

T. C.
Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı
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 : XX — Sayı : III
(1960)

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

•

REVUE TURQUE D'HYGIÈNE ET DE BIOLOGIE EXPERIMENTALE

•

TÜRKISCHE ZEITSCHRIFT FÜR HYGIENE UND EXPERIMENTELLE BIOLOGIE

(TURK. HYG. — EXP. BIOL)

Vol : XX — No. : III

Ankara, 1960

ISSUED BY
PUBLIÉ PAR
HERAUSGEGEBEN VOM

REFİK SAYDAM MERKEZ HIFZISSİHHA ENSTİTÜSÜ (ANKARA) .
TARAFINDAN NEŞREDİLİR.

I Ç İ N D E K İ L E R

Sahife

| | |
|--|-----|
| 1 — Dr. Niyazi ERZİN | |
| Türkiyede çocuk ölümü | 315 |
| Child death in Turkey (Second Reporting) | 325 |
| 2 — Dr. Necmettin AKYAY - Doç. Dr. Nusret H. FİŞEK | |
| Türkiyede çocuk immünizasyonu | 327 |
| 3 — Prof. Dr. Zühdi BERKE - Dr. Azmi ARI MPH | |
| Türkiyenin Akdeniz ve Doğu Karadeniz bölgesinde 0 - 9 yaş- ları arasında olan çocuklarda Poliomyelitis antikör sevi- yesi | 342 |
| Poliomyelitis neutralizing antibody in sera form Turkish children | 347 |
| 4 — Dr. Mesude AKTAN | |
| Bakterilerin L formlarının patogenite deneyleri | 348 |
| Die Tierexperimenten über die Pathogenitaet der L-phasen von Bakterien | 354 |
| 5 — Doç. Dr. Etem UTKU | |
| Memleketimizde yapılan Nelson-Mayer (T.P.L) testinin iki senelik neticeleri hakkında | 356 |
| Deux années de pratique du test d'immobilisation du «Tre- ponema Pallidum» en Turquie | 365 |
| 6 — Dr. Aral GÜRSEL | |
| Türkiyede izole edilen ve atipik AAR tüberküloz mykobak- terisi adını alan suşların bateriyolojik, sitolojik ve biyosimik karakterleri ile lâboratuvar tecrübe hayvanlarında patojeni- teleri | 367 |
| Les caractères bacteriologiques, cytologiques, biochimiques et la pathogenicit e pour les animaux de laboratoires des sou- ches A. A. R. dites atypiques isol ees en Turquie | 386 |

7 — **Dr. Elhan ÖZLÜARDA - Dr. Daver ÖZLÜARDA**

Refik Saydam M. H. Enstitüsünde hazırlanan Çiçek aşısı ile İngiltere Lister Enstitüsü kuru Çiçek aşısının tavuk embriyonu koriyo-allantoik zarında pok sayımı metodu ve tavşanda intradermal ve skarifikasyon testleri ile mukayeseli titrajları 405

A comparative study with the smallpox vaccines of Refik Saydam Central Institute of Hygiene and Lister Institute of Preventive Medicine 409

8 — **Dr. Daver ÖZLÜARDA - Dr. Elhan ÖZLÜARDA**

Çiçek aşılarımızın ihtiva ettikleri enfektif ünite miktarı ile randımanları arasındaki münasebetin araştırılmasından alınan neticeler 411

The relation between the pock counts of two batches of Turkish smallpox vaccine and the percentage of successful vaccinations they have produced 417

9 — **Doç. Dr. Namık AKSOYCAN - Dr. Muvaffak AKMAN**

1959 senesinde Ankara'da dere sularından, hastalardan tecrit edilen *S. typhi*, *S. paratyphi B* suşları ve bunlar arasındaki epidemiyolojisel münasebetler 419

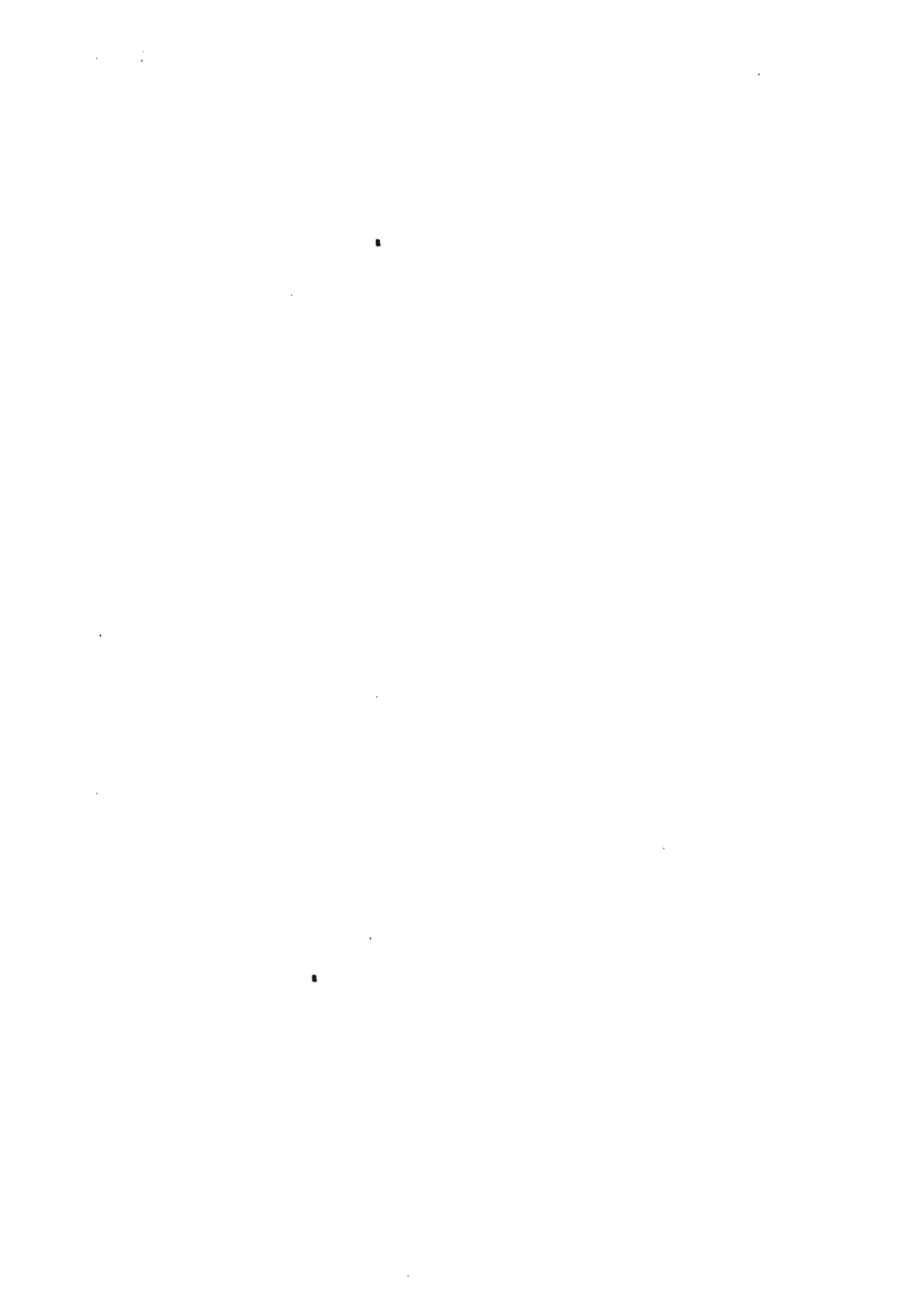
The strains of *S. typhi* and *paratyphi B* isolated from stream waters and from human salmonellosis cases in Ankara during the year of 1959 and the relationship between the strains isolated from these sources 432

10 — **Dr. Muvaffak AKMAN - Doç. Dr. Namık AKSOYCAN - Dr. Erdoğan BERKMAN**

1959-1960 seneleri yaz aylarında Ankara'da tesbit edilen *Shigella* cinsleri 435

Shigella types isolated in Ankara during the summer months of 1959 and 1960 442

| | |
|---|-----|
| 11 — Dr. A. YAZICIOĞLU - Doç. Dr. N. AKSOYCAN - Dr. İ. TUNA | |
| S. typhi murium var. Copenhagen ile meydana gelen bir gıda zehirlenmesi olayı | 444 |
| A food poisoning case caused by S. typhi murium var. Copenhagen | 447 |
| 12 — Doç. Dr. Namık AKSOYCAN - Dr. Muhlis ÖZSAN | |
| S. typhi ve S. paratyphi C bakterilerinin sebebiyet verdiği iki apse komplikasyonu | 448 |
| Two Salmonella abcess by S. typhi and S. paratyphi-C | 450 |
| 13 — Doç. Dr. Namık AKSOYCAN | |
| 1955 - 1960 seneleri arasında Ankarada tesbit edilen ve tiplendirilen Salmonella ve Shigella cinsleri | 452 |
| The types of Salmonellae and Shigellae strains isolated in Ankara between the years of 1955 - 1960 | 455 |
| 14 — Dr. Oğuz KAYAALP | |
| Chlorpromazin, Reserpin ve Meprobomatın kan basıncına tesiri ve bazı sempatikomimetiklerin pressör tesiri ilgisi hakkında tecrübi araştırmalar | 457 |
| 15 — Dr. Ekrem ATABAY | |
| Fare ve siçanlarda, strychnine ve cardiazol'le husule gelen kramplara karşı chlorpromazine, reserpine ve meprobomate kullanılması hakkında tecrübi araştırmalar | 503 |



TÜRKİYEDE ÇOCUK ÖLÜMÜ

(İkinci Tebliğ)

Dr. Niyazi ERZİN

Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü Müdürü

Türk İjiyen ve Tecrübi Biyoloji Dergisinin C. XVI, Sayı 2 ve 137 inci sayfasında neşrettiğimiz (Türkiye'de Çocuk ölümü) mesaimizi, aynı sistem dahilinde ilerletmiş ve böylece 31 Vilâyetimizde ortalama çocuk ölümü anketimizi tamamlamış bulunuyoruz.

Bizi bu araştırmaya sevkeden sebep, Türkiye'de çocuk doğum ve ilk yaşlardaki ölümü hakkında aylık veya yıllık hiçbir istatistik bulunmamasıdır. Türkiye umumî nüfusunun % 80 ninin oturduğu köylerde doğum ve ölümleri resmî makamlara haber verme işi her zaman ihmâl edilmektedir. Buralarda çok defa doğum vakaları gizli kalmakta ve ancak «evlenme», «askere çağırılma» veyahut ta diğer bazı «adli - hukukî» hâdîseler dolayısıyla çok geç olarak nüfusa geçirilmektedir. Ölüme de hal böyledir. Hattâ o kadar ki, doğan çocukların bir çoğu nüfusa kaydolunmadan ölmekte ve böylece Türkiye'nin nüfus harekâtını mevcut resmî kayıtlardan çıkarmaya da imkân bulunmamaktadır.

Bir memlekette ana ve çocuk dâvasını esaslı bir programa bağlamak için, herşeyden evvel o memleketteki çocuk ölümü hakkında (hiç olmazsa) ortalama bir bilgiye sahip olmak lâzımdır. Aksi takdirde hazırlanacak programın ya noksan kalması veyahut ta tatbıkatta esas gayeye varılamaması gibi mühim bir mahzur ortaya çıkar.

Bilindiği gibi çocuk ölümlerinin en önemlisini, ilk yaş ölümleri teşkil eder. Çocuk bünyesinin en hassas olduğu ilk 12 aylık devredeki ölüm nisbeti ile, bunun sebebi tesbit edildiği takdirde, buna karşı alınacak tedbirlerle hazırlanacak programın yolu nisbeten aydınlanmış olur.

Yukarda kısaca temas edildiği gibi, bizim anketimiz uzun senelere ve muhtelif zamanlara kadar uzanmakta olduğundan, Türkiye'deki çocuk ölümünü tam bir katiyetle ifade etmemekle beraber, ortalama bir nisbet

verdiğinden kıymeti vardır. Bilhassa, Memleketimizde ve hele nüfusun mühim bir çoğunluğunun yaşadığı köylerimizde, halkın yaşayış şartlarında, çocuk bakımı ve besleyişinde ve umumi sosyal ve kültür seviyesinde mühim bir değişiklik olmadığından bu ortalama nisbetlerin bizce önemi büyüktür.

Halbuki, doğum ve ölüm kayıtları günü gününe yapılan memleketlerde bu dâva çoktan halledilmiş ve alınan tedbirler sayesinde de çocuk ölümleri asgarî bir hadde indirilmiştir.

Elimizde bulunan 1955 istatistiklerine göre, bazı ileri memleketlerdeki 0 - 1 yaş ölümünün binde nisbetleri aşağıda gösterilmiştir :

TABLO : 1

| Memleket adı | 0 - 1 yaş 1000 de ölüm nisbeti |
|---------------|--------------------------------|
| İsveç | 17.4 |
| İngiltere | 25.5 |
| Danimarka | 25.2 |
| Amerika B. D. | 26.4 |
| İsviçre | 26.5 |
| Finlandiya | 29.7 |
| Kanada | 31.3 |
| Fransa | 34.3 |
| Cezayir | 44.6 |
| İtalya | 50.9 |
| Batı Almanya | 55.5 |
| Yeni Zelanda | 62.5 |
| Gambia | 94.8 |

Bizim için çok mühim olmakla beraber, Yakın Şark ve Şark memleketlerine ait güvenilir bir istatistik rakamı ele geçiremediğimiz için, memleketimize ait (aşağıdaki) nisbetlerin hangi milletler arasında yer aldığını bilmemize ve bir mukayese yapmamıza imkân bulamadık.

Memleketimize gelince :

Herşeyden evvel şuna işaret etmek isteriz ki, Türkiyemizde doğunu oldukça yüksek bir nisbet göstermektedir. Türk kadını fazla çocuk do-

ğurmakla ilk vazifesini hakkiyle yerine getiriyor. Lâkin çocuk bakımı ve bilhassa beslenmesindeki çok yanlış ve ibtidai şekiller yüzünden, çocuk kaybı da o nisbette yüksektir.

Anketimiz, 31 Vilâyetimizde doğru cevap verebilen (156.733) aile reisine (Ana veya Babaya) tevcih edilmiştir. Bu ailelerdeki canlı doğan çocuk kesafeti 2 sayılı Tabloda görülmektedir :

TABLO : 2

| Her ailede canlı doğan çocuk sayısı | aile sayısı | 100 de nisbeti |
|-------------------------------------|-------------|----------------|
| 1-2 çocuk doğuranlar | 27.242 | 17.3 |
| 3-5 çocuk doğuranlar | 58.461 | 37.4 |
| 6-10 çocuk doğuranlar | 61.299 | 39.2 |
| 11-15 çocuk doğuranlar | 8.775 | 5.5 |
| 15 den fazla çocuk doğuranlar | 946 | 0.6 |

Not : Ankete katılan aile sayısı : 156.733
Bunlarda canlı doğan çocuk : 848.866
Her aileye düşen ortalama çocuk sayısı : 5.4

Yukardaki 2 No. lu cetvelin tetkikinden de anlaşılacağı üzere, memketimizde (şehir, köy veya kasabalarda umumi olarak) her ailenin ortalama 5.4 canlı çocuğu dünyaya gelmektedir. Anketimiz eski senelerin ortalama nisbetini gösterdiğinden, 6 - 10 canlı çocuk dünyaya getiren ilelerin (% 39.2), 11 - 15 canlı çocukları doğanların (% 5,5) ve 15 den fazla çocukları olanların da % 0.6 gibi dikkati çekecek kadar yüksek bir seviyeye erişmektedir.

Bu yüksek sayı ve nisbetlerde eskilerin (bilhassa köylerde) müteadit karıları olmasının tesiri bulunduğu kanaatime varılmıştır. Zira 15 den fazla canlı çocukları doğan 946 aileden :

804 nün 15 — 19 canlı çocukları
114 nün 20 — 24 canlı çocukları
18 nin 25 — 29 canlı çocukları

| | | |
|----------|---------|---|
| 7 nin | 30 — 34 | canlı çocukları |
| 2 nin | 35 | canlı çocukları |
| 1 nin de | 41 | canlı çocuklarının dünyaya geldiği tesbit edilmiştir. |

Yukarda da işaret edildiği üzere, Türk kadının bu kadar velûd olmasına karşılık, aşağıda açıklanacağı gibi, çocuk ölümlerinin de yüksek oluşu nüfus artırımımızın çok yavaş bir tempo ile ilerlemesine sebep olmaktadır.

Anket neticesinde meydana çıkan neticeleri, evvelâ umumi olarak 0 - 12 yaşta vukua gelen çocuk ölümlerini ve sonra da üç yaş grubuna ayırarak tesbit edilen ölüm sayı ve nisbetlerini aşağıdaki 3 sayılı tabloda göstermiş bulunuyoruz :

TABLO : 3

| Canlı doğan çocuk sayısı | Umumi ölüm 0-12 yaş | İlk yaş ölümü 0-1 | II. Devre 2-4 | III. devre 5-12 |
|-----------------------------|---------------------------|----------------------|------------------|--------------------|
| 848.866 | 270.803 | 158.545 | 81,24 | 35,591 |
| 1000 de nisbeti | 319 | 186,7 | 91,5 | 40,8 |

Ekserisini köylüler teşkil eden bu anketteki neticeler birçok yılların ortalamasını göstermekle beraber, aynı zamanda BCG tatbikatı için ele alınan ailelerin hemen hepsini küçük çocukları ile birlikte müracaat edenler teşkil ettiğinden, bizce ifade ettiği mânanın büyük önemi vardır.

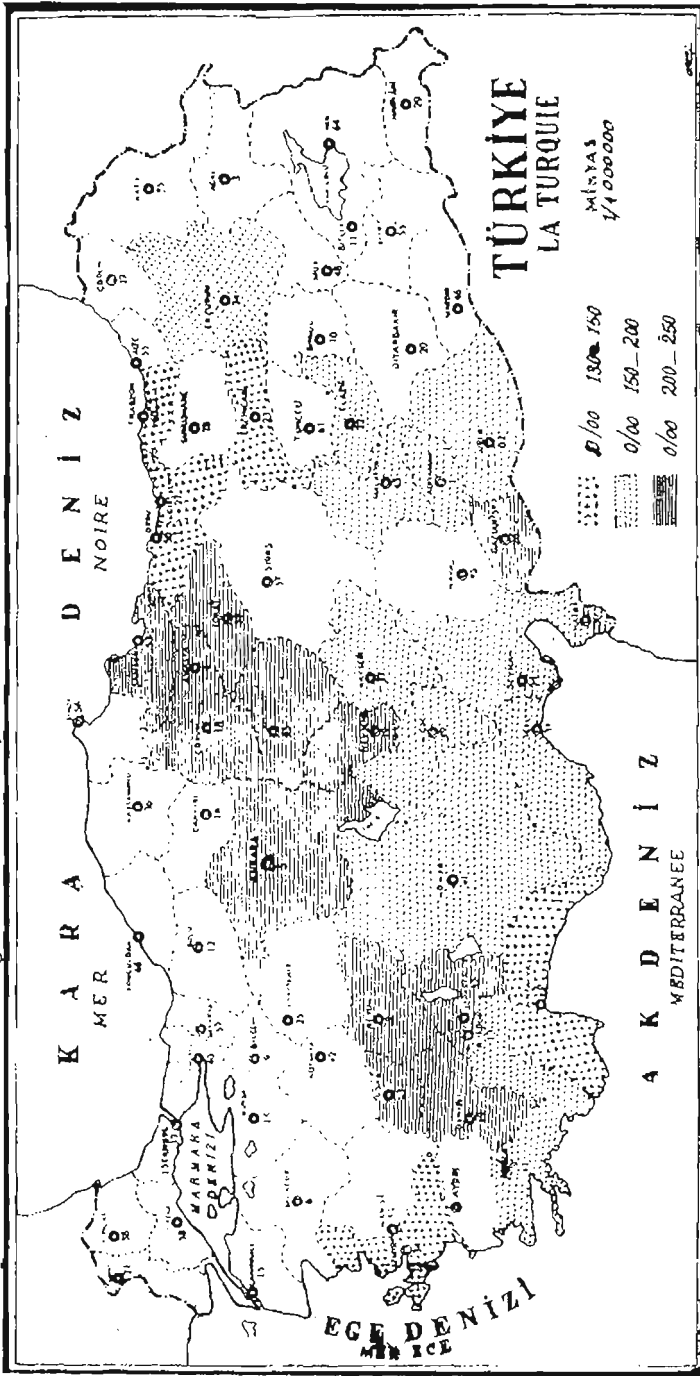
Bundan başka köylerimizdeki beslenme, yaşama ve sosyal şartlar uzun yıllardanberi anketimizin neticesine tesir edecek bir değişiklik arzemediğinden çocuk ölümü sebeplerinde de (toksik yaz ishali ve fena besleme gibi) mühim ilerleme de bahis mevzuu değildir.

