı tatbikinden pek az bir zaman sonra, yani post vaccinal allerji teessüsünden evvel husule geldiği kabul edilebilir. Bu çocukların her ikisinde de hastalığın başlangıç tarihi tesbit edilemediğinden preallerjik safhada bir aşılama hadisesi de bertaraf edilemez.

Üveyit tüberküloza yakalanmış 8 yaşında bir kız çocuğunda da soruşturmalar neticesi çocuğun hasta bulunduğu bir zamanda aşılandığı neticesine varılmıştır. Yalnız aşı tatbikinin yanlışlıkla müsbet olan çocukta mı yoksa gayet hafif reaksiyonlu bir vakada mı yapıldığı tesbit olunamamıştır.

Bu on dört vak'ada da ki dört taesinde bulaş kaynağı mevcuttur. Hastalık sebepleri aydınlatılamamıştır, zira aşı tatbikile morbid processusun keşfi arasında 2-4 sene gibi uzun bir zaman geçmiş bulunuyordu. Kontaminasyonları bazı çocuklarda post vaccinal virajın husule gelmediği veyahutta bu viraj kaybolacağı zamana tesadüf ettiği düşünülebilir.

Vakalarımızdan bir tanesi daha da geniş tafsilâta şayandır :

K. K. aşı kaidelerine uygun olarak 21 aylık iken BCG. ile aşılanmıştır ve ülserokazeöz pülmoner tüberkülozlu olan babasından altı ay ayrı olarak bulundurulmuştur. Bu separasyon post vaccinal allerjinin husulüne kadar devam etmiş ve ondan sonra da sanatoriumda yatan babası ile ancak zaman zaman temas etmiştir. Yalnız hasta olan baba hayatının son günlerini evinde ve çocukla daimi temasta olarak geçirmiştir. Çocuğun aşılanmasından 1,5 sene sonra yani babası öldükten sonra trakeo-bronşik ganglionlarda gayet selim seyreden bir tüberküloz müşahede edilmiştir.

İşte efikas bir BCG. aşısından sonra gördüğümüz yegâne tüberküloz vakası budur. Yukarıda sebeplerini gösterdiğimiz diğer tüberküloz vakaları aşının inefikas olduğunu isbat edecek en ufak bir şüphe göstermemektedir. Şunu da kaydetmek lâzımdır ki aşılu çocuklardaki ve post-vaccinal allerjinin teessüsünden evvel ve preallerjik safhada aşılanan çocuklardaki tüberküloz evölüsyonu hiç aşılanmamış çocuklardaki primer tüberküloz evölüsyonundan daha ciddi değildir. Bu müşahedemiz diğer müelliflerin müşahedelerini de tamamen teyid etmektedir.

YANLIŞ OLARAK TÜBERKÜLOZ TEŞHİSİ KONULAN VAKALAR

Müşahedelerimiz 183 vakaya aittir. Bunlardan 181 ri (ki 30 çocukta enfektan bir temas da vardır) nde tüberküloz prosesleri teşhis edilmiş veyahutta aktif veya regresif bir tüberkülozdan şüphelenilmiştir. İki vakada da extrapulmoner tüberküloz düşünülmüştür. 2 No. lu tablo çocukların dispansere gönderildikleri teşhisi göstermektedir:

Tablo : 2

Teşhis	Vak'a adedi
Trakeo-bronşik ganglion tüberkülozu	88
a) Pülmoner değişiklik göstermeyen	44
b) Adenopati + Atektazi veya infiltrat	44
Primer kompleks	28
Milier tüberküloz	1
Kâhil tip tüberküloz	1
Epanşmanlı plörezi	1
Kalsifiye ganglion	62
Cilt tüberkülozu	1
Conjunctivite phlyctenulaire	1
Yekûn	183

Yukarıki teşhislerle gelen hastalara dispanserimizde gerek anamnez, gerekse klinik ve radiolojik muayeneler ve birçok vakalarda da muhtelif şube mütehassıslarının konsültasyonu ile 3 No. lu tabloda gösterilen teşhisler konulmuştur.

Tablo : 3

Teşhis	Vak'a adedi
Hiç bir anomali görülmeyen	47
Boğmaca neticesi vaziyetler	21
Romatizmal afetler	10
Pürülan maksiler sinüsit	13
Amygdalito	28
İdrar yolları taşları	1
Tüberküline karşı hassaslaşma	1
Mevsim konjonktiviti	1
Konjenital malformasyonlar	2
Pülmoner konjestyon	31
Bronş genişlemesi ve skleroz	10
Bronş katarhi	18
Yekûn	183

Bu iki tablonun mukayesesi teşhis hatalarının farklarını göstermektedir. Görüldüğü gibi bir çok vakalarda hiç bir anomali tesbit edilememiştir. Çocuklar dispansere anorexie ve ağırlıklarında bir değişiklik göstermedikleri için gönderilmekte idi. Bunlarla birlikte tüberkülin müsbet olmaları (birçoklarının BCG. ile aşılandıklarını da bile unutulmuştur) ve bilhassa radiolojik muayenelerde filer kalsifikasyon göstermeleri yanlış tüberküloz teşhisi konulmasına sebep olmuştur. Çocukların büyük bir kısmını uzun devam eden rino-farinks afetleri teşkil ediyordu. İlgili mütehassıslarla yapılan konsültasyonlar ve muayeneler 13 çocukta süpüre maksiler sinüsit teşhisini koymaya yardım etmiştir. Bu teşhisler radioloji ve ponksiyonla da teyid edilmiştir. Çocukların 28 zinde sous palatin retrofarinjal amgdallerin hipertrofisi ile müterafik amygdalite vardır.

Dispansere gönderilen çocukların en büyük kısmında klinik veya radiolojik pülmoner anomaliler gösteren çocuklar teşkil ediyordu. Meselâ 31 vakada yeni veya henüz evölüsyon halinde bulunan atipik pülmoner afetlerle birkaç vakada pleural reaksiyon gösterenlerdir. Çocukların 10 unda ise bronş dilatasyonu ile pülmoner skleroz mevzu bahis idi. Vakaların 21 radiolojik imaj bir boğmaca veya taze bir kızamık imajı idi. Oldukça mühim olan bir kısmında ise (10) esas hastalık romatizmal bir afeksiyondur. Bunlar sedimentasyonlarının hızı, tüberkülin müsbet oluşları (postvaccinal) ve diğer radiolojik anomalilerinden dolayı tüberkülozlu olarak bildirilmişlerdir. İki vakada da konjenital malformasyonlar tüberküloz zanmedilmiştir. Bunlardan birisinde Azygos bir lob, diğerinde de iki kostanın bir araya kaynaması idi. Fliktenüler konjunktivit diye dispansere gönderilen çocukta ise göz mütehassısı bir mevsim konjunktiviti bulmuştur.

Cilt tüberkülozu diye gösterilen vak'a da 10 yaşında bir erkek çocuğu olup, postvaccinal allerjiyi kontrol için Mantoux testinden sonra bir tüberkülin hyperasansibilite-sinden ileri gelen geniş bir cilt erüpsyonudur. Yapılan araştırmalar çocuğun allerjik bir aileye mensup olduğunu meydana çıkarmıştır.

TEŞHİS YANLIŞLIKLARININ ANALIZI

BCG. ile aşılı çocuklarda yanlış tüberküloz teşhisi koymaya bir çok haller sebep olabilir. Bunların en mühimleri aşağıya çıkarılmıştır :

- 1 — Tüberkülin testinin iyi okunup kıymetlendirilememesi.
- 2 — Radiolojik pülmoner imajların yanlış tefsiri.
- 3 — Çocuğun BCG. ile aşılanıp aşılanmadığını sorulmaya unutulması.

1 — TÜBERKÜLIN DENEYİ : Geniş mikyasta BCG. aşısı tatbikine başlanıldıktan sonra tüberkülin reaksiyonunun kıymeti de değişmiştir. Bu reaksiyon bugün tüberküloz teşhisi için artık kullanılmamaktadır, çünkü çocuklardaki müsbet tüberkülin reaksiyonu post-vaccinal virajı göstermektedir. Bir çok hekimlerce kıymeti küçümşenen bu hadisede böylelikle iki çeşit hataya sebep olmaktadır :

1 — BCG. ile aşılanıp aşılanmadığı hakkında malûmat almayı ihmal ederek, post-vaccinal allerjiiyi bir tüberküloz işareti olarak kabul etmektedir.

2 — Aşılı çocukların tüberkülin reaksiyonları kontrol edilmemektedir.

Bu hadise bilhassa aşılı bir kimseye tüberküloz teşhisi konulduğu zaman tamamen haksız vaziyettedir. Bize tüberküloz teşhisi ile gönderilen bu 183 çocuktan biz ancak 14 dünde menfi bir tüberkülin reaksiyonu bulduk.