Her ne olursa olsun yukardaki cetvelin en mühim kısmı canlı doğan çocukların 0 - 1 yaştaki ölüm nisbeti (Binde 186,7) dir ki, ana ve çocuk sağlığını koruma plânında bu nokta üzerine çok dikkatle eğilmek ve tedbirleri ona göre almak zarureti vardır.

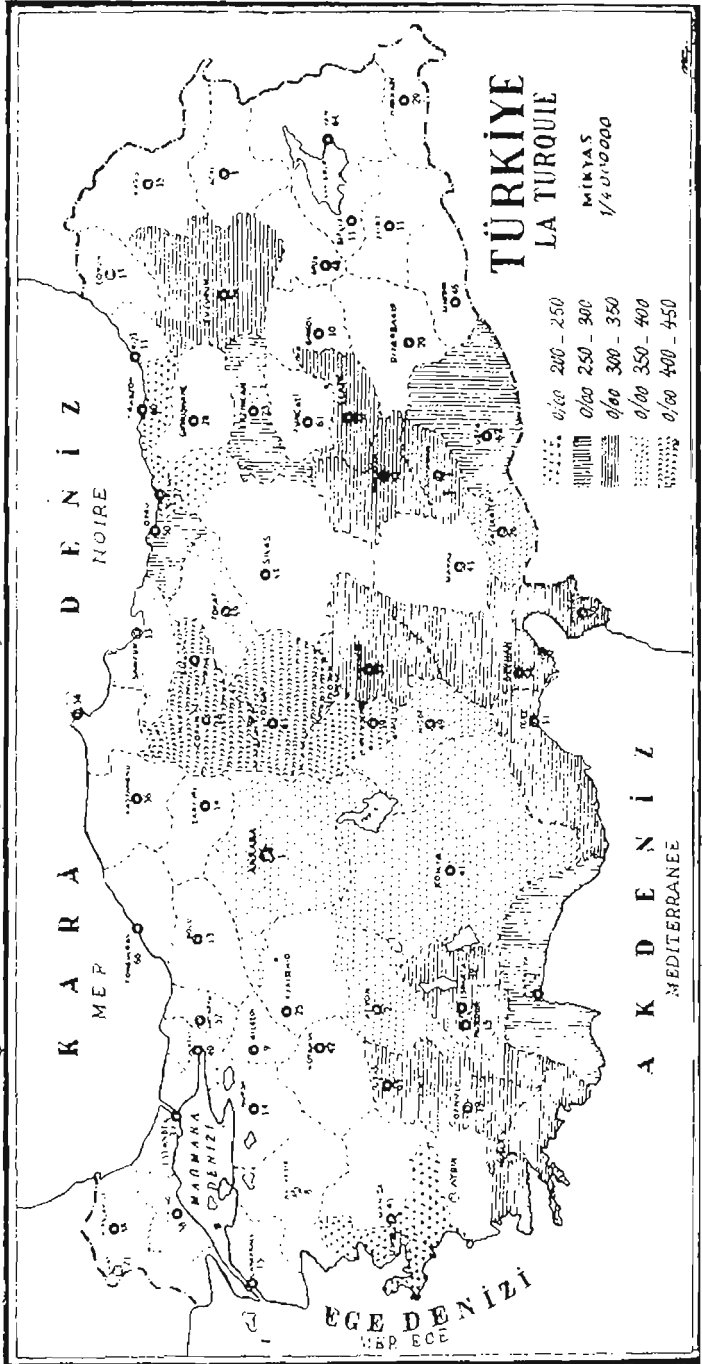
Bu cetveldeki ölüm nisbetlerini daha basit bir şekilde şöylece ifade etmek mümkündür :

Çocukluk çağında (0 - 12 yaş) ölen 1000 çocuktan
595'i ilk yaşta

31 Vilayette 0. 1 Yaş Ölümleri Binde nisbeti.



31 Vilayetteki 0-12 Yaş umumi Çocuk Ölümü Binde nisbelleri.



TABLO : 4

Anket toplanan 31 vilâyetteki çocuk doğum ve ölümü

| Vilâyetler | Tetkik edilmiş Alle Sayısı | Cash Doğan Çocuk | | 0-12 Yaşlarda Umumi ölüm | | 0-1 yaş ölümü | |
|--------------|----------------------------|------------------|---------------------------|--------------------------|---------------|----------------|---------------|
| | | Sayısı | Her Alleye Ortalama Düşen | Sayısı | Binde Nisbeti | Sayısı | Binde Nisbeti |
| Adıyaman | 2.299 | 12.678 | 5.5 | 4.460 | 351 | 2398 | 189 |
| Adana | 13.274 | 82.579 | 6.2 | 25.897 | 363 | 15377 | 189 |
| Ankara | 8.001 | 38.176 | 4.7 | 13.146 | 344 | 7659 | 209 |
| Afyon | 4.686 | 24.016 | 5.1 | 3.873 | 361 | 5409 | 228 |
| Amasya | 4.733 | 28.546 | 6.0 | 11.895 | 416 | 6570 | 230 |
| Antalya | 8.620 | 44.861 | 5.2 | 12.022 | 267 | 6893 | 147 |
| Burdur | 4.327 | 22.248 | 5.1 | 6.715 | 301 | 3999 | 179 |
| Çorum | 4.968 | 29.629 | 5.9 | 13.041 | 440 | 7278 | 245 |
| Denizli | 5.340 | 26.636 | 4.9 | 8.898 | 340 | 5442 | 204 |
| Elâzığ | 1.098 | 7.783 | 4.6 | 2.683 | 344 | 1459 | 188 |
| Erzurum | 528 | 3.001 | 5.6 | 990 | 329 | 573 | 190 |
| Erzincan | 437 | 2.393 | 5.5 | 678 | 283 | 340 | 142 |
| Gaziantep | 5.236 | 30.041 | 5.7 | 10.931 | 363 | 6339 | 211 |
| Giresun | 14.757 | 75.171 | 5.1 | 17.433 | 232 | 9889 | 131 |
| Hatay | 4.495 | 26.690 | 5.9 | 8.699 | 325 | 5081 | 190 |
| İçel | 9.227 | 41.579 | 5.3 | 13.070 | 314 | 8325 | 200 |
| İzmir | 5.824 | 24.602 | 4.2 | 4.833 | 196 | 3035 | 123 |
| Isparta | 839 | 4.101 | 4.8 | 1.389 | 338 | 926 | 225 |
| Kayseri | 7.552 | 43.544 | 5.8 | 14.793 | 340 | 8389 | 193 |
| Konya | 2.000 | 11.711 | 5.8 | 4.302 | 367 | 2182 | 187 |
| Malatya | 1.335 | 7.454 | 5.5 | 2.439 | 327 | 1308 | 175 |
| Muğla | 845 | 4.245 | 5.0 | 1.391 | 327 | 851 | 200 |
| Nevşehir | 877 | 5.801 | 6.6 | 2.340 | 403 | 1385 | 238 |
| Niğde | 2.200 | 13.712 | 6.2 | 4.875 | 355 | 2471 | 180 |
| Ordu | 7.553 | 40.539 | 5.3 | 10.588 | 261 | 5666 | 139 |
| Samsun | 15.515 | 88.737 | 5.7 | 34.947 | 393 | 19749 | 222 |
| Tokat | 7.400 | 43.137 | 5.8 | 17.016 | 394 | 9405 | 218 |
| Trabzon | 7.877 | 41.743 | 5.2 | 9.005 | 215 | 5137 | 123 |
| Urfa | 806 | 4.471 | 5.5 | 1.321 | 295 | 707 | 158 |
| Uşak | 2.584 | 13.431 | 5.1 | 4.611 | 343 | 2804 | 208 |
| Yozgat | 890 | 5.611 | 6.3 | 2.522 | 449 | 1409 | 251 |
| Yekûn | 156.723 | 848.866 | 5.4 | 270.803 | 319 | 158.545 | 170 |

285'i 2 — 4 yaşlarda ve

120'si 5 — 12 yaşlar arasında ölmektedir.

Anketimizin ikinci kısmı, Türkiyedeki çocuk ölümlerinin, memleketin muhtelif bölgelerine ve vilâyetlerine yayılış nisbetlerini tesbit etmek maksadiyle düzenlemiş bulunuyoruz. Bütün vilâyetleri bu bakımdan tamamlamayı çalışma programımıza almışken, önümüze çıkan bazı engeller yüzünden haritalardaki gösterdiğimiz ancak 31 Vilâyetimizde anket toplamak mümkün olabilmıştır.

Bu tetkiklerin her vilâyete göre ayrı ayrı neticeleri 4 sayılı tabloda görülmektedir.

4 sayılı tabloda tetkik edilen 31 vilâyetteki sayı ve nisbetler ayrı ayrı gösterilmiştir. Bundan sonraki iki tabloda ise ilk yaş çocuk ölümleri ile 0-12 yaşlardaki umumî çocuk ölümleri ve bunların nisbetleri vilâyetlere göre ayrıca gösterilmiştir.

TABLO : 5

Canlı doğan çocuklarda görülen ilk yaş ölümünün 1000 de nisbetlerine göre muhtelif vilâyetlere yayılışı

| Grup | 0-1 yaşta çocuk ölümü 1000 de | Vilâyetlerin adı |
|------|--|--|
| 1 | 130-150 | Erzincan, İzmir, Ordu, Trabzon, Giresun, Antalya. |
| 2 | 150-200 | Malatya, Adıyaman, Urfa, Kayseri, Seyhan, Hatay, İçel, Burdur, Konya, Muğla, Erzurum, Elâzığ, Niğde. |
| 3 | 200-250 | Gaziantep, Samsun, Tokat, Amasya, Çorum, Yozgat, Nevşehir, Ankara, Afyon, Isparta, Uşak, Denizli. |

TABLO : 6

0 - 12 yaş umumi çocuk ölümünün muhtelif vilâyet gruplarındaki 1000 de nisbetleri

| Grubu | Her âileye düşen canlı çocuk (ortalama) | 0-12 yaşlardaki ölüm nisbetleri (1000 de) | Vilâyetler |
|-------|---|---|--|
| 1 | 5,1 | 200-250 | Giresun, Izmir, Trabzon. |
| 2 | 5,3 | 250-300 | Ordu, Urfa, Antalya, Erzincan. |
| 3 | 5,4 | 300-350 | Hatay, İçel, Muğla, Uşak, Seyhan, Burdur, Kayseri, Denizli, Malatya, Isparta, Adıyaman, Elâzığ, Erzurum. |
| 4 | 5,6 | 350-400 | Samsun, Tokat, Ankara, Afyon, Konya, Niğde, Gaziantep. |
| 5 | 6,2 | 400-450 | Anıyaya, Çorum, Yozgat, Nevşehir, |

Bu cetvelin tetkikinden anlaşılacağı üzere, her âileye düşen canlı çocuk doğumu nisbeti arttıkça, ölüm nisbetleri de buna muvazî olarak artmaktadır.

HÜLÂSA :

- 1 — Türkiye'nin 31 vilâyetinde çocuk ölümü üzerinde bir anket yapılmıştır. Suallere doğru cevap veren (156.733) aileden alınan neticeler, ikinci bir tebliğ olarak yayımlanmıştır.
- 2 — Bu 156.733 aileden, (848.866) canlı çocuk doğmuş olup, her aileye ortalama (5,4) canlı çocuk isabet etmektedir. Buna göre :

| | | | | |
|-----------|--------|---------|-------|-------------------------------------|
| Türkiyede | % 17,3 | ailenin | 1— 2 | canlı çocuğu |
| | % 37,4 | ailenin | 3— 5 | canlı çocuğu |
| | % 39,2 | ailenin | 6—10 | canlı çocuğu |
| | % 5,5 | ailenin | 11—15 | canlı çocuğu |
| | % 0,6 | ailenin | 15 | den fazla canlı çocuğu doğmaktadır. |

3 — Yine bu tetkikler neticesinde, Türkiyede ortalama canlı doğan çocukların :

0—1 ilk yaş ölüm nisbeti 1000 de 186,7

2—4 yaş ölüm nisbeti 1000 de 91,5

5—12 yaş ölüm nisbeti 1000 de 40,8
ve umumi olarak ta

0—12 yaş ölüm nisbeti 1000 de 319 dur.

4 — Anket toplanan 31 vilâyete ait müfredath cetveller bu makaleye eklenmiştir.

Teşekkür :

Bu anketin dikkatle toplanmasına emek sarfeden Türkiye BCG Kampanyası Başkanı Dr. Hamdi Açıca, ekip Başkanına ve her ekipte çalışan Sağlık Memuru arkadaşlarımıza, ve bu istatistikleri tek başına dikkatle tasnif eden Enstitü Kitaphane memuru Duygu Aksoya burada teşekkürü bir vazife sayıyorum...

CHILD DEATH IN TURKEY

(Second Reporting)

SUMMARY

Dr. Niyazi ERZİN, Director

Reflk Saydam Central Institute of Hygiene

This is the second reporting under the same headline; the first was published in 1956 (Turk. Bull. of Hyg & Exp. Biol. Vol. XVI/2). From that time onward work completed in 31 provinces out of 6 which we presume represent specially the county people rather than Cities, in Turkey.

A questionnaire filled up during BCG campagne and the subsequent figures collected from 156,733 families which gives correct answer to our questions.

848,886 live births recorded from these 156,733 families; this means that average children size for families are about 5.4 in general. On the other hand, the percentage of different number of children per-families also written below :

almost

17.3 % of families have 1—2 live birth

37.4 % of families have 3—5 live birth

39.2 % of families have 6—10 live birth

5.5 % of families have 11—15 live birth

0.5 % of families have 15 or more live birth

From the above information one can easily see that with 37.4 and 39.2 % families have either 3-5 or 6-10 children respectively which gives a fairly clear idea about the family size in majority in the studied areas.

The death rate for children from 1 up to 12 years of age are also recorded :

0— 1 in childhood it is about 186.7 per 1000 L.B.

2— 4 age group it is about 91.5 per 1000 L.B.

5—12 age group it is about 40.8 per 1000 L.B.

As it is seen, there is more death during the first year of life than the whole remaining 11 years &. the death rate for 0-12 years age group is 319 per 1000 live birth.

In Turkish title, death rates for different western countries and the details of the survey for the studied 31 provinces are given on different tables.

Acknowledgement :

Author wishes to express his sincer thanks to Dr. Hamdi Açıkan and his sanitarians who work in the field for collecting reliable information and to Miss Duygu Aksoy, librarian, for her precise classification of the finding.

TÜRKİYE'DE ÇOCUK IMMUNİZASYONU (*)

Dr. Necmettin AKYAY

Reşîk Saydam Merkez Hıfz. Ens.

aşı ve serum şubesi Md.

A N K A R A

Doç. Dr. Nusret H. FİŞEK

Hıfzıssıhha Okulu Müdürü

A N K A R A

Modern tıbbın en önemli ve bilhassa Memleketimiz için en çok üzerinde durulması gerekli kolu şüphesiz ki koruyucu hekimliktir. İkinci Dünya Savaşından sonra, bilhassa 1950 den bu yana, hemen bütün memleketler, Dünya Sağlık Teşkilâtı bu istikâmette hummalı faaliyet sarfetmekte, bu alanda büyük mesafeler almaktadır. Koruyucu hekimliğe şimdiye kadar gereği gibi önem verilmemiş olan Memleketimizde de son yıllarda bu hususta sarfedilen mesai memnuniyet verici telâkki edilebilir.

Memleketimizde, bilhassa çocuk hekimlerinin koruyucu hekimliğe eskisine nazaran daha fazla ehemmiyet verdiklerini görmek memnuniyeti mucip bir olaydır. Çocuklarda koruyucu hekimlik sahasında, çocukları bulaşıcı hastalıklardan koruma başta gelir. Bunun dışında nütrisyon ve ruh hastalıklarına karşı koruma mevzuları da koruyucu hekimlik içine girebilir; bittabi bu mevzular bizim konumuz dışındadır. Bu konferansımızın mevzuu çocukların enfeksiyon hastalıklarından korunması keyfiyetidir.

Mikroorganizmalarla vücut arasındaki mücadelede çeşitli mükânlarımız mevcuttur. Bunlar başlıca aktif koruma, sero - profilaksi ve kemo - profilaksi olarak mütalâa edilebilir. Bizim konumuz yalnızca aktif immünizasyondur.

Biz burada çocuklar için birinci derecede ehemmiyetli olan boğmaca, difteri, tetanoz, tüberküloz, çiçek, B.C.G. ve polio profilaksilerinden bahsetmek istiyoruz.

Malûm olduğu veçhile aktif korunmayı temin eden aşılardır. Uzviyette muayyen intan hastalıklarına karşı bağışıklık husule getiren müstahzarların hepsine birden «aşı» tabirini kullanmakta hata yoktur. Bun-

(*) IX uncu Türk. Mikrobiyoloji Kongresinde tebliğ edilmiştir.

lar. difteri, tetanoz gibi anatoksin, BCG ve çiçek gibi attenué veya canlı mikroorganizma veya virus olabilir. Yahutta boğmaca ve tifoda olduğu gibi öldürülmüş mikrob emülsiyonları olur. İfadede kolaylık temini bakımından hepsine birden «aşı» tabirini kullanacağız.

UMUMİYET İTBARIYLA AŞILARDA ARANMASI GEREKLİ VASIFLAR :

Bir aşıda aranması icabeden vasıflar, zararsızlık, tali reaksiyonların mümkün olduğu kadar azlığı ve uzun devam eden bir bağışıklık elde edilebilmesi keyfiyetleridir.

Memleketimizde aşılardan hepsi Devlet laboratuvarlarında hazırlanmakta oldukları, Devletin kefaleti altında buldukları için zararlı tesirleri olabileceği ihtimal dışı değilse bile çok nadi rvakalara inhisar eder. Meselâ difteri proteinine karşı hassasiyetten ileri gelen 2 - 3 gün devam eden yüksek ateş ve zerk mahallinde geniş kızartı, çiçekten sonra ansefalit polio salgınlarında aşı tatbikatından sonra felçlerin hissedilir bir şekilde artması bu zararlı tesirler arasında mütalâa edilmelidir. Ancak şurasını önemle belirtmek lâzımdır ki aşının tali tesirinden korkarak bilfarz difteri tehdidi altında çocuğu aşısız olarak hastalığa maruz bırakmak şüphe yok ki hataların en büyüğü telâkki edilmelidir. Hiçbir hekimin korunma vasıtası bulunan bir hastalığa karşı çocuğu silâhsız bırakması hakkı değildir. Bütün mesele en zararsız yolu bulmaktır.

Memleketimizde Veremden çocuk ölümü nisbeti yüzbinde 85 - 150 dir. BCG. tatbikatında vukuu melhuz arızalar ise yüzbinde birinde de altındadır. Şimdiye kadar bu arızalardan ölene de raslanmamıştır.

Ölüm tehlikesi bu kadar yüksek bir hastalığa karşı nahoş bazı konplikasonlardan korkarak aşından vazgeçmek ilmi bir hareket, her şeyden evvel akıllıca bir düşünce olarak kabul edilemez. Diğer aşılar için de aynı mülahazaları ileri sürmek pek tabiidir.

En iyi immünizasyon temin eden preparatları hazırlamak laboratuvarlarının, Türkiyede devletin vazifesidir. Memleketimizde Refik Saydam Enstitüsünde hazırlanan aşılardan uluslararası standartlara göre mukayeseli olarak kontrol edilmekte, bağışıklık verme kudreti yeter görülenler piyasaya verilmektedir.

AKTİF KORUMADA DİKKATE ALINMASI GEREKLİ BAZI PRENSİPLER :

İyi bir koruma temininde aşının efikasitesinin önemi olduğu gibi dozların, entervallerin, aşılama şemasının da ehemmiyeti büyüktür.

Bu hususları teker teker mütalâa etmek yerinde olur :

a) Bazı kimseler pek küçük dozlarla immünize edilebildikleri halde bazıları için bu miktar kâfi gelmeyebilir. Hassas şahıslarda husulü mel-huz allerjik reaksiyonlar dikkate alınmazsa fazla antijen zerkinde hiç-bir mahzur yoktur. Bilâkis antijen miktarının fazlalığı daha sağlam bir muafiyet husulüne hizmet eder. Çocuklar bazı aşularla büyüklere nazaran daha güç bağışıklık kazanırlar. Bilhassa kız çocukları için bu husus daha ziyade varittir. Bu hususlar göz önüne alınarak, eskiden olduğu gibi aşı dozlarını yaşlara göre küçültmek doğru değildir. Hemen hemen bütün aşular, büyüklerde olduğu gibi, şiddetli reaksiyonlar göstermez. Yaş fazlaştıkça reaksiyon nisbeti ve şiddeti artar. Bilhassa difteride bu husus daha belirlidir.

İkinci hususta, her zerkte dozları arttırmak keyfiyettir ki, eski immünizasyon şemalarında bu görüş dikkate alınmıştı. Dozları arttırmak suretiyle elde edilen bağışıklığın daha iyi olduğuna dair elde ilmi deliller yoktur; bu itibarla aşırı müsavi dozlarda yapmak karışıklığa meydan vermemek, aşulamada basitliği temin etmek bakımından faydalıdır.

b) Zerk adetleri de oldukça mühim bir faktördür. Faraza üç zerkte tamamlanacak bir aşırı ikiye bölerek iki zerkte ikmal etmek belki pratik bakımdan fayda sağlayabilir, fakat iyi bir immünite elde edilmez. Üçten fazla adette zerk in daha iyi muafiyet verdiği de isbat edilememiştir. O halde zerkedilecek antijeni üç dafada zerk etmek maksada kifayet eder.

c) İyi bir muafiyet temini, zerkler arasındaki müddete de sıkı sıkıya bağlıdır. Fasila azaldıkça muafiyet husulü azalır. Anatoksin aşularında üç haftadan daha az bir mesafe bırakmak muafiyetin iyi husule gelmemesine yol açar. Şimdiye kadar birer hafta arayla yaptığımız tifo aşısını dahi 2 - 3 hafta arayla yapmak daha uygun olur.

KARMA AŞILAR :

Çocukları çeşitli enfeksiyon hastalıklarından korumak için aşuları birbirine karıştırmak suretiyle ameli faydalar sağlanması düşünülmüştür. Bu şekilde hazırlanan aşuların tali reaksiyonlarının daha fazla olacağı düşüncesi hiçbir tecrübi bilgiye dayanmamaktadır. Bu hususta yapılan

bir çok tecrübelerin bu görüşü teyit etmediği isbat edilmiştir. Volk, beş çeşit aşırı karıştırarak tatbik ettiği halde herhangi zararlı tesir müşahade etmediğini bildirmektedir.

Karma aşuların asıl mühim faydaları sinerjestik tesir dolayısıyla birbirlerinin immünizan kudretlerini arttırmaları keyfiyetidir. Buosfield'in yaptığı enteresan bir deneyde yalnız yapılan difteri aşısıyla temin edilen muafiyetin, bu aşının bir bakteri aşısı (boğmaca, tife) karışımı ile elde edilen bağışıklıktan farklı derecede düşük olduğu tesbit edilmiş bulunmaktadır. Umuniyetle, bakteri aşuları ilâvesiyle anatoksin aşularının bağışıklık verme kudretleri 2,3 misli arttırılabilmektedir. Esasen anatoksinlere adjuvant maddeler ilâvesiyle kudretlerini arttırılabileceği bilinen hakikatlerdendir. Bu itibarla çocuk immünizasyonlarında karma aşular kullanmak en iyi ve emin bir immünizasyon yoludur.

DİFTERİ İMMÜNİZASYONU :

Çocuk immünizasyonunda en mühim bir yer tutan ve verdiği bağışıklık % 100 olan aşı şüphe yok ki difteri aşısıdır. Memleketimizde 1952 de tarafımızdan yapılan hassasiyet araştırması çalışmalarında, köy çocuklarının % 44 ü Schick müsbet bulunmuştur. Bu çocukların yaşları 0 - 12 olup Schick tatbik edilen çocuk adedi ise 340'dir. Deneme Ankara civarında Hasanoglan ve Eminadağ köylerinde yapılmıştır. En fazla 5 yaşına kadar olanlarda Schick pozitif fazla bulunmuştur. 6 yaşından sonra bu nisbet süratle azalmaktadır. Meselâ 2 yaşında 35 çocuktan % 71 i pozitif iken 8 yaşında 32 çocuktan bu nisbet % 29 bulunmuştur. Bu etüd bize, bilhassa okul çağından evvelki çocuklarda difteriye karşı hassasiyetin ne kadar yüksek bulunduğunu ve netice olarak immünizasyonunun ne mühim bir problem olduğunu isbata kafidir.

Bu mevzuda yabancı literatürde de bir çok neşriyat mevcuttur. Elzümle Park ve Parkinns'in yaptıkları, araştırmalarda, yeni doğmuş çocuklarda Schick taammülü % 7 müsbettir. Bu nisbet üç aydan evvel % 15, 3-6 aylık iken % 30 ve nihayet 1 yaşında % 91 - 93 dür.

Zingher'e göre 5 yaşına kadar çocuklarda müsbetlik % 60, kâhillerde ise % 12 dir. Muhtelif yazarların farklı neticeler alması, kullanılan toksine, taammülü yapma tekniğine ve nihayet neticeyi okuma ve tefsire bağlıdır.

Memleketimizde difteri son yılların en önemli enfeksiyon hastalığı olarak görülmektedir. Elimizde mevcut 1955 - 1957 istatistikleri bunu vazih olarak göstermektedir. 1945 denberi difteri muntazaman artmış-

tır. Faraza 1957 de bu adeğ 4830 u bulmuş ve morbidite nisbetide yüzde 20.1 olmuştur. Bu vakalardan 670 i ölmüştür. (% 12.5) Demek oluyor ki vasati her gün 2 çocuk ölmektedir. Bu ihvai malûmatın sağlık otoritelerine yapılan ihbarlara dayanarak Sağlık Vekâletince neşredilen istatistiklerinden çıkarılmış olduğunu hatırlatmak isterim. İhbar edilmeyen, teşhis edilemeyen vakaları da buna eklersek işin azemeti belirmiş olur.

Difteri aşısı tatbik edilmiş çocuklarda Schick hemen % 100 negatif hale gelir. Bazı çocukların muntazaman aşılandıkları halde Schick teanınîlîniin menfiye dönmemesi bunların antikör teşkil etme kaabiliyetlerinin pek fazla zaif olduğuna delâlet eder.

Aşılı çocuklarda her sene antitoksin titrajları ve Schick testi ile kontroller yapılmıştır. Aşıdan bir yıl sonra çocuklardan % 3 ünün, 3 yıl sonra % 8 inin, 5 yıl sonra ise % 34 ünün pozitive döndüğü görülmüştür.

Difteri aşısının koruyucu değerini epidemiyolojik olarak müşahede ve isbat etmek kaabilirdir. Amerika ve bir çok Avrupa memleketleri umumi aşılama yoluyla difteriyi ortadan kaldırmaya muvaffak olmuşlardır. Buna en güzel mîsâl Danimarkadır. Danimarkada 1945 de 2667 difteri vakası tesbit edilmişken bu gün bu memlekette difteri vakasına raslamak kaabil değildir. Difteride aşıyla eradikasyon mümkündür. Bir memlekette aşılama yolu ile hastalığı önleye bilmek için hassas şahısların % 70 ini aşılama lâzumdur. Memleketimizde 0 - 14 yaşları arasındaki çocuk adedi yuvârlak bir hesaba 8 milyon civarındadır. Eu hesaba takriben 5 milyon çocuğu aşılamaamız icabetmektedir ki difteride eradikasyona muvaffak olalım.

Türkiyede sağlık teşkilâtı vasıtasıyla difteriye aşılanan çocuk adedi 600 - 700 bini geçmez, yani biz hassas kitlenin ancak % 10 - 15 ini aşıliyoruz demektir.

Difteri aşısı, Fransa, Yunanistan, İtalya, Bulgaristan, Polonya, İspanya, Çekoslovakya ve Yugoslavyada tatbiki mecburi aşılar arasındadır.

Memleketimizde difterinin mecburi tatbikine dair kanuni bir müeyyide mevcut değildir. Ancak Umumi Hıfzıssıhha kanununa göre Sağlık Vekâleti lüzum gördüğü yerde, lüzum gördüğü aşıları mecburi olarak tatbik edebilir. Türkiyede, ilkokul çağındaki çocuklara okullarında, bilhassa şehir ve kasabalarda difteri - tifo veya difteri - tetanoz - tifo tatbik edilmektedir. Okul çağından evvelki çocukların difteriye aşılamaası en büyük bir problem olduğuna göre asıl mühim olan bunların hastalık-

tan korunmasıdır. Bu işi sağlık merkezleri ve ana - çocuk sağlığı merkezleriyle kısmen de olsa uygulamak mümkündür kanaatindeyiz.

Bir şahsın difteriye muaf olabilmesi için serumda cc. de 0.01 ünite antitoksin bulunması kâfidir. Bu seviyenin altında bir antitoksinle muafiyet mümkün olamaz.

Bazı memleketlerde Schick testi ile hassasiyet araştırması yapıldıktan sonra aşı tatbik edilmektedir. Dünya sağlık teşkilâtı bu usule lüzum olmadığını bildirmektedir. Ancak 14 yaşından yukarı kimselerde difteri aşısı tatbiki istenirse hassasiyet aramak uygun olur, zira yaş ilerledikçe aşından ileri gelen reaksiyonlar artar.

İkinci husus Schick taamüü sonucunun mutlak bir mânâ ifade etmemesidir. Bu gün menfi reaksiyon veren bir şahıs, faraza üç ay sonra serumdaki antitoksin seviyesinin düşmesiyle müsbete döner, keza bazı ahvalde Schick toksinini nötralize edecek kadar uzviyette antitoksin vardır, lâkin bir hastalık muvacehesinde basillerin tevlit ettikleri toksin barajı yıkabilir. Umumi tatbikatta Schick ile hassasiyet araştırılması çok külfetli bir iş olur. Aşı reaksiyonları da izanı edilecek kadar fazla görülmemektedir.

Yukarıda arzettiğimiz gibi zerke dlecek antijen miktarı ile enterval-ler de difteri immünizasyonunda rol oynar. Bu hususta yapılmış bir çok deneyler mevcuttur Scheibel ve arkadaşları 4 hafta arayla 1 er cc. 2 enjeksiyonla % 100 bağışıklık, 2 defa 0.5 cc. ile % 97.4 4 defa 0.2 cc. zerkiyle keza % 100 ve 2 defa 0.2 cc. aşı zerkiyle de % 92.5 bağışıklık elde etmişlerdir. Bunlar serumda antitoksin titraji yoluyla ölçülmüş, ve 0.01 ünite üzerinde antitoksin elde edilenler bağışık itibar edilmişlerdir.

Bizim tatbik ettiğimiz usul 3 — 4 hafta arayla 1 er cc. olmak üzere üç enjeksiyondur. Kullandığımız aşı brüt anatoksindir. 50 - 70 Lf. değerindedir. Karma aşuları da aynı miktarda zerketmekteyiz. Tatbikatta doz bakımından yaş farkı gözetilmemektedir.

Tali reaksiyonlardan da umumi bilgi arasında bahsetmek yerinde olur. Dünya Sağlık Teşkilâtı Ekspertler Komitesi 38'i tecavüz etmeyen ateş ve 20 mm. yi geçmeyen mevzû kızartıyı normal telâkki etmektedir. Biz, memleketimizdeki tatbikatta bu ölçüyü aşan vakaların nisbetini binde 2 - 3 olarak tesbit etmiş bulunmaktayız. Tasfiye edilmemiş, brüt anatoksinler biraz daha fazla reaksiyon husule getirmektedirler. Ancak bu gün yerleşmekte olan bazı kanaatlara göre tasfiye sırasında immünizasyonda büyük rolü bulunan proteinlerin de kaybolduğunu ve netice olarak pürifiye aşuların iyi bağışıklık vermedikleri bildirilmektedir. Non

spesifik proteinler bir adjuvant madde gibi tesir ederek muafiyeti arttırdığı, bu görüşü, bakteriyel karışık anatoksinlerin çok üstün bir muafiyet vermesiyle desteklemiş oluyoruz.

Bir zamanlar adsorbe aşular dünyada revaç bulmuştu. Bunlar, iki enjeksiyonda muafiyet temin etmek, konsantre olma yönünden tercih edilmekteydi. Bu gün, bilhassa polionun fazla olduğu yerlerde felçlerin artmasına sebep olması bakımından terkedilmeye başlanmıştır. Adele içine zerki, ağırlı nodüller husule getirmesi bakımından da bazı zorluklarını zikretmek icabeder. Şaplı aşuların iki zerkte daha kuvvetli muafiyet temin etmesi bakımından memleketimizde de uygulanması muvafık olur.

Difteri proteinine karşı fazla hassas çocuklarda dozları yarıya, icabederse daha aşağıya indirerek immünizasyona devam etmek uygun olur. Bilhassa yaşı büyük olan çocuklarda zerkten evvel Moloney testine başvurmak (anatoksinin 1/100 sulandırımından 0.1 cc. deri içi zerki), 48 saat içinde hassasiyete delâlet edecek mevzii reaksiyon görülmediği takdirde aşulamak muvafık olur.

BOĞMACA İMMÜNİZASYONU :

Türkiyede boğmaca aşısının istihsaline 1948 yılında Enstitümüzde başlanmıştır. Bundan evvel gayet mahdud şekilde hariçten ithal edilen çeşitli aşular kullanılmaktaydı.

Boğmaca aşısının geniş nisbette hazırlanmasını Kendrick'in çalışmalarına borçluyuz. Bu Amerikalı kadın araştırmacı kendi adıyla isimlendirilen üretim yerinde aşı ihzar ettiği gibi, farelerde kontrol metodlarını da vazetmiştir. Bilâhara, 1950 den sonra Cohen ve Wheeler adlı araştırmacılar Cohen - Wheeler adıyla anılan sıvı üretim yerini bularak istihsal sahasında büyük bir gelişme sağlamaya muvaffak olmuşlardır. Biz. her iki usulü de kullanmaktayız.

Boğmaca aşısının koruyucu tesiri daha 1929 da Madsen in Danimarkada Feroe adalarında yaptığı maruf tatbikatı ile anlaşılmuş, bugüne kadar bu vadede yapılan sayısız saha tatbikatı ve laboratuvar deneyleri aşının koruyucu tesirini isbat etmiştir. Aşularda enfeksiyon nisbeti % 15 olduğu halde, aynı şartlara maruz bırakılan aşısız çocuklarda bu nisbet % 88 dir.

Boğmaca, bilhassa 5 yaşından küçük çocuklarda ölümlere sebep olduğu cihetle, tahsisen süt çocuklarını, beş yaşından küçükleri muaf bulundurmamak yerinde olur. Boğmacada anadan gelme bir bağışıklık ba-

his konusu değildir; bu itibarla çocukları 2 - 3 aylık iken aşılama icabeder.

Bir immunizasyon dozu 55 - 60 milyar jerm kabul edildiğine göre bunu 3 veya 4 enjeksiyona bölerek 3 - 4 hafta arayla tatbik etmek uygun olur.

Elimizdeki aşuların kesafeti cc. de 10 veya 20 milyar jermdir. 10 milyardan 1. 1. 5, 1. 5. ve 1.5 yapmak, 20 milyardan ise üç defa 1 er cc. zerk kâfidir.

Boğmacada bağışıklığın mekanizması iyice bilinmemektedir. Basilli somatik ve kapsüler olmak üzere iki antijeni mevcuttur ve basil bir toksin husule getirmektedir. Fakat boğmacada immünitenin antitoksik olduğuna dair elimizde kesin bir bilgi mevcut değildir. Protektif bir antijenin mevcudiyeti muhakkaktır.

Muafiyetin kontroli agglütinasyon, kompleman birleşmesi taamülleri, opsono - phagocytäre reaksiyonlar ve cilt hassasiyetleri ile mümkün olabilmektedir. Boğmacada muafiyetin bunlarla muvazi gitmediği isbat edilmiştir.

Memleketimizde boğmaca aşısı tatbikatından sonra görülen reaksiyonlar dikkate alınmayacak kadar azdır; nadir vakalarda 37,5 - 38 ateş ve kırıklık görülmekte. bu haller de 10 - 12 saati aşmamaktadır.

Yabancı literatürde, bilhassa jerm adedi yüksek aşuların tatbikinden sonra, predispoze, asabi çocuklarda konvülsiyonların görüldüğü kaydedilmektedir. Biz, bu gibi ihtilatlara raslamadık. Keza aşidan sonra ansefalitler de görmedik.

Çocuk immunizasyonunda en iyi kombinasyon Difteri - tetanoz - boğmaca üçlü aşısıdır. Okul çağından önceki çocukları bu üçlü aşıyla aşılama en iyi yoldur.

Boğmaca, anatoks'in aşuları gibi uzun ve devamlı bağışıklık veren bir aşı olduğu c'hetle her yıl tekrarına lüzum yoktur. Klâsik aşı tatbikatından sonra ertesi sene bir rapel enjeksiyon tatbiki, bilahara çocuk 4 - 5 yaşına geldikten sonra bir rapel daha yapılması maksada kifayet eder.

TIFO IMMÜNİZASYONU :

Umumi kanaat hilafına tifo bir kâhil hastalığından ziyade çocuk hastalığıdır. Çocuklarda hastalığın gözden kaçması, hastalığın hafif seyretmesinden ve her ateşli diyareden hemokültür vesaire gibi laboratuvar araştırmaları yapılmamasından ileri gelmektedir.

Kâhilleri tifoya karşı aşı ile muaf kılmak daha kolaydır; çocuklar-
da muafiyet tessüsü daha güç temin edilmektedir. Bu itibarla yaş dikka-
te alınarak aşı dozları azaltılmamalıdır. Çocukları da kahiller gibi 1 - 3
hafta arayla 1 er cc. olmak üzere üç zerkle immünize etmelidir.

Tifoda aşı imâl tekniği, dozlar ve entervaller hakkında kesin hüküm-
lere varılamamıştır. Bu gün elimizde en iyi bağışıklık temin eden bir
aşığı seçebilecek bir laboratuvar metodu maalesef mevcut değildir.

1954 de Yugoslavyada Dünya Sağlık Teşkilâtının iştirâkiyle yapı-
lan saha tatbikatında 56 derecede inaktive edilerek % 0.5 fenolle pre-
zerve edilmiş aşı, (ki bu gün kullandığımız metoddur) alkolle öldürü-
lüp yine alkolle prezerve edilmiş aşidan muafiyet temini bakımından üs-
tün bulunmuştur. Halbuki laboratuvar usulleriyle yapılan araştırmalar-
da alkollü aşı fenollüye nazaran çok üstün bulunmuştu.

Doz, zerk aralıkları ve konsantrasyon bakımından da bir standardi-
zasyon teminine muvaffak olunamamıştır. Bu gün bizim yaptığımız ve
uyguladığımız zerk usulü 1 - 3 hafta arayla 1 er cc. 3 zerkten ibarettir.

1959 da Rabatta toplanan eksperler komitesi mukarreratında tifo
aşısını da anatoksin aşıları gibi 3 - 4 hafta arayla tatbiki tavsiye edil-
mekte ve aşının uzun bir bağışıklık temin edeceği mülâhazasıyla her yıl
rapel aşı tatbikatına lüzum olmadığı ve 3 - 4 yılda bir mükerrer aşı tat-
bikatının immünitenin devanı için kifayet edeceği noktai nazarı müdafaa
edilmektedir. Esasen tifo bu gün gelişmiş memleketlerde umumi tatbi-
kattan kaldırılmıştır. Tifo mücadelesi aşidan ziyade bir sanitasyon me-
selesidir. Az gelişmiş veya bizim gibi gelişmekte olan memleketlerde
tifo yine önde gelen bir problem olduğuna göre tifo aşısı tatbikatından
muistağni kalamıyacağımız tabiidir.