Post-vaccinal tüberkülin reaksiyonlarının iyi interpretasyonu da çok mühimdir. Bu gün için BCG. allerjisi ile hakiki bir enfeksiyon allerjisini ayırd edecek kat'i bir metoda maalesef henüz malik değiliz. Aşılı bir kimsedeki tüberkülin reaksiyonunun karakterini iyice tayin edebilmek için post-vaccinal reaksiyonlarının muntazaman kontrolü esastır. Bu kontroller aşı tarihinden uzaklaştıkça tüberkülin reaksiyonunun da yavaş yavaş azaldığını göstermektedir.

Aşı tarihinden birkaç sene sonra bu reaksiyonun birden bire şiddetlenmesi B. K. bir sürenfeksiyona delil olabilir (Herzberg). Bu gibi vakaları biz enfektan temasta kalan çocuklarda aşidan 3 - 4 sene sonra müşahede ettik. Tüberkülin reaksiyonunun birden bire şiddetlenmesi asympotomatik bir sürenfeksiyon işareti idi. Mamafih aşılamayı müteakip husule gelecek oldukça kuvvetli bir tüberkülin reaksiyonu ile tüberküloz teşhisi koymaya hiç kimsenin hakkı yoktur. Diğer müelliflerin müşahedelerini teyid eden müşahedelerimize göre aşidan sonra tüberkülin reaksiyonları oldukça kuvvetli olur ve bu bilhassa adenitli vakalarda son derece şiddetli olabilir.

Paris Pilot BCG. istasyonunda Mme Huet mektep çağında iki grup çocuğu aralık mukayeseli bir etüd yapmıştır. Bunlardan bir grubu (408 çocuk) kontamine olup diğer grubu da (398 çocuk) BCG. ile aşılr idi. Bunların % 65 şimde aynı şiddette reaksiyonlara tesadüf etmiştir. Ancak 25 mm den fazla olan reaksiyonlara bilhassa kontamine gruba ait çocuklarda daha fazla tesadüf edilmiştir.

İyi bir teknik ve korekt bir tüberkülin reaksiyonu okuması ile ve bilhassa sistematik post-vaccinal virajların takibi valabl neticeler çıkarmayı temin eder.

RADIOLOJİK PÜLMONER İMAJLAR : Teşhis hatalarını en büyük bir kısmı radiolojik imajların okunamamasından ileri gelmektedir. Radiolojik imaj tayininde iyi bir dikkat ve kritik esası, insanı bir sürü teşhis hatalarından kurtarabilir (Popowski). Bu hataların da en büyük kısmını gene kötü bir teknikle normal çocuklardaki hilus imajının iyice bilinmemesinden ileri gelmektedir. Le Melletier ve Cassar'a göre, mediastin, hilusler ve pulmoner paranzim hakkında iyi bir fikir ancak aspirasyon zamanındaki antero-posterior radiografi imajları verebilir. Zawadowski'ye göre de bilhassa süt çocuklarının pulmoner radioskopileridir ki imajların tayininde en iyi netice verebilir. Zira höylece bunlardaki respirasyon tebeddülâtının bütün safhaları takip oluabilir.

Wissler'e göre arterlerin şekil ve takip ettikleri yollara göre hilus imajlarını ne gibi yanlışlıklara yol açtığını bilhassa tomografilere başlanıldığından beri iyice kanaat

getirilmiştir. Demek oluyor ki bugün için hilus imajlarının okunmasında eskisine nazaran çok daha sirkonspekt olmalıdır.

Müsbet bir tüberkülin reaksiyonu ve sedimentasyon hızının artması ile müterafik genişlemiş bir hilus bizim vakalarımızda olduğu gibi yanlış tüberküloz teşhislerine sevk etmekte olduğundan hiç bir zaman iyi bir kriter sayılamaz. Bıhassa çocuklarda boğmaca hastalığı esnasında ve boğmacadan sonra, kızamık ve gripten sonra hatta romatizmal afetlerden sonra ve en nihayet pürülan bir sinüsitten sonra akciğerlerde bronko-vasküler gölgelerin artışı görülür.

Bir çok müelliflere göre (Kleinschmidt, Ustvedt, Walgreen) yalnız radiolojik muayene ile tüberküloz etiolojisi hakkında hiç bir zaman karar verilemez. Aynı şekildeki radiolojik imajlar muhtelif pülmoner afeksiyonlarda görülebilir. Demek oluyor ki pülmoner tüberkülozun teşhisi yalnız radiolojik imaja dayanmamalıdır.

Tüberkülozla tüberküloz menşeli olmayan iltihabi prosesüslerin takibi için seri halindeki radiografiler çok daha faydalı ve lüzumludur.

Wallgren ve Vegelin's'e göre 3-4 ay hiç bir değişiklik göstermiyen lezyonlar primer tüberküloz için karakteristiklerdir. Banal ve atipik olan iltihabi lezyonlar ise bu zaman zarfında silinmektedirler. Bu silinme en geç 3 üncü ayda husule gelmektedir.

Süt çocuklarında Loeffler infiltratları (R. Mande), bronş dilatasyonları, pülmoner skleroz ve thymus hipertrofisi de ayrı ayrı birer yanlış teşhis menbağıdır.

Muayene etmiş olduğumuz çocuklar arasında, radioloji imajlarının yanlış intepretasyonu ile konulan yanlış teşhislerin bir çoğunu Rhino-pharynx enfeksiyonları ile bronş anomalileri ve pülmoner inflamasyonlar teşkil ediyordu. Radiolojik imaj kıymetlendirilmesinde en büyük hatayı damar kuplarının hiler kalsifikasyon olarak alınmasıdır.

Bu yanlış tüberküloz teşhislerinden en başlıcası ve mühimi de okumaları yaparken husule gelen emosyon faktörüdür. Birçok hekimler, bugün bile BCG. tatbikatını risklerle dolu bir tecrübe olarak kabul ettiklerinden, aşıli çocukta husule gelen her hastalığı doğrudan doğruya ve hiç bir tekkike lüzum görmeksizin aşırı atfetmektedirler. Aşıdan sonra, haksız olarak komplikasyon korkuları hekimi kararında yanıltmaktadır.

Müşahedelerimiz arasında, idrar yollarında bir taş bulunan çocuktaki pülmoner teşhis de buna frapant bir misaldir, zira sağ üreterde taş teşhisimiz cerrahi müdahale ile teyid olunmuştur.

Hepimiz biliyoruz ki tüberküloz teşhisinin asıl konfirmasyonu B. K. nin bulunması ile teyid olunur. İşte bunun içindir ki basil de her şüpheli vakada aranmalıdır. Ustvedt'e göre Koch basilini aranıksızım bir tek radiolojik muayene ile konulan tüberküloz teşhisi, o hekimin ancak korkunç kelimesile tavsif edilebilecek bir hafifliğinden başka bir şey değildir.

Yukarılarda söylediklerimizi daha iyi izah edebilmek için vakalarımızdan bir kaçını aşağıya alıyoruz :

J. B. 8 yaşında erkek çocuğu. 1947 yılının 12 Kasımında BCG. ile aşılanmış. Post-vaccinal allerjisi kontrol edilmemiştir. Eylül 1952 de sağ parahiler nahiyede infiltrat teşhisile dispanserimize sevk ediliyor. Çocuk tesbit olunamıyan bir tüberkülozlu ile temasa gelmiş. Moro yakı testi müsbet. Sedimentasyon B 10. 29 Eylülde yapılan pülmoner radiografide 8 inci ve 9 uncu paravertebral segmentlerin kaynaması ile konjenital bir anomali tesbit olundu.

Bu vak'a antero-posterior vaziyette yapılan bir tek radiografi ile konulan teşhislerde en büyük hatalara yol açtığını açık olarak göstermektedir.

E. H. 12 yaşında kız çocuğu. 1949 da BCG. ile aşılanmış ve post-vaccinal allerjisi kontrol edilmemiştir. Aşı tarihinden 3 sene sonra 11 Ekim 1952 de hastalanıyor. Araz yüksek ateş ve öksürük. Penicillin ve sulfatiazol tabikinden 3 gün sonra ateş birden bire düşüyor. 10 ünite intradermo tüberkülin reaksiyonu müsbet. Intradermo reaksiyonun müsbet oluşu ve 23 Ekimde yapılan radiografisine müsteniden sol taraf atelektazisi ve tüberküloz adenopati teşhisi konuyor ve streptomycin tedavisine başlanıyor. Çocuğun BCG. aşısı ile aşılanmış olduğu ancak dispanserimize geldiğinde tesbit olunuyor.