Diğer immünizasyonlarda olduğu gibi tifoda da bir plân ve prog-
ramımız olması lâzımdır. Aşığı okullarda, işyerlerinde, askeri birliklerde,
maden ocaklarında, hapishanelerde, elhasıl insan kesafetinin fazla ol-
duğu yerlerde rutin olarak uygulamak gerektir. Bunun dışında kalan
yerlerde, geliş güzel tatbikat zaman ve para israfına sebep olur. Bir de
tifonun hiperandemik olarak daima yüksek seviyede görüldüğü mahdud
ve belirli odaklarda aşı tatbikatı lüzumludur. Böyle odakların bilinmesi
için bittabi epidemiyolojik araştırmaların yapılması, memleketin bu yön-
den yapılmış istatistiği ve hattâ coğrafyası yapılması icabeder. Türki-
yede tifo morbiditesi yüzbinde 21 dir. Meselâ 10 yıllık istatistiklerle
morbiditenin yüzbinde 100 veya 150 nin altına düşmediği tesb't edilen
mahallerde umumi tatbikat ve gerekli rapeller tavsiye edilebilir.

Memleketimizde tifo vakaları Haziranda fazlalaşmağa başlamakta, bütün yıl devam etmekte ve Kasım ayında yükselmekte sonra andemik hale dönmektedir. Bu itibarla tifo immünizasyonun en çok mayıs sonunda bitirilmesi icabeder.

Paratifo enfeksiyonlarına karşı aşıyla temini arzu edilen bağışıklık tifoya nazaran çok düşük olmaktadır. Hattâ birçok müellifler paratifo aşılarının muafiyetinden şüpheyle bahsetmektedirler. Aşımız 250 şer milyon A ve B yi ihtiva etmektedir. Biz, bunların ilâvesinde şimdilik fayda mülâhaza etmekteyiz.

Memleketimizde yılda vasatı 1.5 milyon kişiye tifo aşısı tatbik edilmektedir. Bütün okullarda, ilkokullarda difteri - tetanozla birlikte olmak üzere tifo aşısı her yıl muntazaman yapılmaktadır. Tifoda aşıyla bağışıklık, anatoksin aşularında olduğu gibi % 100 değildir, bir yüzdeye vurmak icabederse değerini % 60 - 70 olarak kabul edebiliriz.

TETANOZ İMMÜNİZASYONU :

Salgın yapan bir hastalık olmayan tetanoz çocuklarda ve yara, bere, trumalara maruz kalma tehlikesi büyük olan insan gruplarında büyük kıymet ve ehemmiyet taşımaktadır. Sağlık bakanlığının neşrettiği istatistiklerde tetanoza, maalesef yer verilmemiştir; bu itibarla memleketimizde senelik vaka adedini kesin olarak bilmemize imkân hasıl olamamaktadır.

Dr. Timurun neşrettiği enteresan bir yazıda II yıl içinde hataneye müracaat eden 56 vakadan 46 sı ehemmiyetsiz yaralardan mikrob aımuşlar, bunlardan 12 si ise yaralandıklarını dahi farketmemişlerdir. Bu da bize, tetanozun en ehemmiyetsiz sıyrıklardan, gül dikeninin batmasından dahi hastalığın meydana gelebileceğini göstermektedir. Tetanoz sporları dış tesirlere çok dayanıklı oldukları için her türlü topraklarda bulunmaktadır. Yurdumuzda İstanbul, Trakya ve Karadeniz bölgelerinde daha ziyade görüldüğü iddia edilmektedir. İsviçrede yapılan araştırmalarda derin göllerin çamurlarından dahi basil ayırıldığı bildirilmektedir.

Tetanoz aşısının koruyucu kıymeti çok yüksektir. Bunun en belîğ delili Amerikan ordusunda yayınlanan istatistiklerdir. İkinci Dünya Savaşında Amerikan ordusunda 2 milyon 700 bin yaralıdan ancak 12 sinde tetanoz görülmüş, bunların da 8 inin aşından kaçtığı tesbit edilmiştir. Hastalığa yakalanma nisbeti yüzbinde 0.44 dür. Birinci Dünya Savaşında ise bu nisbet yüzbinde 13.4 idi. Harbde yaralananlara koruyucu tetanoz

serumunun birinci dünya savaşında istisnasız tatbik edilmiş olduğunu da hatırlatmak isteriz.

Serumda 0.01 ünite antitoksin'in mevcudiyeti koruma için kifayet etmektedir.

Memleketimizde tetanoz neonatorium sık görülmektedir. Bu da aseptik şartlar altında doğum yapılmaması, cahil ebelerin müdahaleleri neticesidir. Anneyi gebelik sırasında aşılamanın bu gibi tetanoz vakalarını önleyebileceği hakkında neşriyat mevcuttur, ancak bu husus kesin olarak isbat edilememiştir. Mamafih gebe kadınları aşılama faydalı olur kanaatindeyiz. Hindistanda tetanozdan ölüm, bilhassa köylerde çok büyük bir yekûn tutmaktadır. Elimizde bir istatistik olmamakla beraber müşahedelerimize dayanarak köylerimizde de çocuk ölümleri arasında tetanozun oldukça mühim rolü olabileceği kanaatını taşımaktayız.

Tetanoz immünizasyonunu da 3-4 hafta arayla, yaş farkı gözetmeden 1 cc. üç enjeksiyonda ikmal etmek en doğru yoldur. Bir yıl sonra bir rapel enjeksiyondan sonra 5 sene devamlı bir bağışıklık sağlamak mümkündür. Ağılı şahıslara şüpheli yara aldıkları zaman serum tatbik edilmez 1 cc. aşı zerkiyle esasen mevcut olan bağışıklığı reaktive etmek maksada kifayet eder.

POLIOMYELITTE :

Türkiyede polio salgını mevcut değildir. Görülen vakalar sporadik, memleketin şurasına burasına serpilmiş bir şekildedir. Sağlık Bakanlığı istatistiklerine nazaran, 1950 de 12, 1951 de 27, 1952 de 71, 1953 de 32 ve 1954 de 41 vaka görülmüştür. Memleketimizde polio teşhisi ancak felçlerin teşekkülünden sonra retrospektif olarak yapılabilmekte olup ne nesic kültürü ile nötralizasyon testi ve ne de kompleman birleşmesi tamülleri yapılamamaktadır. Malum olduğu üzere bir intani hastalık gibi seyreden polio, vasati % 2 vakada felç gibi şekillere sebep olmaktadır. Bunun dışında, hastalığa tutulup felçsiz atlatılmış olan vakalar istatistik dışıdır. Yukarıdaki rakamlar, asabiye ve fizik tedavi kliniklerine ait hastalara aittir. Bu hususta Dr. Payzın'ın yaptığı etüdler enteresandır. Payzın muhtelif yaşlardaki çocuklarda nötralizasyon deneyi yapmış 0-1 yaş arasındaki çocuklarda % 75, 2-5 yaş arasında % 87, 6-9 arasında 92, 10-14 arasında % 91 ve 15-30 arasında ise % 95 antikor tesbit etmiştir. Demek oluyor ki, bilhassa 1 yaşından sonra hemen bütün çocuklar polio intanına maruzdur, antijenle daimi temasdadır.

Bu nisbetler İsrailde 0 - 1 yaş arasında % 20 ve 2-5 arasında ise, % 66 dır. Amerikanın Charleston şehrinde % 28 ve % 43 olarak görülmekte. Kahirede ise % 46 ve % 86 olarak tesbit edilmiş olmaktadır.

O halde bizde çocuklar çok erken olarak hastalık etkeni ile temas ettiklerine göre çocukları mümkün olduğu kadar erken polio'ya karşı aşılama icabetmektedir. Kâhîl yaşlarda (30 ve daha yukarı) durum bütün memleketlerde aynıdır, yani insanlarda % 100 civarında bir antikor bulunmaktadır. Bir çok enfeksiyon hastalıklarında olduğu gibi polio da da işlerin yolunda gitmediği, aynı sanitasyon şartlarına malik olan 21 milyonluk Mısırdaki 551 vaka, Yugoslavyada (20 milyon) 603 vaka mevcutken bizde aynı yıl içinde (1953) 32 vakanın görüldüğünün bildirilmemesinden aşıkarak anlaşılmaktadır.

Eksperler komitesinin tavsiyelerine göre 7 - 10 aylar arasında birer ay arayla I. ve II inci polio aşılarının yapılması, çocuk 15 - 18 aylıktan üçüncü enjeksiyon, 2 - 4 yaşlar arasında da dördüncü enjeksiyonun yapılması uygundur. Polioda ağız yoluyla aşı (Sabine aşısı) üzerinde çalışılmaktadır. İstikâl'in bu aşıda olduğunu söylemek hata olmaz.

B. C. G. AŞISI :

Türkiyede, en iyi ve enin şekilde uygulanan aşı şüphe yok ki BCG aşısıdır. UNICEF ve WHO'nun yardımlarıyla memleketimizde faaliyette bulunan BCG. kampanyası 1959 sonuna kadar 0 - 6 yaşlar arasında çocuğa 3.8 milyon tüberkülin testi tatbik etmiş bunlardan 2.9 milyonuna aşı tatbik etmiştir. Tüberkülin testinin müsbet oranı bu yaşlarda % 13.4, menfilik oranı ise % 86.5 dur.

7 - 14 yaşlar arasındaki çocuklarda ise bu nisbetler müsbet % 33.8 menfi 66.1 dir. Bu yaşlardaki çocuklardan 3.4 milyonu teste tabi tutulmuş ve bunlardan 2.08 milyonu aşılanmıştır.

Post vaksınasyon: BCG allerjisine gelince : 2 - 3 ay sonra Re - test denemelerinde allerji virajı % 95.84, 4 - 6 ay sonra % 93.40 ve 6 - 10 sonra ise % 82.06 dır. Allerji araştırmaları 5 ünite PPD nin 72 saat sonra okunmasıyla yapılmaktadır. Araştırma Mentoux usulü ile yapılmaktadır.

Mevzii ve tali reaksiyonlara gelince : Memleketimizde 30 ilde aşı tatbik edilmiş 36925 kişi kontrole tabi tutulmuş skar ölçüsü 8 mm. yi müteşaviz 1664 kişi bulunmuş ki nisbet binde 43.12 dir.

Mevzii adenitlere gelince bu da binde 3.43 gibi küçük bir rakamdır ki 58 i aksiller adenit, 8 i supraklaviküler adenittir. Bunların dışında BCG aşısından ileri gelme ehemmiyetli bir komplikasyona raslanmamıştır. Bu ihşai rakamlar Hamdi Açan ve D. Özlüar'da arkadaşlarımızın neşriyatından alınmıştır.

Çocuklarda, memleketimizde tüberkülozdan ölüm nisbeti yüzbinde 80 - 150 dir. BCG. aşısından mütevellit küçük komplikasyon nisbeti ise yüzbinde biri dahi bulmaz. Aşıdan mütevellit bir ölüm vakası kaydedilmemiştir. Bütün bu bilgilere rağmen BCG aşısı tatbikinden çocukları mahrum bırakmak ilmi bir görüşün eseri olmaktan uzaktır.

ÇİÇEK AŞISI :

Memleketimizde tatbiki kanunen mecburi bulunan yegane aşıdır. Koruyucu tesiri, ehemmiyeti izahtan varestedir. Çiçek aşısında muvafakıyetsizliğin en mühim amili gliserinli aşının durmakla kudretini kaybetmesidir. 4 ay buz dolabında duran bir aşı kudretinden % 80 nini kaybetmektedir. Bir aşının % 100 müessir olması için cc. de 100 milyon virüsü ihtiva etmesi lâzımdır. Virüs adedi yüzbine inince aşının efikasite değeri % 10 a iner. Bu hususlar dikkate alınarak, bilhassa sıcak memleketler için kuru çiçek aşısı hazırlanması düşünülmüştür, memleketimiz için de üzerinde durulması önemli bir meseledir. Memleketimizde çiçek aşısı danalarda hazırlanmaktadır. Aşıda saprofit jermelerin de faaliyeti tali reaksiyonları arttırmaktadır, bazı memleketler yumurtada hatırlama yoluna gitmektedirler.

İngilizler koyunlarda aşı hazırlarlar. Arada bir tavşan pasajları yapmaktadırlar. Biz pasajları merkepde yapmaktayız. Ölü virüsle de aşı hazırlanmaktadır. Ancak bu tip aşının kudreti canlı virüs aşısına nazaran daha düşük ve kısa sürelidir. Canlı virüsle aşılanamayan çocuklara tatbiki mümkündür.

Aşı komplikasyonları olarak ilk akla gelen ansefalitlerdir. Ancak elimizde csaslı istatistikler maalesef mevcut değildir. Aşıdan sonra ansefalit görüldüğünü bildiren münferit neşriyata raslanmaktadır. Memleketimizde çiçek aşısından ileri gelen ansefalitler her halde çok azdır. Ampirik olarak bunun azlığını merkep pasajlarına hamledenler vardır. Belki nörotrop hassasını azaltıyor. Aşı ne kadar erken tatbik edilirse encephalite ihtilatları daha az görülmektedir. Bu komplikasyon daha ziyade büyük çocuklarda müşahede edilmektedir.

L İ T E R A T Ü R

- 1 — WHO -- Groupe sciéntifique des recherches sur les vaccins. 1959.
- 2 — Vaccinations préventives. Extrait de la Revue du Praticien 1958.
- 3 — FİŞEK H. Nusret — Çocuk yaşlarında immünizasyon ve değeri. 1959.
- 4 — WHO — Conferéce sur la lutte contre les maladies infectieuse par des programmes de vaccination — Rabat — 1959.
- 5 — AKYAY N. ve ÖZLÜARDA D. — Köy çocuklarında difteriye rinin tetkiki ve bir ilkokulda portör araştırması. Türk İj. ve tec. biol. der. cilt 13. No. 3. 1953.
- 6 — AKYAY N. -- FİŞEK H. Nusret — Türkiyede salmonella enfeksiyonları ve dağılışı. Türk İj. ve tec. biol. der. cilt 15. No. 1. 1956.
- 7 — FİŞEK N. -- AKYAY N. — Türkiyede tifo mücadelesi. Türk İj. ve Tec. Biol. der. Cilt. 16 No. 3. 1956.
- 8 — AKYAY N. — Türkiyede difteri problemi ve kitle immünizasyonu ile eradikasyon imkânları. Türk İj. ve tec. biol. der. cilt 18,2/3. 1958.
- 9 — ONUL. — Enfeksiyon hastalıkları. 1956.
- 10 — YALIM F. -- MİZAN N. — AKPINAR A. — 1957 de İstanbulda görülen difteri vakaları hakkında. Mikrobioloji der. No. 5/6. 1958.
- 11 — PANYIN S. — Some epidemiological aspects of poliomyelitis in Turkey Bull. Wild. Hlth Org. 15,339/354. 1956.
- 12 — AÇAN H. -- ÖZLÜARDA D. — Türkiyede BCG kampanyasında prevaksinasyon allerji neticelerinin epidemiyolojik değeri ve post - vaksinas - allerji virajı. Türk İj. ve tec. biol. cilt 19. 1959.
- 13 — TÜRKİYEDE BCG kampanyası (1953 - 1959) Sıh. ve İç. Muav. Vekâleti. 1959.

- 14 — SCHEIBEL I — TULINIUS S. — Immunization of adults against diphtheria. *Acta pathologica*. vol. XXVII fasc. I. 1950.
- 15 — SCHEIBEL I — BOJLEN K. — Moloney test and its application in vaccination of adults — *Acta pathologica*. Vol. XXVI. 1949.
- 16 — SPAUN J. -- Estimatin of typhoid vaccines by agglutination titration of immune rabbit sera. *Acta pathologica*. Vol. XXXIV. 1954.
- 17 — CVJETANOVIC B. — Field trial of typhoid vaccines. *Am. J. of Publ. Hlth*. Vol. 47. No. 5. 1957.

**TÜRKİYENİN AKDENİZ VE DOĞU KARDENİZ
BÖLGESİNDE 0-9 YAŞLARI ARASINDA OLAN ÇOCUKLARDA
POLİYOMİYELİTİS ANTİKOR SEVİYESİ**

Prof. Dr. Zühdü BERKE [*] ve Dr. Azmi ARI MPH, []**

Refik Saydam H. H. Enstitüsü, Viroloji Şubesi,

Washington'da «Walter Reed Army Institute of Research» adlı Tıbbi araştırma Enstitüsünün Bulaşıcı Hastalıklar şubesinin, bir çok memleketlerde muhtelif yaşlardaki insanlardan aldırıldığı kan serumları üzerinde virus ve rikettsia antikorları araştırmaklarda meşgul olduğu ilgilerin malumudur.

1954 son baharında, birimiz [*] İranda vazife ile bulunduğu sırada Hamedan ve bunun takriben 300 km güney batısında, Tahran Pasteur Enstitüsünün Silvatik Veba araştırma laboratuvarının bulunduğu Akbulak bölgesi köylerinde Dr. Kajdusek tarafından her yaşlardaki insanlardan kan alındığı ve serumların uçakla Amerikadaki adı geçen enstitüye gönderildiği görülmüştür.

O tarihe kadar Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığının istatistiklerinde ancak Poliyomiyelitis feç ve ölüm vak'aları görülmekte, memleketimiz halkının kanlarında Poliyomiyelitis antikorları bulunup bulunmadığı ve bunun seviyesi hakkında yapılmış bir çalışma yoktu.

O sırada laboratuvarımızın tesisatı bu konuda çalışmalara müsait olmadığından, Türkiyenin muayyen bölgelerinden alınıp gönderilecek serumlarında bu Enstitüde tetkikinün mümkün olup olmadığı soruldu. Bir taraftan Bakanlığımız, diğer taraftan adı geçen Enstitü bu konuda çalışmalara muafakat ettiklerinden Dr. Kajdusek Türkiyeye geldi.

Kan alma işlerine birimiz [**] iştirâk etti. Akdeniz sahilinde Antalyadan Antakyaya, Karadenizde Samsundan Trabzona kadar olan bölgede muhtelif yaşlardaki şahıslardan 500 kadar kan alınıp uçakla Enstitü-

ye gönderildi. Enstitüde serumlar ayrılarak steril Penisilin şişelerine kondu, Aleminyum kapakla kapatılmış ve donmuş halde KLM uçağı ile Washington'a gönderildi. Uçak nakil masrafı Washingtondaki enstitü tarafından ödendi.

Burada arz edilecek olan neticeler, bu iki sahil bölgesinden alınıp gönderilmiş olan 500 kadar serumdan 0 - 9 yaşları arasında bulunan çocuklara ait 83 serumun Walter Reed Enstitüsünde yapılan Nötralizasyon testi ile öğrenilmiş olan Poliyomiyelitis antikörlerinin seviyesini göstermektedir.

O senelerde Refik Saydam M. H. Enstitüsüne Wass. testi için gelmiş olan serumlardan munasip görülenlerle hastahanelerden tedarik edilmiş serumlar Dr. Necmettin Akyay tarafından o esnada Amerikada bulunmakta olan Prof. Dr. Sabahattin Payzına gönderiliyordu. Prof. Payzının Amerikada bu serumlarla yaptığı araştırma neticeleri kendisi tarafından yayınlanmış bulunmaktadır. Bu değerli mesaiyi okumuş ve okuyacak olanların bu konuda aydınlanmış olacakları şüphesizdir.

Bizim gönderdiğimiz serumlarla Walter Reed Enstitüsünde Poliyobakımından yapılmış Nötralizasyon testi neticelerini bu Enstitüce tarafımızdan yayınlanması yazılmış olduğundan, ilgi çekeceğini ümit ederek yayından evvel kongreye serbest tebliğ olarak arz etmeği uygun bulduk.

Tablomuzda Antalya - Antakya bölgesinden alınmış 1 - 9 yaşına kadar olan 40 ve Samsun - Trabzon bölgesinden alınmış aynı yaşlarda 43 çocuk serumu üzerinde poliyomiyelitis tip I, II, III ile yapılmış nötralizasyon testine ait neticeler görülmektedir.