3 hafta sonra 13 Kasım da yapılan bir radiografi ile sol paransimdeki gölgenin kaybolduğu ve her hangi bir ganglion hipertrofisi bulunmadığı tesbit olunuyor. Yalnız sol bronko-vasküler arborizasyonda bir flu tesbit olunuyor. 4 hafta sonra yapılan yeni bir kontrolde anomaliin tamamen kaybolduğu müşahede olunuyor. Bu vaziyete göre, yani hastalığın akut öksürükle başlaması ateşin penicillin ve sulfatiazol tabikinden sonra düşmesi ve pülmoner paransimdeki gölgenin çarçabuk zail olması bir konjestyon pülmoner teşhisini icabettirmektedir. Burada tüberkülinin müsbet reaksiyonu ile bir tek radiografiye istinad ederek yanlış bir pülmoner tüberküloz teşhisi konmuştur.

D. S. 9 yaşında kız çocuğu. 26 Nisan 1950 de Intradermik yolu ile BCG. aşısı olmuş. 22 Haziran 1950 de post-vaccinal Moro yakı testi müsbet. Çocuğun muhinde tüberküloz temasına imkân görülmemiştir. Bir kaç ağır anjin geçiriyor. 1953 de pürülan maksiler sinüsite yakalamıyor ve ponksyonla tedavi ediliyor. Mart 1953 de ateşi 39 za yükseliyor. Bir hafta sonra bir tek thoraks radioskopisi ve sedimentasyon hızının 45/62 oluşu ile sağ pleural nahiyede spesifik epaşımanlı infiltrasyon teşhisi konmuştur. Strep-tomycin tedavisine başlanılmıştır. 18 Martta BCG. dispanserinde yapılan muayene ise çocukta amygdal hipertrofisi ile sağ amygdalda pürülan bir füze göstermiştir. Sol pülmoner nahiyede tipik prömomi işaretleri görülüyordu. 19 Mart'ta yapılan grafide sağ tarafta pleura kalınlaşması ile az bir mayi görülmüştür. Sağ alt lobda paransim kondansasyonu vardı. Ganglion hipertrofisi yoktu.

Penisilinle tedavi edildi ve 15 gün sonra yapılan kontrol pülmoner lezyonların kaybolduğunu ve ateşin düştüğünü göstermiştir. 24 Nisan'da yapılan radiolojik kontrol ise bütün lezyonların kaybolduğunu göstermiştir.

Bu karakteristik lokalizasyonlu, pülmoner fuayeli bir pürülan sinüsit maksiler vakası idi.

A. A. doğduğunda BCG. ile aşılanmış. 5 aylık iken Moro yakı testi müsbet. Radioskopi ile sağ paratrakeal nahiyede beyzi bir gölge görülüyor. Sedimentasyon 2/5 min. Bulaştırıcı bir kaynak bulunamamasına, çocuğun umumi vaziyetinin iyi oluşuna, ağırlık ve hareketinin normal oluşuna rağmen juxta trakeal ganglionlarda tüberküloz teşhisi konarak evvelâ streptomycin ve PAS sonra da Rimifon ile tedaviye başlanmıştır. 3 ay süren tedaviden, çocuğun umumi vaziyeti çok iyi olmakla beraber, gölgede her hangi bir edğişiklik görülmemiştir. Buda çocuk 8 aylık olunca dispanserimize gönderilmesine bir sebep olmuştur. Yapılan radioskopi ve AP ve profil radiografilerle sağ yuxta trakeal nahiyede iyice tahdit edilmiş ve ön mediastine doğru meyilli üçgen şeklinde bir gölge tesbit olunmuştur. Bu tipik bir tymus hypertrofisi idi.

Bu vakada bize, yalnız radiolojik imajla ve klinik evolüsyon nazarı dikkate alınmaksızın tüberküloz teşhisi konulamıyacağını göstermektedir.

Müşahedelerimizin bize göstermiş olduğu gibi, yanlış olarak tüberküloz teşhisi konulan çocukların tedavileri umumiyetle çok uzun bir zaman istemektedir. Bu bilhassa romatizmal bir hastalığı veyahutta rino-faringite yakalanmış çocuklarda ki, bu sonuncu hastalık bilhassa bizim iklimimizde sık sık rastlanmaktadır, uzun sürdüğünden tedaviyi doğru bir yola sevk edebilmek için mutlaka doğru bir teşhise lüzum vardır.

Yanlış bir tüberküloz teşhisi her şeyden evvel çocuk için çok can sıkıcıdır. Böyle bir teşhisle çocuk arkadaşlarından uzaklaştırılmış olacağı gibi, dikkat de esas hastalıktan uzaklaştırılmış olduğundan tedavisi gecikecektir.

Yanlış tüberküloz teşhisleri sosyal bakımdan da mahzurludur, zira bizim müşahedelerimizde olduğu gibi, çocuklardan 6 sı streptomycin tedavisine tâbi tutulmuş, 3 çü üç aydan fazla sanatoriumda kalmış 14 düde provantoriuma gönderilmiştir. Buda kıymetli olan ilâçtan bir hırsızlık olduğu gibi gerek sanatorium ve gerekse provantoriumda yataklar uzun zaman fuzuli yere işgal ettirilmiştir.

Bu yanlış tüberküloz teşhisinin sosyal mahzurunun ehemmiyeti BCG. ile aşıli çocuklarda bir kat daha fazladır. Zira aşıli çocuklarda yersiz tüberküloz teşhisi hekimlerle halk kitlesi arasında bir panik yarattığı gibi BCG. aleyhtarlarına da bir propaganda yemi olarak kullanılmaktadır.

Müşahedelerimize istinad ederek diyebiliriz ki BCG. ile aşıli çocuklarda derin ve tam analizlerle bütün diğer hastalık ve sebepleri elimine edilmedikçe tüberküloz teşhisi konulamaz.

Her vak'ada her şeyden evvel :

- 1 — BCG aşısının yapıp yapılmadığına kanaat getirilmeli.
- 2 — Bir tüberkülin testi yapılmalı.
- 3 — Çocuk iyice muayene edilmeli ve lüzum görülürse spesyalize muayeneler yaptırılmalı.

4 --- Teşhis bir tek radiolojik klişeye istinad ettirilmemeli.

5 — Şüpheli hallerde, teşhisi ancak uzun müşahedelerden sonra koymalıdır.

1939 yılında Zeyland'ın Gdynia'da toplanan VII inci Milli antitüberküloz kongresinde söylediği sözleri hatırlatmak yerinde olur.

“Bir akciğer afeksiyonunun teşhisi bir veya birkaç muayene usulüne inhisar edilerek konulmamalıdır. Her vakada ayrı ayrı bütün metodlar kullanılmalıdır. Ancak derinleştirilmiş bir metodla bir oçk vakalardaki yanlışlıklardan kaçınılmış olur. Bütün metodlar kullanılarak aydınlatılamamış olan pek az vakalarda dikkatli ve uzun klinik müşahedelere ehemmiyet verilmelidir.”

Zeyland'ın bu görüşü bilhassa bugün, ki, BCG. aşı tatbikatı genişlemiş ve aşıli kimselerdeki teşhis güçlükleri fazlalaşmıştır, kıymetini daha da artırmıştır.

H Ü L Ä S A

BCG. ile aşıli çocuklardaki tüberküloz vakaları, yanlış teşhislerin bildirdiklerinden çok daha azdır.

BCG. ile aşıli çocukta pek muhtelif hastalıklar görülebilir. Bundan dolayı tüberküloz teşhisi koymazdan evvel bütün diğer hastalıklar elimine edilmelidir.

BCG. ile aşıli bir çocukta tüberküloz teşhisi teyid edildiği zamanlarda da sebebi mutlak bulunmalıdır. Bu ya enfektant bir temas veyahutta post-vaccinal allerji noksanlığı olabilir. Bunun için aşı tarihi ile hastalık başlangıcı arasındaki zaman tesbit edilmelidir.

BİBLİYOGRAFİ

- 1 — HERTZBERG (Q) : Acta Tub. Scand. 1949 - 3,4.
- 2 — KLEINSCHMİDT (H) : Zeitschr. f. Tub. 1951 - 3,5.
- 3 — Costic - YOKSİÇ (S) : Arch. Fr. de Ped. 1951 - 3.
- 4 — ZAPASNIK-KOBIERSKA (H) et STOPNIČKA (W) : Pediaatria Polska-1951-8.
- 5 — MANDE (R) et Huet (A) : Vaccination par le BCG. Paris 1952.
- 6 — Le Melletier (J) et Ctssar (H) : Sem Hop. Paris 1951 - 8.
- 7 — POPOWSKY (S) : Pediaatria Polska 1927 - 3.
- 8 — USTVEDT (H. J.) The conference on the European BCG. Programme Kopenhague 1949, P. 243.
- 9 — Wallgren (A) : Zeitschr. f. Tub. 1851 - 5,6.

TÜBERKÜLOZ TEDAVİSİNİN HALİ HAZİR DURUMU

Doç. Dr. Ragıp ÜNER

Tüberküloz tedavisi bahsinde memleketler ve müellifler arasındaki ayrılıklar o kadar fazladır ki pratisyen hekim burada hangi yolu seçeceğini ve hakikatın nerede olduğunu bilmemektedir. Bu sahadaki karışıklığın ne derecede olduğunu göstermek için Stokholm'lu Profesör Crafford'ın 29 Eylül 1951 tarihinde Madrid'de toplanan kongrede tehliğ ettiği raporun bir kaç satırını buraya almayı uygun huldunı.

"Tecrübemizin ışığı altında şu netice doğru gibi görülmektedir. Bir tıbbî tedavi sayesinde satblize olmuş ve durdurulmuş bir akciğer tüberküloz prosesinin tekrar evolüe olmak şansı, şayet antibiyotik ve fizyoterapi kullanılmış ise daha fazladır. Bu gibi vak'alarda takip edilecek yol geçici bir kollaps tedavisi tesis etmektir ki bu da ya intraplöral veya ekstraplöral kollaps olacaktır."

Bu cümlelerin altında imzası bulunan zat göğüs cerrahisi ve bilhassa ekserez şirürjisi bahsinde dünyanın sayılı otoritelerinden biridir. Bu sebeptendir ki, adı ülserö kazeöz tüberkülozun tedavi bütününü gözden geçirmek, basitten mürekkebe doğru giderek herkesin dakor olduğu noktaları tesbit etmek ve pratisyenin tereddüt ettiği bazı sùallere cevap vermek her halde faydalı olacaktır.

İLÂÇ TEDAVİSİNDE MUTABİK KALINAN NOKTALAR :

Dünya üzerinde bütün memleketlerin hemen hepsinde tüberkülozla meşgul bulunan hekimler başlıca 3 antibiyotik kullanmakta mutabıktırlar. Bunlarda Streptomisin, INAH, ve PAS dir. Thio-semi carbazonlar her nedense Almanyadan başka memleketlerde revaç bulmamıştır.

Thio-semicarbazonların müdafaasını yapmak bize düşmez. Fakat bu ilacın tüberküloz tedavisinde ve bilhassa mukoza ve deri tüberkülozunda kuvvetli bir tedavi vasıtası olduğunu, farenjit ve larenjit tüberkülozda pülverizasyon yolu ile iyi neticeler alındığını söylememekte haksızlık olur.

Sülfonlar az kullanılmaktadır. Viomycine ve Cyclosérine üzerinde henüz söyle-necek bir sözümüz yoktur. Çünkü bu ilacı henüz görmedik. Anglo Amerikan neşriyatı viomycine'nin toksik tesiri olduğunu ve bu sebeple de (İyi ilaç) vasfını haiz olmadığını yazmaktadırlar.

Diğer üç antibiyotik içinde PAS'ın antibiyotik tesiri mahdut olduğu gibi üstelik tesir sahasını temin edebilmek için çok miktarlara çıkmak icap etmektedir.

Hali hazırda INAH antitüberkülo ilaçların en iyisi olarak vasıflandırılmaktadır. Bilhassa tatbikatının külfetsiz olması, uzun enjeksiyonlara ihtiyaç his ettirmemesi, ve mi-hayet tüberküloz kavileri üzerine iyi tesiri ilâcın rüçhaniyetini temin etmektedir. Streptomisin daima enjeksiyon yolu le verilmesi icabeden ve aynı zamanda toksik tezahürlere sebep olabilen bir ilâçtır.

Étienne Bernard ve arkadaşlarının çalışmaları göstermektedirki, antibiyotikleri asosye olarak kullanmakla bu ilâçların tesir kudretlerinde bir artma müşahede edilemez. Daha açık bir tabirle INAH'ı yalnız başına kullanmakla elde edilen tesir, buna diğer bir anti-yotiği ilâve etmekle husule gelen tesirin aynıdır. Şu halde ilâç asosyasyonunda gayemiz Major bir antibiyotiğin tesirini şiddetlendirmek değil rezistans teşekkülünü geciktirmektir. Bütün fitizyoloğların mutabık kaldıkları nokta genel olarak tüberküloz vak'alarında iki antibiyotiği teşrik etmek ancak menenjit tüberküloz gibi pek ciddi vak'alarda buna bir üçüncüsünü ilâve etmektir. Tabiatıyla bu gibi ağır vak'alarda hangi antibiyotiğin lezyon üzerinde daha aktif bir rol oynadığını hesaba katmak bahis konusu olamaz.

Anglo-Amerikan müellifleri INAH'ı major antibiyotik olarak kabul etmişlerdir. INAH'ın tüberküloz kavileri üzerine olan tesiri Streptomisine ve PAS'a nazaran daha bariz olarak müşahede edilmektedir. Ancak INAH'a karşı rezistans teşekkülü süratli olduğundan bugün PAS ile müştereken kullanılmaktadır. Muhtelif ilâçların kullanma yolları üzerinde durmayacağımız. Zira her müellife göre bu yollar başka olarak gösterilmiştir. Meyer, INAH ve PAS'ın ağız yolundan tatbiki ile iyi neticeler aldığını bildirmektedir. Diğer bazı fitizyoloğlar INAH ve Streptomisinin asosyasyonunu tavsiye etmektedirler. Fitizyoloğların yüzde doksanı ise INAH ve Streptomisin asosyasyonunu tavsiye etmemekte ve her hangi bir rezistans teşekkülü ile ric'at yolunun kesilmemesi kanaatinadadırlar. Ağızdan INAH ve damar içine PAS perfüzyonu tüberküloz için iyi bir tedavi şekli olabilir. Burada PAS'ın ağızdan verilmesi de mümkündür, ancak 2-3 günde bir ve 20 gramdan aşağı olmamak şartıyla. Daha uzun süreli bir tedavi bahis konusu ise o zaman 4 günde bir Streptomisin 4 günde bir PAS perfüzyonu yapmak ve bir sene devam etmesi faydalı bulmaktadırlar. Hasta bir dispansere ayakta devam etmekte ise aralıklı olarak PAS ve buna INAH'ı iştirak ettirmektedirler.

Antibiyotiklerin verilme yolunda da münakaşalı bir cihet kalmamıştır. Kâhilde günde 1 gram olarak streptomisini adale yolundan vermekteyiz. PAS'a gelince bu günkü kâhim olan fikirlere göre perfüzyon yolu ile verilmelidir. Unumiyetle ağız yolundan kullanılan dozlar hakiki olarak bakteriyostatik değildirler. Şayet hakiki olarak bakteriyostatik olacak bir kan konsantrasyonu elde etmek isteniyorsa o zamanda hazın organları buna tahammül edemeyeceklerdir.

INAH'ın ağız yolundan alınması kolay ve pratiktir. Fakat INAH perfüzyonları bilhassa PAS ile müşterek olarak kullanılmaktadır. Fransa'da INAH'ın rektal yolu ile veril-

mesi revaçtadır. INAH'ı bu yoldan tatbik eden müelliflere göre ilâç rektal yoldan daha iyi tesir etmektedir, ve gene bu müelliflerin fikirlerine göre INAH'ın bu yoldan absorpsiyonu çok kolay olmaktadır. Keza rektum yolundan bir defada yüksek dozlarda ilâç vermek kabil olmaktadır. Yapılan araştırmalar INAH'ın her yoldan verilmesi halinde de tesirli olduğunu fakat perfüzyon sureti ile verilmesi halinde biraz daha aktif bulunduğunu göstermektedir. Mamafî perfüzyon yolu da büsbütün mahzursuz olmayıp bu yolla INAH'a karşı rezistansın daha erken husule geldiği anlaşılmaktadır.

REZİSTANS FOBİSİ :

Bugün tüberkülozla uğraşan hekimler rezistans korkusunun karanlık kâbusu içindedirler. Bakteriyoloji laboratuvarlarından çıkan bu feryadın o kadar tesiri altındayızki halen her tüberküloz ilâcını kullanırken bu korku bizi takip etmektedir. Her halde rezistans konusu mübalâğa edilmiştir. Envitro olarak vaki olan bir hadîsenin veya bir hayvan tecrübesinin insan organizmasına aynen tatbikinin bizi ne dereceye kadar doğru bir tedavi yoluna götüreceği münakaşa edilebilir. Klinikte devamlı ilâç tedavisi altında bulundurduğumuz hastalarda muayyen bir ilâç küründen sonra tıbbî bir duraklama mı husule geliyor? Rezistans hududunu tecavüz etmemize rağmen hastalarda klinik, radyolojik ve bakteriyolojik şifanın da muntazaman ilerlediğini müşahede etmiyormuyuz? O halde muayyen bir derecede rezistans husule geldiği zaman ilâç dozunun artırılması veya ilâca devam etmek mikroplara müessir olmayacaktır ?