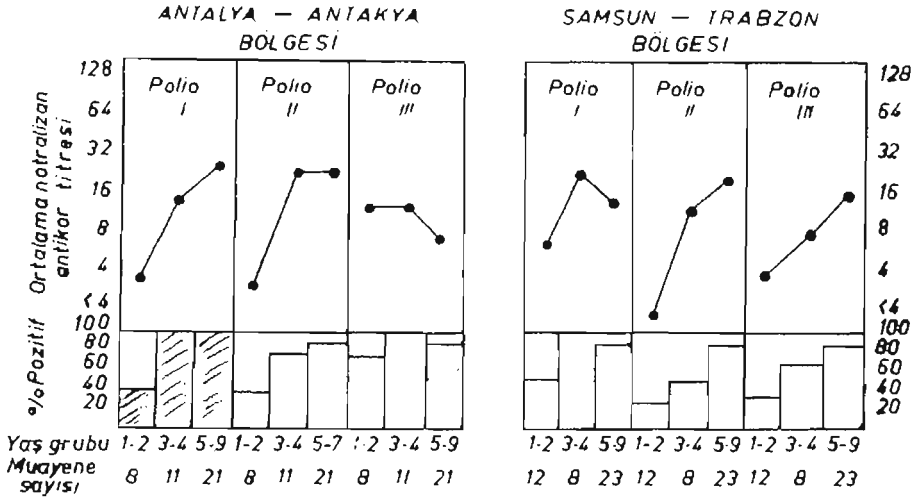
Antalya - Antakya bölgesinde 1 - 2 yaşına kadar 8, 3 - 4 yaşına kadar 11, 9 - 11 yaşına kadar 21 çocuktan alınmış serum muayene edilmiştir.

1 - 2 yaşına kadar olan 8 serumun % 40 'ında 1/4, 2 - 4 yaşına kadar olan 11 serumun % 100 'ünde 1/16, 5 - 9 yaşına kadar olan 21 serumunda % 100' ünde 1/32 'ye kadar Tip I'e karşı ortalama nötralizan antikör titresi bulunmuştur. Bu netice bir yaşından itibaren yaş ilerledikçe kanda antikör seviyesinin yükseldiğini göstermektedir.

1 - 2 yaşına kadar olan bu 8 çocuğun serumlarında tip I ile olduğu gibi, tip II 'ye karşı da % 40 'ında ortalama 1/4 'e kadar ve tip III 'e karşı % 80 'inde 1/16,

3 - 4 yaşına kadar olan 11 çocuğun serumlarının % 100 'ünde tip I 'e karşı 1/16, tip II 'ye karşı % 80 'inde 1/32, tip III 'e karşı % 100 ünde 1/16,

**TÜRK ÇOCUKLARI SERUMLARINDA,
NÖTRALİZAN POLİOMİYELITİS ANTİKORLARI**



5-9 yaşına kadar olan 21 çocuk serumunun % 100'ünde tip I'e karşı 1/32, tip II'ye karşı % 95'inde 1/32, tip III'e karşı % 90'ında 1/8 dilüsyona kadar ortalama nötralizan antikor bulunmuştur.

Samsun - Trabzon sahil bölgesinde :

1-2 yaşına kadar olan 12, 3-4 yaşına kadar 8, 5-9 yaşına kadar 23 olmak üzere cem'an 43 serum üzerinde nötralizasyon testi yapılmıştır.

1-2 yaşına kadar olan 12 çocuğun serumlarının % 50'sinde tip I'e karşı 1/8, tip II'ye karşı % 28'inde 1/4, tip III'e karşı % 35'inde 1/4'e kadar,

3-4 yaşlarında olan 8 çocuğun serumlarının % 100'ünde tip I'e karşı 1/32, % 50'sinde tip II'ye karşı 1/16, % 65'inde tip III'e karşı 1/8'e kadar,

5-9 yaşlarında olan 23 çocuğun serumlarının % 95'inde tip I'e karşı 1/16, % 92'sinde tip II'ye karşı 1/32, % 90'ında tip III'e karşı 1/16 dilüsyona kadar ortalama nötralizan antikor bulunmuştur.

Tablomuzun tahliline geçmeden evvel Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığının istatistiğinden alarak aşağıya kaydettiğimiz son 14 yıldaki Poliyemiyelit'in musabı ve ölüm vak'alarını gözden geçirelim :

TABLO : 1

| <u>Yıl</u> | <u>Musab</u> | <u>Ölüm</u> |
|------------|--------------|-------------|
| 1946 | 12 | — |
| 1947 | 1 | — |
| 1948 | 11 | 3 |
| 1949 | 19 | 3 |
| 1950 | 12 | 1 |
| 1951 | 42 | 2 |
| 1952 | 21 | 6 |
| 1953 | 44 | 3 |
| 1954 | 41 | 5 |
| 1955 | 43 | 13 |
| 1956 | 331 | 24 |
| 1957 | 193 | 17 |
| 1958 | 162 | 14 |
| 1959 | 330 | 12 |

Bu tablo Poliyomiyelitis virusu enfeksiyonunun bıraktığı sekellerle ölüm sayısını göstermektedir. Bu hastalığın klinik bakımından teşhisi pek güç olduğundan hakiki poliomyelitin musaplarını bildirmekten çok uzaktır.

Hıfzıssıhha şartlarının noksan olduğu, yahut hiç tatbik edilmediği menleketlerde poliomyelitis virusunun muhtelif tiplerinin devamlı olarak invazyonu vaki olmakta, muhtelif şiddette ishal, anjin gibi enfeksiyonlar meydana gelmekte, felçli vak'alar hariç, klinik bakımdan teşhis edilemeden geçmektedir. Bu enfeksiyonun her şeklinin teşhisi, ancak virolojik metodlarla mümkün olmaktadır.

Poliomyelitis virusunun yaygın olduğu bir muhitte doğan çocuklar önce valideden intikal etmiş olan muhtelif seviyede muafiyete maliktirler.

Çocuklarda mevcut olan bu pasif muafiyete, muhitten vaki olan devamlı hafif virus invazyonlarının meydana getirdiği hafif enfeksiyonların yarattığı tipe mahsus aktif muafiyet inzımmam eder. Bu aktif mu-

afiyetin seviyesi, virus tahrisinin şiddet ve devamı nisbetinde az veya yüksek olur.

Bizim taktim ettiğimiz tabloımıza tetkikinden, Güney ve kuzey sahil bölgelerimizde poliomyelitisi virus tiplerinin çok yaygın olduğu,

Halk kitlesinin ilk yaşlardan itibaren bu virus tipleriyle yakın temasları bulunduğu, devamlı surette virus invazyonu vuku bulduğu, muhtelif şartların (çocuğun yaşı, valideden geçmiş muafiyet, invazyon derecesi, enfeksiyonun tekrürü...) tesirlerine göre, muhtelif klinik şekillerde enfeksiyon meydana geldiği, virus tipinin tahrişi nisbetinde muhtelif seviyede tipe mahsus antikor husule gelmiş olduğu,

Enfeksiyon nisbetinin ise, 3 - 9 yaş gruplarında bilhassa tip bir karşı her iki bölgede 1/100 ü bulduğu, diğer tiplerde de bilhassa güneyde bunun gibi veya buna yakın olduğu ve bu itibarla bu bölgelerde poliomyelitisi enfeksiyonunun yaygın ve andenik halde seyrettiği ve aynı sıhhi şartlarda bulunan diğer bölgelerde de durumun bu mahiyette olabileceği,

Felç ve ölüm vakalarının zahiri sebeplerinin ise kaydedilen şartlar altında ve şekillerde enfeksiyon geçirmemiş, kâfi muafiyet taşımayan çocuklarda vaki olmuş şiddetli enfeksiyonlardan ileri geldiği, kanaatını çıkarmış bulunuyoruz.

REFERENS :

1. Sağlık Dergileri, 1945... 1959
2. S. Payzın, Bull. WHO, 1956, 13, 339

SUMMARY
of
POLIOMYELITIS NEUTRALIZING ANTIBODY IN SERA
FROM TURKISH CHILDREN

As it is known, the real position of Poliomyelitis infection in Turkey, as it is the same in everywhere, is not very well established until a serological survey has been done.

In fact, the data which show the number of deaths and paralytic cases from Poliomyelitis recorded during the last 15 years published by the Ministry of Health given in table 1 (in Turkish title). As it is seen this does not represent the real position of this infection in this country.

Therefore, with cooperation of American, Walter Reed Army Institute of Research we tried to make a serological survey among Turkish Children in two different regions of the country.

Some 500 sera collected from Mediterranean sea coast and east Black sea coast and forwarded to Washington by air in freezing condition at 1956. 83 sera from small age group tested for Poliomyelitis neutralizing antibody and the result has not been published until now. Since only few studies made on this subject in Turkey (2) we found it interesting to present for this occasion.

However, as it is seen from the second table (in Turkish title) infection is prevalent and in endemic form in these two parts of Turkey; one can easily generalise that it is most likely the same all over the country except in few large cities.

Antibody for Poliomyelitis type 1, 2, and 3 are about present 40 % for the children from 1 - 2 years old whereas it increased to 80 - 100 % for the children from 3 - 9 years old. The level of antibody also increased in general as the children grown up, except for Poliomyelitis Type 3 in Antalya - Antakya region.

These figures clearly show that Poliomyelitis infection is present in Turkey in an Endemic form and superinfection takes place as years go by.

BAKTERİLERİN L FORMLARININ PATOGENİTE DENEYLERİ (*)

Dr. Mesude AKTAN

Refik SRYDAN Merkez Hıfızasına Enstitüsü

Fizik ve Şimik tesirler altında, fakat bilhassa son yıllar zarfında Antibiyotik tatbikatından sonra meydana gelen bakterilerin L formları bu günkü bakteriyolojik metotlarla emniyetle tayin edilemediğinden, bunların tanınmadan yayılmaları ve sağlam insanların tehlikeye gürmeleri bahis konusudur.

Antibiyotikler ve bilhassa penicillin tesiri altında meydana gelen bakterilerin bu L formları hayatyetlerini ve üreme kabiliyetlerini muhafaza ettiklerinden epidemiyolojik önemleri çok fazladır.

Roux, J. bir hastahane de muhtelif hastalarda penicillin tatbikatından sonra adi vasatlarda yaptığı hemokültürlerin negatif kaldığını, fakat müteaddit defalar pasaj yapılan bu negatif kültürlerden pasajları müteakip bir kaç vak'ada streptokok ürediğini müşahede etmiştir.

Aynı müellif yine penicillin tatbikatından sonra L formlarının ürettiğine hususi vasatlarda yaptığı hemokültürleri Phasenkontrast mikroskopta muayene ettiği zaman bunlarda L kolonilerinin ürediğini ve bu kolonilerin bilâhare normal vasatla yapılan sup kültürlerinde normal bakteri haline döndüklerini görmüş ve normale dönen bu bakterilerin bişimik vasıflarını inceliyerek, bunların stafilokok, E. coli, S. paratifo B. olduklarını tesbit etmiştir.

Biz de (Aktan, M., Aktan. F.) bir mastitis vakasında antibiyotik tatbikinden sonra hususi vasatlarda yaptığımız kültürlerde bol miktarda L formu kolonilerinin ürediğini müşahede ve bilâhare bu kültürlerin adi vasatlarda yapılan bir kaç pasajı müteakip normal bakteri haline döndüğünü ve bişimik vasıflarının tetkiki neticesinde de corynebakterium pyogenes olduğunu tesbit ettik.

(*) IX uncu Türk Mikrobiyoloji Kongresinde tebliğ edilmiştir.

Son zamanlarda antibiotik tedavisini müteakip sık, sık rezidivlerin görülüşü veya latent enfeksiyonların çıkışı bu L formlarının mevcudiyeti şüphesini teyit etmektedir. Meselâ L formunu saçan bir tifus portörünün bu günkü normal bakteriyolojik metotlarla teşhâs edilememesi tedavi imkânını güçleştirmektedir.

Birçok cihetleri meşhul olan bakterilerin L formlarının batogenitesi hakkında da henüz geniş bir bilgiye sahip bulunmamaktayız. Carrée, L. et Roux, (1954) Hannoun, C., Vigouroux, J. (1957) Minck, R. et Minck, A. (1951) Minc, R. et Fruhling, L. (1954), Roux, J. (1954), Schnauder, (1955), Tulasz, R. et Lavillareix, J. (1954, 1955) nın Fareler, Tavşanlar ve tavuk ambryonlarında yaptıkları patogeneite deneylerinde bakterilerin L formlarının kısmen patogen olduğu fakat esas bakteriye nazaran patogenitesinin çok az bulunduğuş ifade edilmektedir.

Bizde çok mühim olan bu konunun tetkiki maksadiyle iki seneye yakın bir zaman beyaz fare ve tavuk ambryonlarında *S. typhi murium* ve *pasteurella septica* suşlarının L formlarını meydana getirerek patogeneite denemeleri yaptık. Yalnız biz sabit L formları ile çalışmadık. Bu iki bakteriden elde ettiğimiz L formu kültürleri adi vasatlardaki pasajlarında normal bakteri formuna dönebiliyorlardı.

MATERYEL VE METOD

Tecrübelerimizde kullandığımız suşlar, koleksiyonumuzda mevcut *S. Typhi murium* Binns 73 ile *Past. Septica* Inst. Past. 563 suşları idi. Her iki suşun L formu kültürlerini elde etmek için bunların 24 saatlik buyyon kültürlerinden Triptozlu, % 10 at serumlu ve santimetre küpünde 200 - 500 Ü. İ. penicillin konsantrasyonunu havi jeloz platlarına ekim yapılarak CO₂ tesiri altında 37° F'k etüve terkedildi. Üç dört günlük bir inkubasyondan sonra her plat streskobik mikroskopta tetkik edildi, ve hepsinde bol miktarda L kolonisinin ürediğuş görüldü. Bu L kolonilerinin muhtelif vasatlara yapılan sub kültürlerinde bunların stabil olmadıklarını tesbit edildi. Bol miktarda üreyen L formu kültürünü havi platlar fizyolojik tuzlu su ile temastan sonra 5000 devirli santrifüjde bir saat santrifüje edildi. Dipteki depodan CM³. ünde 300.000.000 bakteriyi ihtiva edecek bulnuklukta bir emilsyon hazırlandı. (McFarland tüplerinin 1 numarasına tekabül etmek üzere) normal platlarda üreyen bakteriden de kontrol maksadiyle aynı şekilde emilsyon hazırlandı.

Farelere İntra - peritonal İnjektasyon : *Pasteurella septica*nın L formu kültür emilsyonundan 0,5 şer Cm³. muhtelif tarihlerde 210 fareye İntraperitonal Enjektasyon yapıldı. Kontrol maksadiyle de aynı miktar

fareye normal *Pasteurella septica* kültür emilasyonu (Cm küpiünde 300.000.000 bakteri) zerkedildi.

L Formu kültürünü alan 210 fareden 64 ü öldü. Kontrol farelerin ise hepsi 24 saat zarfında öldüler. Ölen farelerin seksiyonunda Hemorajik septisemi belirtileri görüldü. Ölen her farenin kalp kanından ve diğer organ ezmelerinden normal *Pasteurella septica* vasatı ile L formunu kültürü vasatına ekim yapılarak 37° lik etüve terkedildi. 24 - 48 saatlik bir İnkubasyondan sonra vasatlarda *Pasteurella septica* normal bakteri formunun bol miktarda ürediği müşahade edildi. Diğer taraftan L formu kültürlerinin üremesi için hususi vasatlarda yapılan hemokültürler tamamen menfi kaldı. Esasen 2 sene müddetle yaptığımız bu çalışmalarda L formu kültürü alıp ölen bu farelerin kalp kanlarından daima normal bakteri izole ettik.

Tecrübe esnasında ölen farelerden izole ettiğimiz bütün kültürlerin biosimik vasıfları tetkik edildi. Spesifik *Pasteurella septica* serumu ile aglütinasyon yapıldı. Neticede de hepsinin esas orijini olan bakteriye uyduğu görüldü.

Aynı tecrübeyi aynı şartlarda *S. typhi murium* suşundan elde edilen L formu kültürleri ile de tekrar ettik. Bunun için 230 fareye enjeksiyon yapıldı. *S. typhi murium* L formunu alan 230 fareden on gün içerisinde 49 fare öldü. Ölen bu farelerden izole edilen bakteri *S. typhi murium* kültürü ile yüksek titrasyonda aglütinasyon verdi. Biosimik vasıflarda orijinine uygundu. Çalıştığımız bu iki bakteri (*S. typhi murium* ve *Pasteurella septica*) suşları L formlarından normale döndükleri zaman her ne kadar biosimik vasıflarında bir değişiklik olmamışsa da, bu her zaman için böyle olmamaktadır. Bundan evvelki bir çalışmamızda L formundan normal hale dönen bakterilerin bazılarının biosimik ve serolojik vasıflarının tamamen değiştiğini tesbit etmiştik (M. Aktan, Fişek, N. 1957). Binaenaleyh bu her iki bakteride bu vasıfların değişmemesi her zaman L formundan normale dönen bakterinin bu vasfını muhafaza etmesini gerektirmemektedir.

S. Typhi murium suşu *P. septica* suşu kadar fazla virulan bir suş değildir. Binaenaleyh kontrol olarak enjeksiyona tabi tutulan 230 fareden yalnız 115 i öldü.

Tavuk Ambryonlarının vitellus kesesine enjeksiyonu :

Bu tecrübe için de *S. typhi murium* suşunun L formunu kullandık. Aynı şartlarda hazırlanan *S. typhi murium* L Formu emilasyonundan 6 - 7 günlük tavuk ambryonlarının vitellus kesesine 0,3 Cm³. inoküle edildi. Bu

Deneylerde 150 yumurta ve aynı miktarda kontrol yumurta kullanıldı. İnokülasyondan sonra beş gün içerisinde bu ambryonlardan 90 ı öldü. Ölen ambryonlardan yapılan kültürlerde; 10 ambryonun 24 - 48 saatlik kültüründen normal S. typhi murium suşu, 23 ünde ise tipik L formu kolonileri üretti. L formu halinde üreyen bu kültürlerin bir kısmı stabil hale geçip bir kaç pasaj idameleri mümkün oldu, diğer L kültürleri ise ikinci pasajlarında üremediler. İlk beş günde ölen bu ambryonlardan 57 sinin ekimleri tamamen steril kaldı. Ne L formu ve ne de normal bakteri üremedi.

30 yumurtadan normal civciv çıktı, hayvanlar üç aylık kontrol neticesinde daima sıhhatte kaldılar. Geri kalan 30 yumurta ise civcivlerin çıkmasına 2 - 3 gün kalıncaya kadar hareketli idiler son bir kaç gün içerisinde öldüler.

Neticede inokülasyona tabi tutulan 150 yumurtadan L formu kültürü alıp ölen ambryon sayısı 33 olarak gösterilebilir. Zira ancak bu miktar ambryonda normal tifimucium ve L formu kültürü izole edebildik. Normal şartlarda kullandığımız bu inkubatörde hiç inokülasyona tâbi tutulmamış yumurtalardan ne kadar civciv çıkacağını kontrol maksdiyle inkubtöre 30 yumurta koyduk, bunlardan 6 sı 9-10 günlük iken ve 11 tanesi yumurtadan çıkmalarına 1 - 2 gün kala yani ambryon 18 - 19 günlük iken öldüler ve 13 civciv normal olarak yumurtadan çıktı. Bu hal bize normal şartlarda da yumurta ambryonlarında bu kadar zayıf olabileceğini göstermiş oldu.

L Formu Kültürlerinin in vivo olarak normal bakteri formuna döndükten sonra farelerde patogenite deneyi :

L Formu kültürünü alan fareler öldükten sonra kalp kanından izole ettiğimiz saf S. typhi murium suşunun patagonite deneyi yapıldı. Bunun için 100 fareye izole ettiğimiz suşun 1 Cm^3 ünde 300.000.000 baktrei bulunacak şekilde hazırlanan emilsyondan $0,5 \text{ Cm}^3$ pritona verildi. Bütün fareler 10 gün içerisinde öldüler, hemokültürlerinde normal bakteri izole edildi. Halbuki bundan evvel yaptığımız deneylerde S. Typhi murium suşunu alan bu farelerden % 100 ölüm vaki olmuyordu. Aldığımız neticeden, hayvan vücudunda normale dönen bu bakterinin esas orijinine nazaran daha virulan bir vasıf kazandığı şüphesine vardık.