Bir kavite veya bir enfiltrasyon bölgesinde rezistan suşların yanında, ganglionlar içerisinde hassas suşlar mevcut değildir? Daha tüberküloz ilâçlarının ilk keşfi ve henüz laboratuvar bulgularının bu konuda bir bilgi vermedikleri sıralarda Hocam Prof. Dr. Nusret Karasu antibiyotiklere karşı bir rezistans husule geldiğini müşahade etmiş ve rezistansın streptomisine karşı 40 gramda başladığını ve kombine tedavinin lüzumunu belirtmişti. Biz kombine olmak şartı ile ve lezyonların durumuna göre tedaviye bir sene ve icabında 2-3 sene devam ediyoruz.

Rezistans konusunda her şey halledilmiş değildir. Rezistans hadisesinden laboratuvarcılar kadar korkulmalıdır? Her halde rezistan basilleri BCG, aşısı yerine kullanılacak kadar da cesur olmamalıdır. G. Messner ve arkadaşları taze kâhil tüberkülozu vak'alarından elde edilen 1200 suşun hiç birinde spontan olarak INAH'a mukavim basil bulamamışlar buna mukabil çocuk primo-enfeksiyonundan elde edilmiş 90 suşun 6 sında spontan olarak INAH'a rezistan basil bulmuşlardır. Kobayı öldürmediği için Avirülan diye bir isim takılan rezistan suşların patojenite kudreti BCG. den çok fazladır. Bu suşların insan için zararsız olduğunu isbat etmekte müşküldür. Klinik etüdler göstermiştirki, bu Avirülan rezistan basiller tüberküloz kavernleri içinde tıpkı normal virülan basiller gibi hareket etmektedirler. INAH'a rezistans kazanmış basillerin gerek hasta ve gerekse etrafı için zararsız telâkki edilebilmesi için daha uzun ve dakik tecrübeler ihtiyacı olduğu kanaatindeyiz.

ÇOCUK PRIMO-ENEFEKSİYONUNDA :

H. Buor ve arkadaşlarının Leon - Bernard hastahanesinde 4 sene içinde takip ettikleri primo-enfeksiyon vak'alarının akıbetini şöylece hülâsa etmek mümkündür.

Hastanede 596 tüberkülin pozitif ve Ganglio-pulmoner primo-enfeksiyon müşahede altına alınmıştır.

Bunlardan 409 u muhtelif antitüberkülo ilâçla tedavi edilmiştir. 127 çocuğa hiç bir tedavi yapılmamıştır.

Antitüberkülo ilâç verilenlerden : 130 u yalnız streptomisin ile tedavi görmüş bunlardan 52 çocuk iyi olmuş 6 sı ölmüş, diğer vak'alarda ilâcın bir tesiri olmamıştır.

61 çocuk yalnız PAS ile tedavi edilmiş bunlardan 18 inde bir salâh müşahede edilmiştir.

33 çocuk yalnız INAH ile tedavi edilmiş bunlardan 23 ü salâh bulmuş 3 tanesi ölmüştür.

41 çocuk Streptomisin + PAS ile tedavi edilmiş 10 vak'a salâh bulmuş, 27 çocuk Streptomisin + INAH ile tedavi edilmiş 21 vak'a da aşıkâr bir iylik görülmüştür.

22 çocuk PAS + INAH ile tedavi edilmiş bunlardan 12 sinde iyileşme olmuştur.

127 çocuk hiç bir spesifik tedaviye tâbi tutulmamış, bunlarda diğerleri gibi 14 - 22 aylık bir müddet müşahede altında bırakılmışlar ve hepsi şifa bulmuşlardır.

Bu enteresan tetkik gösteriyorki, İnışyal tüberkülozun ganglio-pulmoner kompleksi üzerine ilâçlarımız umumiyetle tesirsizdir.

Kullanılan ilâçlardan yalnız INAH ve bununda Streptomisin ile iştirâki halinde hastalık evolüsyonu biraz kısalmaktadır. Şu halde bir yaşmdan evvel ganglio-pulmoner form primo-enfeksiyonda Streptomisin + INAH bir yaşından sonra ise INAH + PAS asosyasyonu kullanmak faydalı olacaktır. Keza yukarıdaki istatistik göstermektedirki, anti-tüberkülo ilâçlarla tedavi prevantoryom küründen hiç bir zaman sarfınazar etmemizi icabettirmez.

R. Debre ve arkadaşlarının 171 menenjit tüberküloz hastası üzerinde yaptıkları tetkikte enteresandır. Bir hayli uzun ve ince olan bu araştırmanın özeti şudur. Menenjit tüberküloz tedavisinde INAH kullanmak elzemdir. INAH'ın kanda ve serebrospinal mayide Koch basilini inşibe eden miktarına çabuk vasıl olunmaktadır. INAH aynı zamanda menenj baryerlerine streptomisine nazaran daha çabuk geçmekte ve hele sefalo raşidiyen mesafelere pek sür'atli yayılmaktadır. Çocuk primo-enfeksiyonu konusunu bitirirken Hocam Prof. Dr. Nusret Karasunun 3-4 sene evvel söylediği cümlelere dönüyoruz.

"Primo-enfeksiyon iyi bakılan aile çocuklarında umumiyetle iyi bir seyir takip eder. Bakımı fena olan aile çocukları ile, komplikasyon tehlikesi varid görülen hallerde rezistans hududunu aşmamak şartı ile bir kombine tedaviden fayda vardır, ve bu tedavi yapılmalıdır."

KOLLAPS TEDAVISI VE ŞİMİYOTERAPİ :

Tüberkülozda kullandığımız bu iki tedavi vasıtasından hangisini tercih edeceğiz ? Yoksa bir miktar vak'ada şimiyoterapi ile kollapsoterapiyi asosyemi edeceğiz. Antibiyotiklerin keşfinden evvel yapılan Pnx. neticeleri ile şimiyoterapinin bugünkü neticelerini mukayese etmek faydasızdır. Zira bu istatistikler tüberkülozun tek aktif bir tedavi vasıtası olduğu zamana aittir. O zamanlar Pnx. in endikasyonları çok geniş, arzaları çok sık ve dolayısıyla neticeleri net bir şekilde düşüktü. Hali hazırda mesele şudur.

Kollapsoterapiye bir antibiyotik asosyasyonunun başlıca tesiri kollapsoterapi arızalarını muazzam nisbette azaltmaktadır. Diğer taraftan elimizde başka tedavi şekilleri de olduğu için zayıf ve neticeleri parlak olmayan Pnx. ları ilâmhaye muhafaza etmek gibi bir durumumuz yoktur. Pnx. kolay olduğu takdirde endikasyon konulmalıdır. Fakat gayri kâfi inefikas ve tehlikeli olduğu zaman bir saniye tereddüt etmeden bırakmalıdır. Son zamanlarda şimiyoterapi ile kollapsoterapinin birleştirilmesinin aleyhinde bazı sözler ortaya atılmıştı. Ameuille ve arkadaşlarının anjiyopnomografik olarak yaptıkları tetkiklere göre pülmoner kollaps tüberküloz lezyonlarının vaskülarizasyon şartlarını değiştirerek antibiyotığın lezyonlara daha zor olarak ve daha az miktarda gelmesine sebep olmaktadır.

P. Bourgois ve arkadaşları anjiyopnomografi vasıtasıyla tetkik ettikleri akciğerlerde kollanstan sonra vaskülarizasyonun azalmadığını beyan etmektedirler. Şu halde anjiyopnomografi, şimiyoterapi ile kollapsoterapinin uyumsuzluğunu ne lehinde ve nede aleyhinde kat'i bir delil olanamamaktadır. Buna mukabil klinik müşahedeler gösteriyorki. Pnx. altındaki akciğer, kollabe edilmemiş bir tüberküloz lezyonu kadar antibiyotiklerin tesirine hassastır.

Şurası muhakkaktırki tüberküloz kavimleri mikoterapi altında şifa bulabilirler. Fakat bu nadiren vukubulan bir hadisedir. Mikoterapinin asıl avantajı şuradadırki. ateşi düşürür, hasta kilo alır, ve umumi hal kuvvetlenir bu suretle evvelce Pnx. tesis etmeden evvel istirahat kürü ile elde edilen şey bu defa pek kısa bir zaman içinde elde edilir.

Şimiyoterapi saf eksüdatif lezyonları kolaylıkla silmekte, sellüler metaplaziyi, kollajen reaksiyonu ve fibroblastların teşekkülünü kamçulamakta ve dolayısıyla akciğer dokusunda sikatrissiyel tabiatlı lezyonların teşekkülüne meydan vermektedir. Bittabi akciğer dokusunda husule gelecek bu lezyonlar aynen mücavir plevra dokusunda da husule gelecektir. Orada da eksüdatif lezyonlar çabuk kaybolacak skleroz teşekkülü süratlenecektir. Bu sebeple antibiyotiklere güvenerek kollaps tedavilerinden ne vaz geçmeği ne de bir Pnx. endikasyonu karşısında onu geri bırakmayı bugünün fiziyologları kabul etmiyorlar. Fakat şurası muhakkaktırki antibiyotikler kollaps endikasyonlarını ehemmiyetli surette azaltmışlardır. Tek başına Pnx. dan alınan neticelere bakılırsa 1900-1925 senesi arasındaki istatistiklerde şifa nisbetinin % 25-30, tek taraflı kavitelerde şifa nisbeti % 70 ve izole tüberküloz kavitelerinde % 90 dır.

Acaba her iki metoda % 70 bir şifa şansı izafe ederek her iki tekniğini birleştirilmesi ile % 90 nisbetinde bir şifa temin edebilir miyiz? Bu soruların cevabını vermek için henüz vakit erkendir. Ancak müelliflerin ittifak ettikleri bir cihet vardır ki o da bir çok hallerde şimiyoterapi ile elde edilen tb. lezyonu şifasının fragil olduğudur. Ve bir çok aylardanberi devam edegelen şifa İNAH'ın kullanılmasındaberi başlamıştır. Aynı zamanda kollaps tedavilerinin terkirden sonra.

Şu halde kollaps metodu değerini kaybetmemiştir. Çok muhtemeldir ki kollaps ile akciğerin anatomik tekrar inşası daha iyi bir şekilde yapılabilir ki bu da Restitutio —ad— integrum ile olur, ve en iyi şifa şeklidir. Şimiyoterapi ve kollapsoterapiinin teşriki mesaisi sayesinde bizi Pnx. yapmağa sevkeden kaidelerin bir çoğundan sarfı nazar etmiş durumdayız. Hiç olmazsa tesiri az olan bir Pnx. ı kolayca bırakıyoruz. Yahut ondan beklediğimiz neticeyi aldıktan sonra eskisi kadar tedavinin uzatılmasında ısrar etmiyoruz.

Antitüberküloz ilaçlarla birlikte tatbik edilen Pnx. tedavisi altında akciğerin istirahatata sevk edilmesi kısmi ve yahut tam olarak şahsın sosyal faaliyetine imkân verir. Komplikasyonlar azalır ve iki taraflı bir tedavi hastada iyi olacağına dair kuvvetli bir emniyet hissi doğurur.

P. P. NIN DURUMU :

P. Bourgois'ın tabiri ile "Bu tedavi tarzının tuhaf bir mukadderatı vardır. Çok uzun zamandanberi bilindiği halde bir müddet terkedilmiş sonra yeni baştan revaç bulunmuş bu revaç esnasında pek fazla ehemmiyet kazanmış fakat yeni baştan kısmen de haksız olarak bir kredisizlik görmeğe başlamıştır." Rizki hiç denilecek kadar az, tatbiki çok kolay olan bu yardımcı tedavi metodunun donmeleri küçümsenmeyecek kıymettedir. P. P. ın aktif hanesinde kendisine atfedilecek muvaffakiyetleri çoktur. Biz bilateral tüberküloz vak'alarından tutunuzda çocuk tüberkülozu ve Granülü vak'alarına kadar her çeşit tüberküloz lezyonuna P. P. ı teşmil ettik. Öyle görünüyönki P. P. gerek temin ettiği deñente dolayısıyla ve gerekse hastayı mecburi olarak istirahatata sevk etmesi sebebi ile ve bilhassa tüberkülozun zor devrelerinden daha radikal bir tedaviye geçilmesi sırasında ara safhasının belli başlı bir tedavi metodudur.

KATI YATAK TEDAVISI :

İstirahat kürünün tüberkülozdaki değerinin bugün hiç bir münakaşa edilecek tarafı kalmamıştır. Ancak bazı müellifler yatak istirahatına o kadar kıymet vermişlerdir ki onlarca şimiyoterapi dahi daha sonra gelen bir tedavi şekli olmuştur.

Onlarca Pnx. altında elektif bir kollapsle bile istirahat kadar ehemmiyetli değildir. Hasta umumi olarak uzun ve genel bir istirahatata sevk edilmelidir. Bu noktai nazara âdeta bir cevap teşkil eden enteresan bir tecrübe yapılmıştır.

Cezayirde Profesör Levi - Valensi'nin pek mahdud bir yatağı ve buna mukabil tedavi edilecek pek çok hastası vardır. Müellif hastalarının bir kısmını yatırarak bir kısmını da işlerine sevk ederek ilâç tedavisi altına almıştır. Her iki seride klinik bakımından birbirine benzeyenleri etüd etmiş ve aynı tedaviyi tatbik etmiştir.

Netice itibarile şifa nisbeti istirahat halindeki hastalarda net bir şekilde daha yüksek idi. Fakat her iki seri arasındaki fark muazzam değildi. Hastanede yatan iyi beslenen ve antibiyotik tedavi gören hastalarda % 60-70, yatmayan iyi beslenmeyen ve çalısmalarına devam eden fakat antibiyotik alan hastalarda bu nisbet % 50 idi Radyolojik bakımından da neticeler böyle idi. Şu halde görülüyorki istirahat ve antibiyotiklere tâbi tutulan şahıslarda her iki terapötik faktörde tesirlidir. Fakat şimiyoterapi bir az daha aktiftir. P. Bougois "Bir tüberkülozlu istirahat halinde ve hatta kat'i yatak istirahatinde bir kaç ay veya hafta tutmağa muhakkak hiç kimse itiraz etmez fakat pek çok süren bir yatak istirahatının de mahzurları vardır. Bilhassa psikolojik bakımdan bu o dereceye varirki, fizik sahada kazanılulardan çoğu başka sahalarda kaybedilirler onun içindirki neye eğer lokalizasyon ve lezyonların şekilleri müsaid ise güzel bir şekilde sevkedilen bir pülmoner kollapsünün getirdiği emniyetten istifade edilmesin" demektedir.

CERRAHİ TEDAVİ :

Akciğer tüberkülozu tedavisinde göğüs cerrahisi endikasyonları % 7 - 10 arasında bir nisbet tutmaktadır. Bu miktar makul olan ve muhafazası icabeden bir yüzdendir. Cerrahî metodlarımız içinde çok sevilen ve senelerdenberi endikasyonu, kontr - endikasyonu ve komplikasyonları en iyi mütalea edileni torakoplastidir. Torakoplasti bazan bir ekserizle teşrik edilebilir. Sakat bırakıcı ve madde kaybı ile müterafik bir ameliyat olduğu için ameliyata karar vermeden kavitenin kapanması için diğer usullere baş vurmak lâzımdır. Ekstra-plöral da en iyi bir kollaps metodu olarak tutulmakta devam ediyor. Madrid kongresinde Ekstra-plöral hakkında bir rapor vermiş olan Zorici kat'i endikasyonlu vak'alarda ekstra-plöral Pux. ın muvaffakiyetini % 92 ye kadar çıkarmaktadır. Rezeksiyon cerrahisinde Anglo-saksonlar çok ileri gitmişlerdir. Hem de o kadar ileri ki senelerce zararsız olarak kalabilecek soğumuş ve evolutif potansiyelini kaybetmiş nokta halindeki lezyonlara rezeksiyon yapmağa kadar.

Her halde cerrahi metodların hepside iyidir. İyi endikasyon her şeyi halletmeğe kâfi gelir. Şahsan takip ettiğim bir kaç ekstra-plöral vak'asının neticeleri bu ameliyenin dahi ideal bir kollepsi metodu olduğunu gösteriyor. Şu halde bir fiziyolog ve bir operatör muayyen bir metodu değil bütün metodları sevmek ve tatbik etmek ve öğretmek mecburiyetindedir. P. Bourgois'ın dediği gibi "Tüberküloz tedavisi daimi bir hareket halindedir. Bugünün hakikatı yarının yanışı olabilir. Antibiyotik ve şimiyoterapinin ortaya çıkması bütün meseleleri halletmekten uzaktır. Bu şartlar altında her hangi bir unvan altında bir hastane servisinde çalışan şahıslar, düşünüş tarzları ne olursa olsun birtaraf bir gözle gençlere bütün kollaps metodlarını öğretmelidirler."