L Formu kültürlerinin invitro olarak normal bakteri formuna döndükten sonra batogenite deneyi :

S. Typhi murium süşunun penicillin ve at serumunu havi petrilerde üretilen L formu kültürlerinden adı vasata sup kültürü yapıldı. 24 - 48 saatlik bir inkubasyondan sonra normal bakteri formuna dönen bu bakterilerle patogenite deneyi yapıldı. Ağarda üreyen bakterinin evvelce olduğu gibi Cm^3 ünde 300.000.000 bakteriyi havi emilsyona hazırlandı, ayrıca bu emilsyonun 1/10 ve 1/100 dilisyonları da yapıldı. Birinci emilsyondan 40 fareye periton içerisine 0,5 er Cm^3 zerkedildi. Hayvanların hepsi birkaç gün içerisinde öldüler. 1/10 dilisyondan periton içerisine zerk yapılan 40 fareden ise 32 si ve 1/100 dilisyondan aynı enjeksiyona yapılan 40 fareden yalnız 23 ü öldüler bu tecrübe bize invitro olarak L formundan normal bakteri formuna dönen S. Typhie murium süşunun patogenitesini muhafaza ettiği ve hattâ bir evvelki tecrübeye olduğu gibi normale dönen bakteride virulansın arttığı şüphesini uyandırdı.

N E T İ C E

Antibiyotiklerin tesiri altında meydana gelen bakterilerin L formu kültürlerinin patogen olup olmadıklarına dair iki seneye yakın bir zaman 1030 fare ve 300 tavuk yumurtası ambryonunda yaptığımız deneyler sonunda şu neticeleri elde ettik.

1. Penicillin tesiri altında meydana gelen S. typhi murium ve pasteurella septica süşlarının stabil olmayan L formları patogendir, fakat bu patogenite orijini olan bakteriye nazaran düşük nisbette dir.

Esasen Roux, J. göre L kolonileri uzviyet içerisinde çabul liz olur, uzun bir mukavemete muktedir değildirler. L Formu kolonileri uzviyete girdikleri zaman bir kısmı süratle liz oldukları halde bir kısmı da normal bakteri haline dönerler. L Formlarının organizma içinde fazla mukavim olmayışı ve çabuk liz olmaları patogenitelerinin az oluşuna sebep olarak gösterilmektedir.

2. Fazla virulan olan süşların L formlarının patogenitesi az virulan olan süşların L formlarının patogenitelerine nazaran daha yüksek nisbette dir. Çalıştığımız iki süştan P. Sept'ica süşü S. typhi murium süşüne nazaran çok daha virulan olduğundan Past. Sept. L formunu alan farelerde ölüm nisbeti % 30, S. Typhi murium L formunu alanlarda ise % 21 olmuştur. Aldığımız bu netice Tulasne, R. et Lavillaureix, J. (1954) nin çok virulan bir Cholera vibr'yonu süşunun L formundan farelerde yaptığı patogenite deneylerinde aldığı neticeyi teyid etmektedir.

3. Virulansı düşük olan bakterilerin L formu kültürleri gerek *in vivo* ve gerekse *in vitro* tekrar normal bakteri formuna döndükleri zaman virulansta hiç bir zayıflama olmamakta, bilâkis alınan neticeler virulansın arttığı şüphesini uyandırmaktadır.

4. *S. typhi* murium ve *Past. Septicam*ın L formu kültürünü alıp ölen farelerin kalp kanında ve organ ezmelerinden daima normal bakteri kültürü izole edildiği halde L formu kültürlerini alan tavuk ambryonlarından sabit L kolonileri de üremiştir.

5. Netice olarak diyebiliriz ki; bakterilerin L formlarının patogenisi esas bakteri ştamına nazaran düşük nisbettedir. Fakat bunların fark edilmeden yayılmaları ve normal basiller forma dönmeleri bakımından epidemiyolojik ehemmiyetleri büyüktür.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Tierexperimenten über die pathogenitaet der L - phasen von Bakterien :

Wir haben seit zwei Jahren die pathogenitaet der 1 phasen von Bakterien untersucht. Bei diesen versuchen haben wir 1030 weisse Mäuse und 300 embrionierte Hühnerei verbraucht. Unsere Ergebnisse sind folgende :

1 — Die unstabile L phasen von *Salmonella typhi murium* und *Pasteurella septica*, die unter der Wirkung von penicillin hervorgebracht worden als pathogen aufgefunden.

2 — Die pathogenitaet die L phasen von diesen bakterien waren geringer als ihrer ursprünglichen bakterien auweist.

Nach Roux, J. die L phasen kolonien können nicht im Organismus lange Zeit widerstehen; teils lösen sie sich schnell im Organismus auf und die restliche teile schlaegt auf die normale bazillaere Form zurück. Die Ursache der pathogenitaet schwaeche der L phasen von bakterien liegt darin dass der grosse Teil von ihnen sich in kurzer Zeit im Organismus auflöst.

3 — Die pathogenitat der L phasen von stark virulenter bakterien Staemme sind höher als die L phasen von bakterien, die von einer schwach virulenter bakterien Ursprung nimmt.

Bei unseren Versuchen starben 30 % von 210 weisse Mäusen, die die L phasen von stark virulenter *Pasteurella septica* i. p. eingespritzt waren, waehrend die L phasen von weniger virulenter *Salmonella typhi murium* 21 % verluste bei 230 weisse Mäuse verursachte.

Diese Ergebnisse bestaetigte die Resultate von Tulasne und Lavillauroux (1954), die mit der L phasen von einer stark virulenter *Cholera vibriion* bei den Mäusen starke Verluste festgestellt hatten.

4 — Die von der L phasen von bakterien sowohl *in vivo* als auch *in vitro* auf die normale bazillaere form umgewandelte bakterien verlieren ihren virulenz nicht.

5 — Zum Schlusswort können wir sagen, dass die pathogenitaet der L phasen von Bakterien im vergleiche von ihren ursprünglichen Staemme schwaecher ist, aber die epidemiologische Bedeutung dieser L phasen von Bakterien ist sehr wichtig, weil ihre unbemerkte Ausbreitung und die Umwandlung auf die normale bazillaere Form immer gut möglich.

L I T E R A T Ü R

Aktan, M., Aktan, F. (1960) — Die Entstehung der L phase von *Corynebacterium pyogenes* nach der Antibiotica Behandlung einer an Pyogen - mastitis erkrankten Kuh. Deutsch. Tierärztl. Woch. 67. 405.

Aktan, M., Fişek, N. (1957) — Bakterilerin L formundan morfolojik olarak normal şekle döndükleri zaman gösterdikleri biyosimik ve serolojik değişiklikler. Türk İjiyen ve tecz. Biol. derg. cilt XVIII, I - II.

Aktan, M. (1959) — Bakterilerin L formları Türk İjiyen ve tecz. Biol. derg. cilt XIX.

Carrère, L., Roux, J. (1954) — Formes evolutives de bacteries dans les haemocultures fait experimentaux. C. R. Soc. Biol. 148, 2052.

Hannouns, C., Vigouroux, J. (1957) — Etude des formes L de Bacteries Apparues spontanement in vivo. Ann. L'inst. Past. T. 92, 231.

Minck, R., Minck, A. (1951) — Obtention de formes naines (formes L) a partir d'une souche de vibriion cholérique soumie a l'action de la penicillin. C. R. Soc. Biol. 145, 297.

Minck, R. (1954) Action les broyats d'organes sur les formes L du vibriion cholérique. C. R. Soc. Biol. 148, 715.

Minck, R., Fruhling, L. (1954) — Obtention chez le lapin de lésion dermique apres inoculation de formes L. C. R. Soc. Biol. 148, 2091.

Roux, J. (1954) Les formes L dans L'organisme vivant, obtion, multiplication et pouvoir pathogene. C. R. Soc. Biol.

Schnauder, G. (1955) — Tierexperimente zur Frage der epidemiologischen Bedeutung der L formen. Z. Hyg. Infek. 167, 404.

Tulasne, R., Lavilleraux, J. (1954) — Pouvoir pathogene experimental pour la souris, d'une souche de formes L des bacteries. C. R. Soc. Biol. 140, 2080.

Tulasne, R., Lavilleraux, J. (1955) Mecanisme de l'action pathogene d'une forme L des Bacteries d'origine vibriionniene. C. R. Soc. Biol. 149, 178.

MEMLEKETİMİZDE YAPILAN NELSON - MAYER (T. P. İ.) TESTİNİN İKİ SENELİK NETİCELERİ HAKKINDA [1]

Doç. Dr. Etem UTKU

Refik Saydam Enstitüsü T. P. İ. laboratuvarı Şefi.

A — GİRİŞ :

1955 senesinde, Nelson — Mayer (T. P. İ.) testini incelemek üzere Dünya Sağlık Teşkilâtı tarafından Fransaya gönderilmiş ve oradaki görgülerimizi orijinal teknikle mukayese ederek neşretmiştik (1). Fransa dönüşünde bir buçuk senelik araştırma neticesi, bu testi memleketimiz şartlarına adapte etmiş ve yaptığımız orijinal modifikasyonları, keza neşretmiştik. Nihayet T. P. İ. talimatnamesi hazırlanmış, alâkalı makam ve müesseselere yayınlanarak, bu kıymetli reaksiyon memleket istifadesine arz edilmiştir. Refik Saydam Enstitüsündeki hususi lâboratuvara gönderilen ilk serum 8 Ağustos 1958 tarihinde Nelson testi yapılarak cevaplandırılmıştır. O zamandan bugüne kadar geçen iki sene zarfında yapılan testlerin neticeleri incelenmiş, hem lâboratuvarımızın mesaisini göstermek bakımından, hem de ehemmiyetli bulduğumuz bir etüd konusu teşkil ettiğinden, neşrini enteresan bulduk.

Nelson - Mayer testinin esası, teknik ve yaptığımız orijinal modifikasyonlar daha evvel neşredildiğinden (2), bu makalede bahsedilmeyecektir.

B — MATERYEL VE METOD :

İki sene zarfında, Enstitümüze T. P. İ. yapılmak üzere 2424 serum gönderilmiştir. Bunlardan 508 i muhtelif sebeplerden (Kırık, serumu gelmeyen, bozuk, veya talimatnameye uygun olmadığı için) dolayı yapıla-

[1] IX. uncu Türk Mikrobiyoloji Kongresinde tebliğ edilmiştir.

namış; 1844 serumun test neticeleri alâkahılara bildirilmiştir. Bu sonuçlardan :

- 287 serumda test müsbet netice vermiştir : % 15,56.
- 1044 serumda test menfi netice vermiştir : % 56,61.
- 97 serumda test şüpheli netice vermiştir : % 5,26.
- 105 serumun toksik olduğu anlaşılmıştır : % 5,69.
- 311 serumun suyye olduğu anlaşılmıştır : % 16,88.

Nelson testi yapılmış olan serumların evrakının tetkiki, maalesef ancak 545 vakada ilmi bir etüde elverişli malûmatı verebilecek durumda olduğunu göstermiştir. Hakikaten sarıh klinik malûmat, diğer teamüllerin neticeleri tarihleri ile beraber kaydedilmiş olması, tedavi görüp görmedikleri yalnız bu adetteki evrakta anlaşılmaması mümkün olabilmıştır.

Bu vakaları başlıca 4 guruba ayırmak mümkündür :

1. ci grupta 297 vaka vardır. Bunlar :

- 1. ci devir frengi : 49 vaka,
- Konjenital frengi : 68 vaka,
- Asemptomatik veya latant Frengi : 69 vaka,
- Deri ve mükoza belirtileri vermiyen organ frengisi : 111 vakadır.

Bu grupdakiler kat'i teşhis maksadiyle gönderilmişlerdir. Birçoğunda klâsik Frengi serodiyagnostik reaksiyonlarıyla karara varmak kabil olmamıştır.

2. ci grupta 127 vaka vardır. Bunlar :

- II. ci devir Frengi : 63 vaka,
- III. cü devir Frengi : 64 vaka'dur.

Bu vakaların serumları serolojik kontrol veya tedaviden ihraç maksadiyle gönderilmiştir. Hepsi malûm ve eski Frengi vakalarına aittir. Nelson testinin kuran safhaya intikalinden sonra Frengi tedavi talimatnamesi değiştirilmiş, ihraç için likör serebro - spinal in kantitatif Wassermann teamülü yerine Nelson - Mayer teamülü ikame edilmiştir.

3. cü grup, bu etüdün şahit grubudur. Klinik olarak sağlam oldukları malûm kimselerin serumlarını ihtiva etmektedir. 53 vakadan ibarettir.

4. cü Grup ta 68 Lepralı'nın serumu vardır. Klâsik teamüllerle % 70 e kadar yalancı müsbet netice veren bu enfeksiyonda Nelson testinin vereceği neticeleri incelemek maksadiyle tetkik edilmiştir.

Bu dört grup vakanın hepsinde T. P. İ. testi yapılmış, klinik teşhis incelenmiş, diğer klâsik testlerin (diğerleri nadiren yapıldığından yalnız Wassermann ve Kahn testleri) neticeleri nazarı itibare alınmış, 3. cü ve 4. cü gruptakilerde bütün bunlara ilâveten, Enstitümüzce hazırlanmakta olan antijenleriyle Khan ve Wassermann teamülleri de yapılmıştır.

Bütün neticeler, I. ci, II. ci, III. cü devir, konjenital, latant ve diğer organ frengileri vakalarında; sağlam kimselerin serumları ile frengiden âri Lepralı hasta serumlarında ayrı ayrı incelenmiştir. Bunun neticesi olarak, T. P. İ. ve diğer klâsik teamüllerin neticeleri mukayese edilmiş ve bu testlerin spesifite ve hassasiyet dereceleri, memleketimiz şartları altında incelenmiştir.

Wassermann ve Kahn teamülleri memleketimizde ekser yerde kullanılan teknikle, T. P. İ. testi ise neşriyatımızda arzedilen modifiye Nelson tekniği ile yapılmışlardır.

C — NETİCELER :

1 — I. ci devir frengi vakalarında, 49 serumdan :

— 14 ünde T. P. İ. : % 28,69,

— 36 sında Wassermann : % 73,46,

— 38 inde Kahn : % 77,55, müsbet netice vermiştir.

Görülyüyor ki, enfeksiyonun başlangıcını Wassermann ve Kahn teamülleri T. P. İ. e nazaran takriben üç misli daha hassas olarak tayin etmektedir. Hakikaten T. P. İ. pozitif vakaların klinik teşhisi şankır nedbesidir. Negatifler de ise inokülasyon yarasının henüz teneddüp etmediği anlaşılmaktadır. Şu halde T. P. İ. Frengi yarasının başlamasından sonraki 40 - 45 inci günlerde pozitif netice vermektedir ki diğer teamüllere nazaran bu, geç bir sonuçtur. Bu hal klâsik frengi teşhisinde kullanılan teamüllerin diğer hususiyetlerinden (meselâ kollagen doku hastalıklarının teşhisi vesâire...) başka, frengi enfeksiyonunun başını en hassas olarak göstermesi bakımından faydalıdır.

2 — II. ci devir frengide, 63 vakadan müsbet çıkanlar :

— T. P. İ. testinde 54 vaka : % 85,71

— Wassermann da 26 vaka : % 41,27

— Kahn da 30 vaka : % 47,61 dir.

Burada, T. P. İ. nin değerlerine nazaran takriben bir misli daha hassas olduğu belli olmaktadır.

3 — III. cü devir frengide, 64 vakadan müsbet çıkanlar :

— T. P. İ. de 58 vaka : % 90,62

— Wassermann da 26 vaka : % 40,62

— Kahn da 28 vaka : % 43,75 dir.

Bu rakamlar da, enfeksiyonun eskimesile mütenasip olarak T. P. İ. testinin de hassasiyetinin arttığını göstermesi bakımından mânâlıdır. Eski Frengi vakalarında diğer teamüllerin hassasiyetinin T. P. İ. nin ki-ne nazaran yarından da aşağı düşmektedir.

4 — 68 konjenital Frengi teşhisi taşıyan vakadan müsbet netice verenler :

— T. P. İ. de 56 vaka : % 82,35

— Wassermann da 22 vaka : % 32,35

— Kahn da 25 vaka : % 36,76 dir.

Burada da T. P. İ. nin faikiyeti aşikârdır.

5 — Latant Frengi teşhisiyle gönderilen 69 serumdan müsbet çıkanlar :

— T. P. İ. de 63 vaka : % 91,30

— Wassermann da 25 vaka : % 37,53

— Kahn da 24 vaka : % 34,78 dir.

Latant Frengide T. P. İ. nin hassasiyeti azamidir. Bilhassa bu vakaların teşhisi pratikte güç ve mühim olduğundan, Nelson testinin büyük kıymeti tebellür etmektedir.

6 — Deri ve mükoza harici Frengi belirtileri veren 111 vakadan Nelson testi ile müsbet netice verenler :

Santral sinir sistemi belirtileri gösteren 36 vakadan 15 i : % 13,52,

Göz belirtileri veren 28 vakadan 12 si : % 10,82,

Hareket sistemi belirtisi veren 14 vakadan 6 sı : % 5,40,

Deveran sistemi belirtisi veren 16 vakadan 6 sı : % 5,40,

Solunum sistemi belirtileri veren 10 vakadan 4 ü : % 3,60.

Sindirim sistemi belirtileri veren 7 vakadan 2 sı : % 1,80 dir.

Yani, 111 serumdan :

— T. P. İ. ile 45 vaka : % 40,54

— Wassermann ile 36 vaka : % 32,43

— Kahn ile 32 vaka : % 28,82 müsbet netice vermişlerdir.

Bu vakalarda her üç teamülde de müsbet yüzdesinin düşük olmasının sebebi, teşhis güçlüğünden olsa gerektir. Ne olursa olsun, burada da T. P. İ. diğer teamüllere olan üstünlüğünü belli etmektedir.

7 — Klinik olarak sağlam oldukları malûm ve hiçbir sifiliz **antese-**
danı taşımayan 53 vakanın serumu ile yapılan her üç teamül
şu neticeleri vermiştir :

— T. P. İ. ile hepsi menfi çıkmıştır.

— Wassermann ile 8 vakada : % 13,20.

— Kahn da 5 vakada : % 9,43 müsbet netice alınmıştır.

Bu tecrübe göstermiştir ki, T. P. İ. nin spesifitesi % 100 olduğu hal-
de Wassermann da bu karakter % 86,80 ; Kahn da ise % 90,57 dir. Di-
ğer teamüllerdeki hassasiyet düşüklüğünün sebepleri **antijenlerinin kar-**
diyolipin olmaması ve teknik hataları yüzünden de olması muhtemeldir.
Klâsik teamüllerde antijenleri ne kadar mükemmel olursa olsun ve ga-
yet ince teknikle yapılırsa yapılısın hassasiyet hiç bir zaman % 100 e yak-
laşamaz. Esasen malûmdur ki T .P. İ. yalnız Treponematoz lara has bir
teamüldür. Yalnız Becel, El Pinto ve Frambözi de müsbet netice verir.
İki sene zarfında lâboratuvarımıza gelen 2424 serumdan hiçbirinin Fram-
bözi teşhisi taşıması bizim memleketimizde bu hastalığın nadir oldu-
ğuna işaret etmektedir. Becel ve El Pinto esasen bizde mevcut **olmadı-**
ğına göre, Nelson testinin, pratik olarak memleketimizde yalnız sifilize
has spesifik bir test olduğunu ileri sürebiliriz.