LITTÉRATURE

- 1 — H. Bour : Quatre ans D'expérience du traitement antibiotoque de la primo-infection tuberculeuse de l'enfant en milieu preventorial.
La semaine des hopitaux de Paris. No. 58, 1955 S. 3025.
 - 2 — J. Paraf : Traitement de la tuberculose pulmonaire 1954.
 - 3 — P. Bougeois : Comment conduire le traitement d'une tuberculeux pulmonaire,
La semaine des hopitaux de Paris. No. 10, S. 539.
 - 4 — Dufourt. : Pnx. et Antibiotiques.
Revue de la Tuberculose. No. 3, 1955, S. 11.
 - 5 — N. Rist : Le pouvoir pathogene des bacilles resistantes t l'isoniazide.
Revue de la tuberculose. No. 5. 1955. S. 591.
 - 6 — Meningite tuberculeuse et Isoniazide.
La. Semaine des hopitaux de Paris. No. 56, 1955. S. 2921.
 - 7 — G. Messner : Beitrage zur kl. Tom 113, 1955. S. 280.
 - 8 — J. Meyer : Contrôle de l'antibiotti qotherapie chez les tuberculeux par l'hémogramme et le diagramme protekue.
Revue de la tuberculose No. 5, 1955. S. 548.
 - 9 — H. Joly. : Etude d'une serie de 200 resection pour tuberculose pulmonaire effectuees en station sanatoriale.
Revue de la Tuberculose No. 4. 1955. S. 351.
-

RUBİDİUM'UN BİYOLOJİK OLAYLARDAKİ ROLÜ VE TESİR TARZININ İZAHİ [*]

Dr. Şükrü KAYMAKÇALAN

Farmakolojideki M. Uzmanı

Sodyum ve Potasyum bütün canlılar için lüzumlu iki elementtir. Periyodik sistemde bu iki elementle aynı sütunu işgal eden ve 1 kıymetli alkali metaller grubuna dahil olan Rubidium'un tesirlerine dair yapılan ve pek çok sayıda olmyan araştırmalar literatürde münferit çalışmalar şeklinde kalmış ve bunların bir sentezi yapılmamıştır. Ayrıca kimya vasıfları itibarıyla birbirine çok yakın bulunan Sodyum ve Potasyumun biyolojik sistemlerde bazan çok farklı şekillerde hareket edışı, Rubidiumun tesirlerinin araştırılmasını bu bakımdan da enteresan kılar. Bu yazının birinci kısmında Rubidiumun canlı organizmalardaki tesiri umumi bir şekilde gözden geçirilecek ve ikinci kısımda bu tesirlerin izahına çalışılacaktır.

I — Rubidiumun Biyolojik tesirleri :

1 — Rubidiumun vücutta bulunuşu ve itrahi : Rubidium insan dokularında yaygın bir şekilde bulurur. Yetişkin bir şahısta Rubidiumdan mahrum olan yegâne doku kemiktir. En yüksek kesafetlere kalb ve iskelet adalesinde rastlanır. Vücuttaki mecmu miktan Manganezden çok daha yüksek ve hemen, hemen Bakırinkine eşittir (26). Manganez ve Bakırın anzim sistemlerinde ve bazı ilâçların tesir mekanizmasındaki önemli rolü ancak son yıllarda anlaşılmağa başlanmıştır. Radioaktif Rb ile tümör dokularının Rb a karşı alâkasının normal dokularındankinden daha fazla olduğu gösterilmiştir (20). Aynı şey Potasyum için de doğrudur (5).

Rubidiumun itrahi başlıca böbrekler vasıtasıyledir. Fakat kısmen de ince barsak duvarından intestinal kanala itrah edilip, kalın barsaktan tekrar rezorbe edilir. Barsak pasajının çok hızlı olduğu hallerde (ishal), Rb, dışkıda bulunabilir. Çok küçük miktarlarda tükürük ve safra ile de itrahi mümkündür (16).

2 — Toksisitesi : Richet (24), muhtelif hayvanlarda deri altından ve damardan zerkedilen Rb un tesirlerini araştırdı. Netice her iki zerk şekline göre de farksız idi ve asgari öldürücü doz bütün hayvan nevelerinde aynı, yani 1 Kg. vücut ağırlığına 1 Gm. Rb Cl idi. Bütün hayvanlar akut kalb yetmezliğinden öldüler. Mitchell (17), yavru sıçanların dietine Rb ilâve etti. Hayvanlar ister normal, isterse K dan mahrum bulunsun 10-15 gün içinde hiperirritabilite gösterdiler ve tetanik spasm haliinde öldüler.

[*] 1953 yılında Michigan Üniversitesi Farmakoloji Departmanında seminer mevzuu olarak takdim edilmiştir.

3 — Bazı Farmakolojik Özellikleri : Rb, asetilkolinin muskarinik ve nikotinik tesirlerine müşabih bazı tesirleri haizdir. Sempatik ganglionları tenbih eder (3) ve keza böbrek üstü bezlerinden adrenalini açığa çıkmasını mucip olur (8). Bu sonuncu tesir eserine vasıtasıyla kuvvetlendirilir. Rb Cl un köpeğe intravenöz zerki önce bradikardi, sonra taşikardi ve müteakiben tekrar kalb yavaşlaması husule getirir. Büyük miktarlar ventriküler fibrillasyon yapar (20). Vagus atropinle bloke edilecek olursa, Rb Cl zerki derhal fibrillasyon husule getirir (21). Rb Cl teneffüs merkezini tenbih eder; teneffüsün hem sayısını hem de vüsatını çoğaltır (22). Köpekte jugular vene zerkedilen RbCl mahlulü, böbrekte potasyumun tesirine çok müşabih bir şekilde volümetrik değişiklikleri mucip olur (23).

II — Rubidiyumun tesirlerinin izahı :

1 — Biyolojik sistemlerde K un Rb ile yer değiştirebilmesi :

a) Intakt hayvanlarda : Follis ve arkadaşları (7) gösterdiler ki K dan eksik gıda ile beslenen sıçanlarda mutad olan myokard ve böbrek lezyonları (6), sıçanların gıdasına Rb ilâve etmekle husule gelmez.

b) İzole organlarda : Ringer daha 1883 de, sonradan kendi adı verilen mahlulde K yerine Rb un ikamesi ile bu mahlul içinde bulundurulmuş kurbağa kalbinin çalışmasında bir değişiklik olmadığını göstermişti (25). Müşabih neticeler A. J. Clark tarafından izole tavşan orikülü, uterusu ve barsağında elde edilmiştir (4). Greisheimer, kurbağa sinirinin aktivitesinin devamında Rb un K yerine kaim olabileceğini göstermişti (8).

c) Deniz Kırpsı (Sea Urchin) yumurtaları : Bu yumurtalar ilkahı hemen takiben Potasyum ihtiva etmeyen deniz suyuna koyuldukları takdirde inkişaf edemezler. Loeb (12) bu vaziyette deniz suyuna Rb ilâvesiyle yumurtaların blastula ve gastrula safhalarına geçebildiğini gösterdi.

d) Bakteri ve Ferment sistemlerinde : Sentetik kültür vasatlarında, tüberküloz basili ve diğer aside mukavim bakteriler (*mycobacterium leprae*, *mycobacterium smegmatis*, *mycobacterium ranae*) gelişmeleri için vasatta K veya Rb bulunmasına muhtaçtırlar (1), (2). Bu kültür vasatlarında diğer alkali metaller ve radioaktif elementler K un yerini alamaz. Aynı şekilde K ile Rb arasında spesifik bir yer değiştirme inkâmı, *Streptococcus faecalis* ve *Lactobacillus casei* kültürlerinde de bahis konusudur (14) Moraxelli Lwoffii preparasyonlarında pyruvate'tan malate husulü için Rb veya Cs. un K un vazifesini görebileceği bildirilmişti (13). Aynı şekilde Quastel (15), sıçan beyin slaytları ile yaptığı tecrübelerde vasatta K ilâvesinin asetilkolin sentezini önemli bir şekilde arttırdığını ve Rb ile Cs un da asetilkolin açığa çıkmasında müşabih tesirleri olduğunu göstermiştir. Cs. un tesiri Rb ve K a nispetle oldukça zayıftır.

2 — K ve Rb arasında fiziko - şimik münasebetler :

Rb ve K tesirleri arasında çok yakın bir müşabehet bulunuşu ve biyolojik tesirleri bakımından birbirlerinin yerini alabilme keyfiyeti ve bu bakımdan diğer alkali element-

lerin az aktif veya inaktif oluşu, bizi Rb ile K arasında bazı müşterek ve spesifik fiziko-şimik münasebetler aramaya sevkeder. Bu bakımdan akla gelen ilk ihtimal Rb ve K elementlerinin haiz olduğu radioaktivitedir. Fakat Rb veya K un bulunmasının zaruri olduğu bakteri vasatlarında (2) diğer radioaktif elementler K veya Rb un yerini alamazlar. Eğer alkali metallerin kristal kuturlarını nazarı itibare alırsak, aşağıdaki rakamlarla biyolojik münasebetler arasında bazı yakınlıklar mevcut olduğunu tesbit ederiz.

	Atomik ağırlık	Kristal kuturları (18)
Lithium	6.94	0.60 Angstrom
Sodium	22.99	0.95 ..
Potassium	39.09	1.33 ..
Rubidium	85.48	1.48 ..
Caesium	132.91	1.69 ..

Son sütunda ifade edilmiş olan ve alkali metallerin ion büyüklüklerini gösteren rakamlardan K ve Rb a ait olanlar, birbirlerine en yakın olanlardır. Bununla beraber bu rakamlar bize Li ile Na un niye umumiyetle ekstrasellüler ve K ile Rb un ise intrasellüler bulduklarını izah etmez. Adale sıhının K ve Rb a permeabl, Li ve Na a empermeabl olduğu malumdur (10). Bu, yukarıdaki cetveldен beklenenin aksinedir. Bu elementlerin sudaki sür'atlerinin tetkiki bize bu paradoksu aydınlatmağa yarar.

	Alkali iyonların nisbi sür'atleri	
	18° C suda	25° C suda (11)
Lithium	33.4	39.8
Sodium	43.5	49.2
Potassium	64.6	70.6
Rubidium	67.5	73.5
Caesium	68.0	73.6

(25° C de Hidrojen iyonlarının nisbi sür'ati 325, hakiki sür'ati ise saniyede 3 mm. dir. Bu sebeple Rb iyonlarının 25° C sudaki hakiki sür'ati saniyede 6.78 mikronundur.)

Alkali iyonların sür'atleri atomik ağırlıkları ile paralel bir şekilde artar. Daha hafif atom ağırlığına sahip olan Li ve Na, daha ağır olan K ve Rb a nazaran çok yavaş hareket ederler. Bunun sebebi sulı mahlüllerde Li ve Na un kurvetli bir şekilde hidrate oluşları, yani geniş bir su mantosu ile ihata edilmiş bulunması; K, Rb ve Cs da ise bu hidratasyonun çok az oluşudur. Bu sebepten Rb ve K da kristal kuturları gibi, "iyon - su dipolleri" nin kuturlarının da birbirlerine çok yakın olduğunu tahmin edebiliriz.

3 — Rubidiumun tesir mekanizması hakkında netice ve hüküm : Rb un biyolojik tesirleri, atomik kuturlarının K un kine çok yakını oluşuna bağlıdır. Böylece Rb hücrelere dahil olur ve auzim sistemlerinde veya hücre reseptörlerinde K un yerini alabilir.

Rb un K a antagonist olarak tesir edebileceğini gösteren birkaç müşahade de mevcuttur. Meselâ *Lactobacillus arabinosus* ve *Leucorhœstac mesenteroides* kültürlerinde Rb nehyedici tesir gösterir ve bu inhibisyon K tarafından kompetetiv olarak kaldırılır (14). Bu rekabet antagonizması da K ve Rb un birbirine çok yakın olan fiziko-şimik hassaları ile izah edilebilir. Bu son halde Rb un inhibitör tesiri, potasyum iyonları için son derece özel olan çok hassas anzim sistemlerinde veya hücre reseptörlerinde Rb un K un yerini alarak, K un tesirini bloke etmesi neticesidir.

THE IMPORTANCE OF RUBIDIUM IN BIOLOGICAL PHENOMENAE AND THE EXPLANATION OF ITS EFFECTS

Şükrü KAYMAKÇALAN, M. D., M. S.

The biological and pharmacological characters of Rubidium, as well as the biological relationship between Rubidium and Potassium has been reviewed. It has been concluded that the biological effects of Rubidium are mostly due to the fact that its atomic sizes are very close to that of Potassium. There are a few observations showing that Rubidium acts as a competitive antagonist to Potassium. This antagonism also can be explained by very similar physico-chemical properties of Rubidium and Potassium. In this last condition the inhibitory action of Rubidium indicates a blockade in receptor sites of very sensitive enzyme systems or of cells which are completely specific for Potassium ions.

LİTERATÜR

- 1 -- Boissevain, C. H. The effect of Beta rays on Bacterial growth. *Am. Rev. of Tuberc* 14: 372, 1926.
- 2 -- Boissevain, C. H. Replacement of Potassium by the other elements in culture mediums. *J. Infect. Dis.* 43: 194, 1928.
- 3 -- Brown, G. L. and Fedberg, W. The action of Potassium on the superior cervical ganglion of the cat. *J. Physiol.* 86: 290, 1923.
- 4 -- Clarek, A. J. The mode of action of Potassium upon isolated organs. *J. Pharmacol. & Exp. Therap.* 18: 423, 1922.
- 5 -- Fenn, W. O. The role of Potassium in physiological processes. *Physiol. Rev.* 20: 377, 1940.
- 6 -- Follis, R. H.; Keiles, E. O. and McCollum. The production of cardiac and renal lesions in rats by a diet extremely deficient in Potassium. *Am. J. Physiol.* 138: 246, 1943.
- 7 -- Follis, R. H. Histological effects in rats resulting from adding Rubidium and Cesium to a diet deficient in Potassium. *Am. J. Physiol.* 138: 246, 1943.
- 8 -- Greisheimer, A. Quantitative study of the effects produced by salts of sodium potassium, rubidium and calcium on motor nerve of frog. *Am. J. Physiol.* 49: 497, 1919.
- 9 -- Hermann, H., Jourdan, F., Marin, G. and Vial, J. Action adrenergico-secretrice des ions alcalines. *Compt. Rend. Soc. Biol.* 129: 595, 1938.

- 10 — Höber, R. *Physical Chemistry of Cells and Tissues*. 1950. Blakiston Co.
 - 11 — Jones, H. C. *The Nature of Solution*. 1917. pages 188-196.
 - 12 — Loeb, R. F. *Radioactivity and Physiological action of Potassium*. *J. Gen. Physiol.* 3: 329, 1920.
 - 13 — Lwoff, A. et Ionesco, H. *Le Rubidium et le Caesium remplaçant du potassium pour la bacterienne d'acide pyruvique aux depends de l'acide malique*. *Compt. Rend. Acad. Scien.* 225: 77, 1947.
 - 14 — MacLeod, R. A. and Snell, E. E. *The effect of related ions on the potassium requirement of lactic acid bacteria*. *J. Biol. Chem.* 176: 39, 1948.
 - 15 — Mann, P. J. G., Tennonbaum, M. and Quastel, J. H. *Acetylcholine metabolism in the central nervous system*. *Biochem. J.* 33: 822, 1939.
 - 16 — Mendel, Clossin. *The excretion of Rubidium*. *Am. J. Physiol.* 16: 162, 1906.
 - 17 — Mitchell, Ph. H., Wilson, J. W. and Stanton, R. E. *The cause of potassium selection as indicated by the absorption of rubidium and cesium*. *J. Gen. Physiol.* 4: 141, 1921.
 - 18 — Pauling, L. *The nature of Chemical bond*. 2. and ed. 1940, page 346.
 - 19 — Roffo, Landarburu. *Physiol. Abstr.* 10: 303, 1925.
 - 20 — Roffo, A. H. and Ramirez, R. L. *Action of rubidium on the heart*. *Ibid* 10: 486, 1925.
 - 21 — Roffo, A. H. and Ramirez, E. L. *Participation of the vagus in the chronotropic phenomena produced by the action of rubidium*. *Ibid* 10: 486, 1925.
 - 22 — Roffo, A. H. and Ramirez, E. L. *Action of rubidium on respiration*. *Ibid* 10: 487, 1925.
 - 23 — Roffo, A. H. and Ramirez, E. L. *The action of rubidium on the kidney*. *Ibid* 10: 487, 1925.
 - 24 — Richet, Ch. *De l'action physiologiques de sels de rubidium*. *Compt. Rend. Acad. Scien.* 101: 667, 1885.
 - 25 — Ringer, S. *An investigation regarding the action of rubidium and cesium salts compared with the action of potassium salts on the ventricle of the frog's heart*. *J. Physiol.* 4: 370, 1883.
 - 26 — Sheldon, J. H. and Ramage, H. A. *spectrographic analysis of human tissues* *Biochem. J.* 25: 1608, 1931.
-