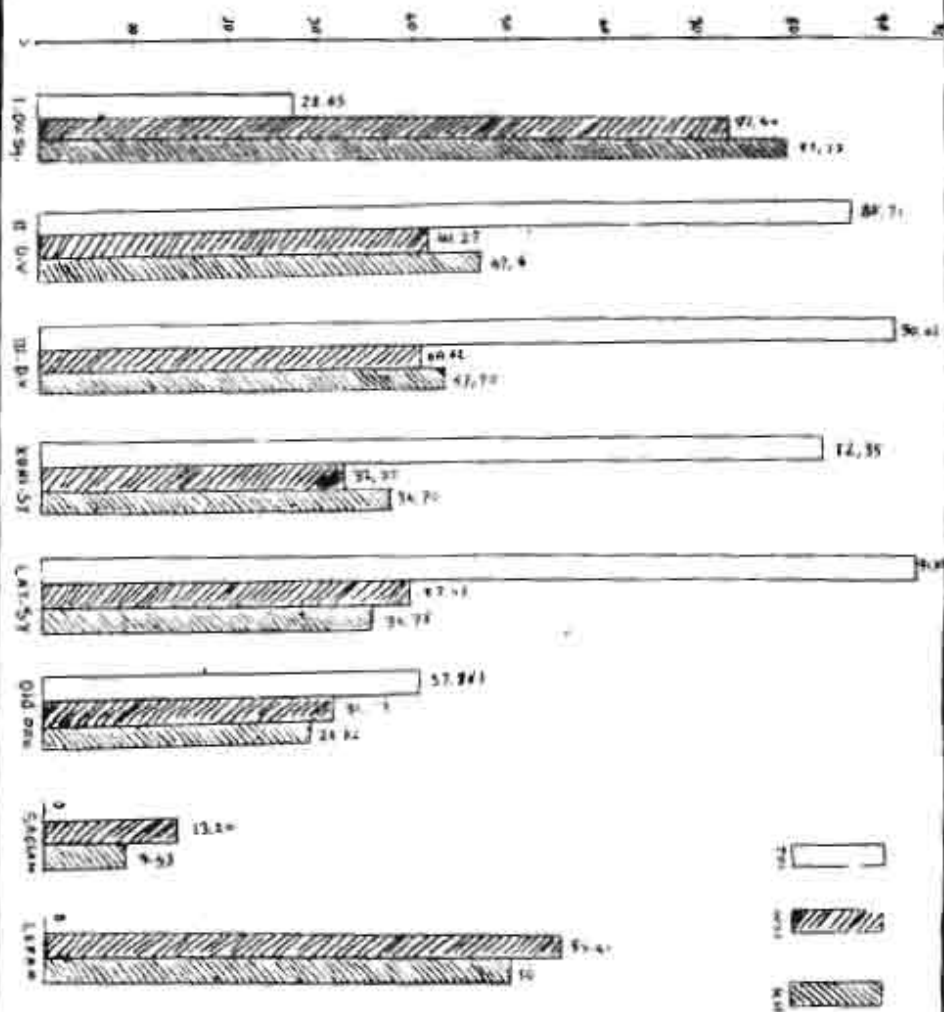
8 — 50 lepralı serumla yaptığımız Nelson testinin menfi netice ver-
diğini neşretmiştik (3). Bu vakaların hepsi klinik olarak frengi belirtisi
vermiyen kimselerdi. O tarihten bu güne kadar elimize geçen 18 serumla
daha nelson testi yaptık ve keza hepsi de menfi netice verdi. Şu halde
68 Lepralı serumla yaptığımız reaksiyonlardan şu neticeleri elde ettik :

— Nelson testi ile hepsi menfi.

— Wassermann ile 37 vakada müsbet netice aldık : % 54,41

— Kahn teamülü ile 34 vakada müsbet netice aldık : % 50.

SY SERODİANOSTİK TESTLERİNDE HASSASİYET



| KLİNİK | T. P. I. (+) | | WASS (+) | | KAHN (+) | | VAK'A TUTARI | DÜŞÜNCELER |
|--------------------------------|-----------------|-------|----------------|-------|----------------|-------|-----------------|--|
| | Vak'a Adedi | Yüzde | Vak'a Adedi | Yüzde | Vak'a Adedi | Yüzde | | |
| I. DEVİR SY. | 14 | 9,69 | 36 | 73,46 | 38 | 77,55 | 49 | T. P. I. WASS KH + +++ +++ |
| II. DEVİR SY. | 54 | 85,71 | 26 | 41,27 | 30 | 47,61 | 63 | T. P. I. WASS KH +++ ++ ++ |
| III. DEVİR SY. | 58 | 90,62 | 26 | 40,62 | 28 | 43,75 | 64 | T. P. I. WASS KH +++ ++ ++ |
| KONJENİTAL SY. | 56 | 82,35 | 22 | 32,35 | 25 | 36,76 | 68 | T. P. I. WASS KH +++ + + |
| L A T A N T SY. | 63 | 91,30 | 25 | 37,53 | 24 | 34,78 | 69 | T. P. I. WASS KH +++ + + |
| Deri & MÜKOZA HARİCİ SY. | 42 | 37,83 | 36 | 31,53 | 32 | 28,82 | 111 | T. P. I.) WASS) + KH) ? |
| SAGLAM | 9 | 0 | 8 | 13,20 | 5 | 9,43 | 53 | HASSASİYET % T. P. I. 100 WASS 87 KH 90 |
| LEPRA | 0 | 0 | 37 | 54,41 | 34 | 50 | 68 | YALANCI (+) % T. P. I. 0 WASS 54 KH 60 |

T. P. İ. nin başka bir neşriyatımız da da neşrettiğimiz gibi, Amerikan literatüründe % 11,2 kadar yalancı müsbet netice verdiği bildirildiği halde biz henüz böyle bir netice elde edemedik. 68 serumla kat'i netice alamıyacağı tabiidir. Bu tecrübemiz devam edecek ve ilerde kat'i netice almağa gayret edeceğiz. Diğer teamüllerin lepra enfeksiyonunda % 30 - 70 civarında yalancı müsbet netice verdiği düşünürse, T. P. İ. % 11 kadar yalancı müsbet netice verse bile, yine de hassasiyet ve spesifite bakımından diğerlerine çok faik olduğu aşikârdır.

D — HÜLÂSA VE KARAR :

Nelson - Mayer (T. P. İ.) testi, memleket hizmetine arzedildiği iki sene zarfında lâboratuvarımıza 2424 serum gönderilmiş, muhtelif sebepler yüzünden bunların 1844 ü cevaplandırılmıştır. İki senede, 287 kişinin hasta olduğu, 1044 hastanın da şifaya kavuştuğu karara bağlanmıştır.

Test yapılan serumların evrakı incelenmiş, ancak 545 vakanın evrakında istenilen malûmat tam, sarih ve mânâlı olduğu görülmüştür. Bu son vakalar 4 gruba ayrılmıştır.

Birinci grup 297 vakadan müteşekkildir. Bu vakaların hemen hepsinde klâsik teamüllerle karara varılamamıştır. Bu serumlar hakem muayenesi, yani kat'i teşhis maksadiyle lâboratuvarımıza gönderilmişlerdir.

İkinci grupta 127 serum vardır. Bunların teşhisleri malûm ve eski frengi vakalarıdır. Ya serolojik kontrol, veya tedaviden ihraç maksadiyle gönderilmişlerdir. Bu grup T. P. İ. nin eski frengi vakalarında ve tedaviyi takip edebilme kabiliyetini ölçmek için teşkil edilmiştir.

Üçüncü grupta klinik olarak hiçbir frengi belirtisi göstermeyen ve antesedanlarında frengiye ait en ufak şüpheli nokta bulunmayan sağlam kimselerin serumları vardır. 53 serumdan mürekkep bu grup etüdümüzün şâhit gurubu ve T. P. İ. ve diğer teamüllerin spesifite kontrolüdür.

Dördüncü grupta Klinik hiçbir frengi belirtisi vermeyen lepralı 68 vakaya aittir. Diğer teamüllerle % 70 e kadar varan yalancı biolojik müsbet netice veren bu enfeksiyonda T.P.İ. nin neticelerini incelemek maksadiyle gruplandırılmıştır.

Birinci ve ikinci gruptaki vakaların Wassermann ve Kahn teamüli neticeleri esasen evraklarında mevcut olduğundan aynen kabul edilmiştir. Üç ve dördüncü gruplarda bu teamüller Enstitümüzde yapılmıştır. Wassermann ve Kahn teamülleri tekniği klâsik T. P. İ. ninki ise tarafımızdan modifiye edilmiş Nelson tekniğidir.

Neticelere gelince :

1 — Birinci devir Frengide diğler testler T. P. İ. den daha hassastır. Bu tecrübeler, İmmobilizin antikorlarının Reajinlerden daha geç teşekkül ettiğini göstermektedir. Klâsik frengi serodiagnostik teamülleri enfeksiyonun başında daha hassas ve kıymetlidir.

2 — Eski Frengi vakalarında kanda immobilizin titresi geçen zamanla mütenasip olarak artmaktadır. Şu halde T. P. İ. nin eski frengi vakalarındaki hassasiyet ve spesifitesi klâsik teamüllere nazaran en aşağı bir misli daha fazladır. Tedaviden sonra, kanda reajinler ortalama bir sene zarfında kaybolduğu halde, T. P. İ. de immobilizinler 18 ay kadar sebat etmektedir.

3 — Konjenital ve latant frengide Nelson testinin hassasiyeti tamdır.

Bu vakalarda neticeler kıyas kabul etmiyecek kadar T. P. İ. lehindedir.

4 — Sağlam kimselerin serumlarıyla T. P. İ. asla müsbet netice vermemektedir. Yani, bu testin spesifitesi % 100 dür. Halbuki bu hal, klâsik teamüllerden Wassermann da % 86, Kahn teamülünde ise % 90 civarındadır. Nelson testinin bizim memleketimiz için yalnız Frengiyi spesifik olduğunu kabul edebiliriz. Çünkü, diğler Treponematozlar ya memleketimizde yok veya çok nadirdir.

5 — Kanaatımızca Nelson testinin yalancı müsbet netice verme hassası ya hiç yok veya diğler teamüllerle kıyas kabul etmiyecek kadar azdır.

1 — İ. E. UTKU — Frengi Sero - diagonstiği ve (T. P. İ.) testi hakkında Fransada gördüklerim. Türk İjyen ve tecr. Biol. Derg. - Cilt XVI, Sayı 1 - 1956.

2 — İ. E. UTKU — Nelson - Mayer (T. P. İ.) testi üzerine çalışma ve müşahedelerimiz. Türk İjyen ve tecr. Biol. Derg. Cilt XVII, Sayı 1 - II 1957.

3 — İ. E. UTKU — Leprada yalancı müsbet reaksiyonlar ve Nelson - Mayer testi. Türk İjyen ve Tecr. Biol Derg. - Cilt XX, Sayı 1 - 1960.

DEUX ANNÉES DE PRATIQUE DU TEST D'IMMOBILISATION DU «*TREPONEMA PALLIDUM*», EN TURQUIE

Doç. Dr. Etem UTKU
Institut Reflk Saydam Ankara - Turquie

Pendant les deux premières années de pratique, nous avons appliqué cette réaction sur 1844 sérums qui nous furent adressés pour le test de Nelson - Mayer (T.P.İ.). De ces 1844 serums, 1044 ont donné des résultats négatifs (I. S. étant entre 0 à 20 %), 90 serums des résultats douteux (I. S. étant entre 20 à 50 %), les 287 sérums donnant des résultats positifs (I. S. étant entre 50 à 100 %), parmi les sérums reçus pour les 424 serums seulement, on a pu communiquer une fiche clinique et sérologique parfaite. A ces 424 sérums, nous avons ajouté 53 sérums provenant des sujets sains et 68 sérums des lèpreux. Ces 545 sérums nous ont permis d'individualiser 4 lots :

— Un premier lot de 297 sérums où le T. P. İ. est venu confirmer ou infirmer le diagnostic de syphilis chez des sujets présentant soit des signes cliniques évocateurs, soit des signes sérologiques.

— Un second lot de 127 sérums provenant des syphilitiques avérés, traités depuis un temps variable où le T. P. İ. faisait partie de la surveillance sérologique.

— Un 3^{ème} lot de 53 sérums des sujets sains exempts de syphilis. C'est le lot témoin de la spécificité.

— Un dernier lot de 68 sérums des lèpreux sans antécédent syphilitique. C'est le lot témoin pour les fausses réactions positives.

Dans les deux premiers lots, les résultats des réactions de réagine ont été inscrits sur leurs fiches. Pour les deux derniers ces réactions ont été faites par nous.

En comparant les résultats du T. P. I. avec ceux des autres réactions, nous avons pu conclure comme suit :

1 — Dans la syphilis primaire, les réactions de réagine ont une sensibilité plus grande que celle du T. P. I.

2 — Dans toutes les autres formes de la syphilis, la sensibilité du T. P. I. est nettement supérieure à celle des réactions classiques.

3 — La spécificité du T. P. I. est 100 %, tandis que celle des autres réactions sérologiques varie entre 86 à 90 %.

4 — Les 68 sérums des lèpreux ont tous donné des résultats négatifs. Ce travail continue encore. Mais, pour le moment, nous pouvons dire que le test de Nelson ne donne pratiquement pas des résultats faussement positifs.

5 — Nous pouvons admettre que le T. P. I. n'est spécifique que pour l'infection syphilitique dans notre pays, les autres tréponématoses n'existant pas, ou, étant extrêmement rares en Turquie.

**TÜRKİYEDE İZOLE EDİLEN VE ATİPİK AAR TÜBERKÜLOZ
MYKOBAKTERİSİ ADINI ALAN SUŞLARIN
BAKTERİOLOJİK, SİTOLOJİK VE BİYOİMİK KARAKTERLERİ İLE
LABORATUAR TECRÜBE HAYVANLARINDA PATOJENİTELERİ**

Dr. Aral GÜRSEL

Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü

Tüberküloz sahasında, atipik asido rezistan mykobakterilerle husule gelen enfeksiyonlar, son yılların aktüel mevzularından bir tanesini teşkil etmektedir. Haddi zatında bu mevzuu daha 1918 den beri (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24) üzerinde durulan bir problem olmakla beraber bilhassa 1953 de BUHLER ve POLLAK (27), ve YEGİAN ile BUDD (28) ve 1954 de RUNYON ve TİMPE (29) nin neşriyatlarını müteakkip daha fazla ehemmiyet kazanmış bulunmaktadır.

Bu neşriyatlardan sonra, bu sahadaki çalışmalara hız verilmiş ve bir taraftan, atipik mykobakterilerle husule gelen enfeksiyonların tesbitine (31, 32, 33, 34, 36, 38, 39, 40, 43, 44, 45, 46, 48, 49, 50, 53), diğer taraftan da atipik olarak tesbit edilen suşların bakteriyolojik karakterleri ile sitolojileri ve tecrübe hayvanları ile insanlardaki patojeniteleri ve tedavisi bahsinde de antitüberküloz ilaçlara karşı hassasiyetleri ile tefriki teşhisleri üzerinde (29, 30, 35, 37, 40, 41, 42, 47, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74) durulmuş ve geniş neşriyat yapılmıştır.

MATERİYEL VE METOD

Ankarada Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsünde Tüberküloz servisimiz ancak 1952 senesinde kurulmuş ve faaliyete geçmiştir. Memleketimizde, bundan evvelki tarihlere ait, bu sahada bir neşriyat ve

kayda rastlanmamaktadır. Hattâ şunu da söyleyebiliriz ki tüberküloz lâboratuar çalışmaları sahasında yapılan neşriyat dahi çok mahduttur.

1952 den sonra, lâboratuarlarımıza memleketin muhtelif bölgelerinden, pülmoner ve ekstrapülmoner tüberküloza musap veya şüpheli materyel gelmeye başlamıştır. İlk çalışmalarımızın amacı, son zamanlara kadar tesbit edilmemiş bulunan, memleketimizdeki tüberküloz mykobakteri tipleri idi. Bu tiplendirmeler sırasında klâsifiye edemediğimiz mykobakterilere sık sık tesadüf ediliyordu. İlk zamanlarda bunları saprofit diye vasıflandırarak ehemmiyet vermiyorduk. Daha sonraları yapmış olduğumuz neşriyatta (32) altı adedinin vasıflarını enteresan bulduğumuzdan atipik olarak bildirdik isede, üzerlerinde fazla durmayarak suşlarımızı kaybettik. Çünkü o zamanlar ne BUHLER ve POLLAK (27) ve ne de RUNYON ve TİMPE (29) nin yazıları elimize henüz geçmemiş bulunuyordu. Bundan dolayı,

Atipik Tüberküloz Mykobakterileri üzerindeki çalışmalarımıza ancak 1957 senesinde başlayabildik. O zamandan bu yana da bütün gayretlerimize rağmen ilk senelerde tesadüf etmekte olduğumuz suşlara çok nadir olarak rastlıyorduk.

Çalışmalarımız sırasında, bir taraftan üreyen mykobakterilerin morfolojik, kültürel, biyosimik karakterleri aranmış olduğu gibi, antitüberküloz ilâçlara karşı hassasiyetleri ve pigman teşkilleri de nazarı itibare alınmıştır. Tetkiklerimizde, Löwenstein - Jensen, Penisilinli kanlı agar, Besredkanın yumurta sarılı vasatı, kendi şartlarımıza göre tadil etmiş olduğumuz Youmans'ın vasatını, adı vasatlardan Glükozlu ve Glükkozsuz buyyon ve jeloz, Jelatin, Turnesollü süt ve kısmen de, Kirchner vasatını kullanmış bulunuyoruz. Patojenite tayinleri için beyaz fare ve kobay zerklerine niüracaat edilmiştir. Ayrıca tam olmamakla beraber bu suşların Kord faktörleri de tetkik edilmiştir.

Bulunan neticeler dünya neşriyatı ile mukayese edilerek suşlarımız atipik olarak vasıflandırılmıştır.

B U L G U L A R I M I Z

Yukarılarda arz etmiş olduğumuz veçhile 1957 senesi zarfında 1863 patolojik maddeden tccrid etmiş olduğumuz 546 suş'un ancak dört adedinin atipik olduğunu ve bunlardan da üç adedini tetkik edebildik. Demek oluyor ki 1957 senesinde memleketimizdeki atipik AAR mykobakteri nisbeti % 0,55 olarak bulunmuştur.

1958 senesinde incelenen 2184 patolojik maddeden 652 suş tecrid edilmiştir. Bu 652 suştan 14 adedinin (% 2,13), 1959 senesinde ise işlenen 2573 marazi maddeden 748 suş tecrid edilmiştir. Bu 748 suştan da ancak 15 adedi (% 2,0) ki cem'an 1946 suştan 32 adedinin (% 1,5) hakiki tüberküloz mykobakterilerinden ayrı karakterde oldukları tesbit olunmuştur.

Bu nisbet her ne kadar, bilhassa Amerikan neşriyatına göre çok düşük isede, memleketimizdeki mevcudiyetini açıkça göstermektedir.

Neticelerimizi diğer memleket neticeleri ile mukayese edecek olursak :—

Birleşik Amerika Devletlerinde Jenkins'e göre (63), Şubat 1955 den Kasım 1958 kadar Illinois, Suburban Cook County Tüberküloz hastanesinde yapılan 4114 kültürden 383+190=630 (% 42.28) atipik mykobakteri tesbit olunmuştur. Müellif'in bu istatistiğini aynen aşağıya alıyoruz :

| | | |
|----------------------------------|------|----------|
| Umumi kültür adedi | 4114 | |
| Umumi müsbet adedi | 1360 | (%33) |
| Tipik B. K. kültürü | 975 | (%71) |
| a) — Saf tipik kültür | 785 | (% 57,7) |
| b) — Tipik+Atipik karışığı | 190 | (% 14,0) |
| Yalnız Atipik kültür | 385 | (%28) |

Müsbet bulunan 1360 hasta arasında atipiklerin dağılışı

| | | |
|-------------------------------|-----|----------|
| Fotokromojen (Grup I) | 108 | (% 7,8) |
| Skotokromojen (Grup II) | 390 | (% 28,6) |
| Battey tip (Grup III) | 72 | (% 5,3) |
| Çabuk üreyen (Grup IV) | 60 | (% 4,4) |

Bu tablodan görüldüğü üzere Birleşik Amerika'da Atipik Mykobakteri enfeksiyonları çok yüksek bir nisbet arz etmektedir.

İtalya'da Prof. Bruno Besta (64) ya göre bu nisbet çok düşük olup, ancak % 0,5 olarak gösterilmektedir. zira İtalyada 800 müsbet kültürden 18 atipik suş tecrid edilebilmiştir.

Kanada'da Burke ve Mankiewicz (65) e göre 28 ay zarfında 1060 kültürden 42 nin (% 4) atipik olduğu tesbit olunmuştur.

Fransada Gernez - Rieux ve Tacquet (66) ye göre atipik mykobakteri nisbeti çok düşüktür. Müelliflere göre Fransada 45.000 materyelden ancak 8 kişiden 38 suş tecrid edilebilmiştir.

İsveç'te Upsala Üniversitesi Göğüs hastalıkları kliniğinde Hedvall (67) e göre 1654 kültürden 16 sı (% 1).

Sovyet Rusyada Kagramanov (68) a göre atipik suşlar çok nadirdir ve epidemiyolojik bakımdan herhangi bir ehemmiyeti haiz değildirler.

İngilterede'de Mitchisson ve Selkon (69) a göre 1081 kültürden ancak 7 tanesi yani % 0,6 sı atipik olarak bulunmuştur.

Romanya'da Nasta ve Cioklov - Bogdanescu (70) ya göre 824 kültürden 112 (% 13,6) sınıv atipik olduğu tesbit olunmuş ve bunların son dört sene zarfında yıllara göre dağılışı ; 1955 de 10, (% 5,7) 1956 da 23 (% 9,4), 1957 de 31 (% 14,2) ve 1958 de 48 yani % 20,5 olarak gösterilmektedir.

Meksiko'da Izaguire ve Bojatil (72) e göre Acapulco plan neticesi yapılan çalışmalara göre 306 vak'adan 192 si menfi çıkmış, 114 dü müs-bet kültür vermiş ve müsbetler arasından 17 sinin (% 15) atipik olduğu,

Mexico City hastanesinde ise % 3 olarak tesbit olunmuştur.

Yukarıdaki literatür bilgilerine göre memleketimiz de bu atipik denilen enfeksiyonlardan ari olmayıp, az çok diğer memleketlerde bulunan enfeksiyon nisbetlerine yakın bir vaziyettedir. Çünkü tetkik imkânını bulmuş olduğumuz cem'an 1946 suştan 32 adedinin yani % 1,5 nun hakiki tüberküloz mykobakterilerinden ayrı bir karakter taşımakta ve atipik olarak tesbit olunmaktadır.

Tetkik etmiş olduğumuz bu suşlar aşağıdaki vasıfları ile hakiki tüberküloz mykobakterilerinden ayrılmaktadırlar:—

I — Mikroskopik olarak :

Aşağılarda 2 numaralı cetvelde de arz edileceği veçhile AAR (asit ve alkoole rezistans) lık, cesamet ve şekilleri bakımından 3 ayrı tip tefrik edilebilmektedir:—

- 1 — Uzun, uçları oldukça sivri ve şiddetle AAR suşlar,
- 2 — Oldukça kısa, adeta kokobasil vaziyetini arz eden ve pleomorfismus gösteren suşlar,
- 3 — Granüler bir vaziyet arz eden suşlar ki bunlarda AAR lık suşun yaşına göre değişiklikler gösterebilmektedir. Bilhassa çok genç kültürlerinde AAR şekilleri çok nadirdir.

II — Atipiklerin kültürel karakterleri :

Atipik olarak bulduğumuz suşlarımızın kültürel karakterlerini tayin maksadı ile kullanılan vasatlar daha yukarılarda materyel ve metod bahsinde bildirilmiştir. Fakat Penisilinli kanı agar hiç de tatminkâr netice vermemiştir. Çünkü bütün suşlar bu vasat üzerinde üredikleri gibi, pigmentasyon bakımından karakteristik en ufak bir fark dahi göstermemişlerdir.

Kültürel karakterleri tayin bakımından ekimler daima üç seri halinde yapılmıştır. Birinci seri 37 derecede, İkincisi 28 derecelik etüvde, Üçüncüsü ise oda derecesinde üretilmiştir.

28 derecelik etüvde üretilenlerle, oda derecesinde üretilen seriler arasında hiç bir fark göremedik. Bundan dolayı yazımızda 28 derecelik etüvde üretilen seri nazarı itibare alınmamıştır.

Atipik olarak vasıflandırdığımız suşların ekserisi hakiki tüberküloz mykobakterilerinin aksine olarak, her ne kadar biraz geç dahi olsa, oda derecesinde de bir üreme göstermektedirler.

Adi vasatlara gelince (Glükozu ve glükozsuz agar, jelatin, süt) bazıları bunlarda da gayet muntazam olarak üremektedirler.

Atipik olarak isimlendirdiğimiz bu suşlar 37 derecede 8 — 14 günde üreme göstermelerine mukabil, oda derecesinde bu müddet 25 — 30 güne kadar uzamaktadır.

Adi vasatlarda üreyenler ise glükozsuz olanlarda, glükozlu olanlara nisbetle daha iyi neşvunema göstermektedir.

Jelatinde hiç bir tanesi ürememekte veya gözle görülmiyecek derecede zayıf kültürler vermektedir.

Turnesollü sütte ise çok geç üremekte ve bazıları asit husule getirerek bunu kıvartmakta ve pıhtılaştırmaktadır. Bazıları da üremekte fakat en ufak bir değişiklik husule getirmemektedir.

Tüberküloz vasatlarına gelince hepsinde üremekte ve bilhassa Löwenstien - Jensen vasatında karakteristik olan pigmentasyon husule getirmektedir. Sulu tüberküloz vasatlarında katı olanlara nisbetle daha çabuk ve bol üremektedir.

III — Pigman teşkili bakımından :

Biliyoruz ki hakiki tüberküloz Mykobakterileri, bir renkli pigmanı ha-
iz iseler de, bu pigman deve tüyü renginde veya hafif krem rengindedir
ve ışığa maruz bırakıldığında hiç bir surette renk değiştirmemektedir.

Atipik olarak bulduğunuz suşlarını ekserisinde ise pigman. ışık ren-
gine göre değişiklikler göstermekte ve ışığa maruz kalma müddetine gö-
re değişebilmektedir. Pigman değişikliği gösteren bu suşlar atipiklerin
birinci grubu olan Fotokromojenler teşkili etmektedir. Bazıları ise ışığa
maruz kalsın veya kalmasin tüberküloz mykobakterisine has olmayan ko-
yu sarı veya turuncu pigman teşkil etmekte ki bunlar da İkinci grup olan
Skotokromojenleri teşkil ederler.

Gene bir grup daha vardır ki bunlarda ne ışığa maruz kaldıklarında
ve ne de bırakılmadıklarında hiç bir suretle pigman teşkil etmezler ki bun-
lar da III cü grup olan Nonkromojenleri teşkil ederler.

Teşkil ettikleri pigmanlara göre atipik suşlarımızın vaziyeti aşağıda
1 numaralı tabloda gösterilmiştir :

Gene biliyoruz ki hakiki tüberküloz mykobakterilerinin kolonileri ku-
ru ve diskrettir. Fotokromojen olarak görülen atipiklerinki ise aşağıdaki
1 numaralı tablodanda görüldüğü üzere düz ve pürüzsüzdür. «R» şekiller
nadir olarak göze çarpmaktadır.

Skotokromojenlerin kolonileri birbirleri ile konflüe olmaya mütema-
yldır. Non kromojenlere gelince, bunların kolonileri hemen hemen daima
konglomerat halinde bulunmaktadır. 4 cü grubu teşkil eden çabuk üre-
yenlerden turuncu renginde olanlar, düz, pürüzsüz ve yapışkan koloniler
teşkil etmektedirler.

Aşağıdaki 1 numaralı tablomuzdaki neticeleri Prof. Dr. Jenkins (63)
in. sayfa 369 a koymuş olduğumuz tablosunun ikinci kısmı ile mukayese
edecek olursak, bizdeki fotokromojenlerin yani birinci grup atipiklerle en-
feksiyon nisbetinin daha yüksek olduğu hemen göze çarpmaktadır.

Hakikatte vaziyet acaba böyledir? Zannetmiyoruz, çünkü bu nis-
bet yüksekliği, bizde, ilk zamanlardaki tetkiklerimizin noksanlığından ileri
gelese gerektir. Çünkü ilk zamanlarda biz bunları iyi tetkik edemiyor ve
saprofit kabul ederek geçiyorduk. Hattâ mixt (karışık) suşları suyu kabul
ederek atıyorduk. Mixt suşları ancak 1959 senesinde tetkike inikân
bulabildik.

TABLO : 1

| | Pigmentasyon | | | | Kotoni safhası |
|-------------|--------------|--------|--------|--------|-------------------|
| | Grup 1 | Grup 2 | Grup 3 | Grup 4 | |
| 3338/57 | | + | | | «S» müköz, konflü |
| 4526/57 | | + | | | «S» müköz |
| 4944/57 | + | | | | «S» diskret |
| 326/58 | + | | | | «S» |
| 695/58 | + | | | | «SR» |
| 725/58 | + | | | | «SR» |
| 842/58 | | + | | | «S» konflüe |
| 914/58 | + | | | | «SR» |
| 935/58 | + | | | | «S» konflüe |
| 943/58 | + | | | | «SR» |
| 1080/58 | + | | | | «SR» |
| 1117/58 | + | | | | «SR» |
| 1225/58 | | + | | | «SR» |
| 1239/58 | | | + | | «S» konglomerat |
| 1380/58 | | + | | | «S» müköz, konflü |
| 1927/58 | + | | | | «S» |
| 2033/58 | | | + | | «S» konflüe |
| 12/59 | | | + | | «S» konglomerat |
| 14/59 | | + | | | «S» müköz |
| 17/59 | + | | | | «SR» |
| 21/59 | + | | | | «SR» |
| 141/59 | | | | + | «S» Turunc rengi |
| 121/59 | + | | | | «SR» |
| 285/59mixt | | + | | | «SR» |
| 347/59mixt | | + | | | «SR» |
| 542/59mixt | | + | | | «SR» |
| 732/59mixt | + | | | | «S» |
| 740/59 | + | | | | «SR» |
| 1043/59 | | | + | | «S» |
| 1758/59mixt | | + | | | «SR» |
| 2020/59mixt | | + | | | «S» |
| 2159/59 | + | | | | «SR» |
| Y e k ñ n | 16 | 11 | 4 | 1 | |

IV — Kord teşkili bakımından :

Hakiki ve virulan tüberküloz mykobakterilerinin kord faktörleri (ipikçik) sık ve birbirlerine paralel olarak yerleşmeleri ile karakterize olurlar. Biz lâboratuarlarımızda tam bir kord faktör tetkiki yapamamış olmakla beraber, fotokromojen suşlarımızın kordları paralel olup, hakiki tüberküloz mykobakterilerinde olduğu gibi sık görülmeyip, gevşek olarak bulunmuştur. Skotokromojen suşlarımızdan ise ancak bir tanesinde kord görebildik, diğerlerinde herhangi bir kord teşkilâtı izine tesadüf edemedik. Non kromojenlerde de hakeza kord görülmemektedir.

V — Atipik suşlarımızda neutral Red reaksiyonu :

Tipik ve virulan tüberküloz mykobakterilerinde Neutral Red reaksiyonu daima müsbettir. Atipik olarak tetkik etmiş olduğumuz suşlarda ise neticeler değişik ve birbirini tutmamaktadır. Bilhassa Skotokromojen suşlarımız daima menfi netice vermiştir. Neticeler aşağıdaki 2 numaralı tabloda gösterilmiştir.

VI — Katalazik aktiviteleri bakımından :

İzoniazide hassas tüberküloz mykobakterilerinde katalazik aktivite daima müsbettir. İzoniazide Rezistan olanlarda ise, katalaz anzim sistemi bozulduğundan işliyememekte ve muayyen bir mukavemet derecesinden sonra (75) menfiye dönmektedir.

Atipik olanlara gelince peroksidaz menfi isede, katalazik aktiviteleri de mukavim olanlarında dahi müsbet kalmaya devam etmektedir. Memleketimizde izole ederek tetkik etmiş olduğumuz atipik suşların pigmantasyon, mikroskopi ve biyosimleri aşağıdaki 2 numaralı tabloda hülâsa edilerek gösterilmiştir. Bu tablonun tetkikinden de görüleceği üzere, memleketimizde atipik olarak teşhis etmiş olduğumuz suşların ekseriyetini (% 50) Fotokromojenler yani ışığa maruz kaldıklarından renkli pigman husule getirenler teşkil etmektedir. Bunun sebebi de pigmantasyon bahsinde sayfa 372 de izah edilmişti.

TABLO : 2

| Suş Nr. | Pigmentasyon | | | | Mikroskopl | | | Biyometri | | |
|--------------------|--------------|-----------|----------|----------|------------|-----------|----------|-----------|------|-----------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | Koko | Uzun | Fil | Kord | R.N. | Katılaş |
| 3336/57 | | + | | | | + | | 0 | 0 | +++- |
| 4526/57 | | + | | | + | | | ± | ± | ++++ |
| 4944/57 | + | | | | | + | | 0 | 0 | +++- |
| 326/58 | + | | | | | + | | 0 | ± | +++- |
| 693/58 | + | | | | + | | | + | 0 | +++- |
| 725/58 | + | | | | | | + | + | 0 | +++- |
| 842/58 | | + | | | | + | | 0 | 0 | +++- |
| 914/58 | + | | | | | + | | + | ± | +++- |
| 935/58 | + | | | | + | | | ± | 0 | ++++ |
| 943/58 | + | | | | | + | | + | ± | +++- |
| 1080/58 | + | | | | | + | | 0 | ± | +++- |
| 1117/58 | + | | | | | + | | + | 0 | +++- |
| 1225/58 | | + | | | | | + | 0 | 0 | ++++ |
| 1239/58 | | | + | | + | | | 0 | 0 | ++++ |
| 1380/58 | | + | | | | + | | 0 | 0 | +++- |
| 1927/58 | + | | | | + | | | 0 | 0 | ++++ |
| 2033/58 | | | + | | + | | | 0 | 0 | ++++ |
| 12/59 | | | + | | | | + | 0 | 0 | ++++ |
| 14/59 | | + | | | | | | 0 | 0 | ++++ |
| 17/59 | + | | | | | + | | ± | ± | ++++ |
| 21/59 | + | | | | + | + | | 0 | 0 | +++- |
| 141/59 | | | | + | | + | | 0 | 0 | +++- |
| 121/59 | + | | | | | + | | ± | 0 | +++- |
| 285/59 | + | + | | | | + | | 0 | 0 | +++- |
| 347/59 | + | + | | | + | | | 0 | 0 | ++++ |
| 542/59 | + | + | | | | + | | 0 | 0 | +++- |
| 732/59 | + | + | | | | + | | ± | ± | ++++ |
| 740/59 | + | | | | | + | | + | 0 | +++- |
| 1043/59 | | | + | | + | | | 0 | 0 | +++ |
| 1758/59 | + | + | | | | + | | 0 | 0 | ++++ |
| 2080/59 | + | + | | | | + | | 0 | 0 | ++++ |
| 2159/59 | + | | | | | + | | + | 0 | ++++ |
| Y o k t u n | 16 | 11 | 4 | 1 | 9 | 20 | 3 | | | 38 |

1 — Grup I Fotokromojen
2 — Grup II Skotokromojen
3 — Grup III Non Kromojen
4 — Grup IV Çabuk üreyen

Koko — Kokobasil
Uzun — Uzun normal bastl
Fil. — Filaman
+ — Mäkst kültür (Kültür Nr. +)

Görülüyor ki bilhassa 3 cü grubu teşkil eden Non kromojenler hakkında herhangi bir fikir yürütebilmek için daha pek çok çalışmalara lüzum vardır. Zira hâlen ancak lâboratuvarlarımızda bu gibi çalışmalara önem verilebilmiş ve memleketin diğer hastanelerindeki vaziyetler bilinmemektedir. Umalım ki Müessesemizdeki lâboratuvarlarımız genişlesin ve yeteri kadar elemanla ve malzeme ile bu iş üzerinde durulabilsin. Atipik suşlarımızın ekserisi kolaylıkla emülsyone oldukları gibi, ekseriyetini de normal tüberküloz mykobakterilerinden biraz daha uzun olan bakteriler teşkil etmektedir. Filaman teşkil edenler nadirdir.

VII — Atipik suşlarımızın antitüberkülo ilaçlara karşı hassasiyetleri :

Memleketimizde antitüberkülo ilaçların ziyadesiyle ve kontrolsüz olarak kullanılmasından dolayı, hakiki tüberküloz mykobakterilerinde dahi bunlara karşı yüksek bir rezistans mevcuttur. Buna rağmen izole etmiş olduğumuz atipiklerde bu mukavemet daha da barizdir. Bilhassa P. A. S.'a karşı mukavemetleri, hakiki tüberküloz mykobakterilerine benzememekte ve oldukça karakteristik bir vaziyet arz etmektedir. Zira normal tüberküloz mykobakterilerinin hassas buldukları 10/cc P. A. S.'a karşı tamamı rezistan bulunup 100/cc P. A. S.'a karşı da 13 adedinde bir mukavemet göze çarpmaktadır.

İzoniazide karşı rezistans'a gelince, görülüyor ki bütün atipik suşlarımız çok yüksek bir mukavemet göstermektedirler. Ama, bu mukavemet, son senelerde memleketimizde antitüberkülo ilaçların ölçsüz olarak kullanılmasından mı, yoksa esasından mı bu kadar yüksektir bilemiyoruz. Mafih neticelerimizi literatürle karşılaştıracak olursak (25, 28, 30, 38, 64, 70, 74) görürüz ki atipikler antitüberkülo ilaçlara karşı daima mukavim olarak bulunmuşlardır. Hattâ bu yüzden bir çok müellifler sebepsiz yere antitüberkülo ilaçlara mukavemet gösteren suşların atipik bakımından incelenmelerini de tavsiye etmektedirler.

Atipiklerin antitüberkülo ilaçlara karşı rezistanslarına ait neticeler aşağıdaki 3 numaralı tabloda arz edilmiştir.

Görülüyor ki tüberküloz tedavisinde en belli başlı silâhlarımızdan Streptomycin, P. A. S. ve İzoniazid atypik enfeksiyonlarında işe yaramamaktadır. Nitekim klinikçiler de bu gibi enfeksiyonların tedavilerinden hiç bir uetice elde edememişler ve bu gün için tedavi bahsinde cerrahi müdahaleden başka bir tavsiyede bulunamamaktadırlar.

TABLO : 3

| Sas Nr. | KONT- ROL | R e z i s t a n s y /cc o l a r a k | | | | | | | | | |
|------------|--------------|-------------------------------------|----|----|----------|----|-----|----------|----|----|----|
| | | Streptomysln | | | P. A. S. | | | I. N. H. | | | |
| | | 5 | 10 | 20 | 1 | 10 | 100 | 1 | 5 | 10 | 50 |
| 3338/57 | ++++ | 3+ | 0 | 0 | 3+ | 3+ | 0 | 4+ | 4+ | 4+ | 2+ |
| 4528/57 | ++++ | 3+ | 2+ | 0 | 4+ | 3+ | 0 | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ |
| 4944/57 | ++++ | 3+ | 2+ | 0 | 4+ | 4+ | 0 | 4+ | 4+ | 4+ | 2+ |
| 326/58 | ++++ | 3+ | 2+ | 0 | 4+ | 4+ | + | 4+ | 4+ | 4+ | 0 |
| 693/58 | ++++ | 3+ | 2+ | 0 | 4+ | 4+ | 0 | 4+ | 4+ | 4+ | 0 |
| 725/58 | ++++ | 4+ | 3+ | 2+ | 4+ | 4+ | 0 | 4+ | 4+ | 4+ | 2+ |
| 842/58 | ++++ | 3+ | 2+ | 0 | 4+ | 4+ | 0 | 4+ | 4+ | 4+ | 2+ |
| 914/58 | ++++ | 3+ | 2+ | 0 | 4+ | 4+ | 2+ | 4+ | 4+ | 4+ | 0 |
| 935/58 | ++++ | 4+ | 3+ | 0 | 4+ | 4+ | 0 | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ |
| 943/58 | ++++ | 4+ | 3+ | 2+ | 4+ | 4+ | 2+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ |
| 1080/58 | ++++ | 4+ | 3+ | 2+ | 4+ | 4+ | 2+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ |
| 1117/58 | ++++ | 4+ | 3+ | + | 4+ | 4+ | 0 | 4+ | 4+ | 4+ | 2+ |
| 1225/58 | ++++ | 4+ | 3+ | 2+ | 4+ | 4+ | 2+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ |
| 1239/58 | ++++ | 4+ | 3+ | 0 | 4+ | 4+ | 2+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ |
| 1380/58 | ++++ | 3+ | 3+ | + | 4+ | 3+ | + | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ |
| 1927/58 | ++++ | 4+ | 3+ | 0 | 4+ | 3+ | 0 | 4+ | 4+ | 4+ | 3+ |
| 2033/58 | ++++ | 4+ | 0 | 0 | 4+ | 4+ | 0 | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ |
| 12/59 | ++++ | 4+ | 0 | 0 | 4+ | 4+ | 0 | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ |
| 14/59 | ++++ | 4+ | 2+ | 0 | 4+ | 3+ | 0 | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ |
| 17/59 | ++++ | 4+ | 0 | 0 | 4+ | 3+ | 2+ | 4+ | 4+ | 4+ | 2+ |
| 21/59 | ++++ | 4+ | 4+ | 0 | 4+ | 4+ | 0 | 4+ | 4+ | 4+ | 0 |
| 141/59 | ++++ | 4+ | 4+ | 2+ | 4+ | 4+ | 2+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ |
| 121/59 | ++++ | 4+ | 4+ | 2+ | 4+ | 4+ | + | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ |
| 285/59 | ++++ | 3+ | 3+ | 0 | 4+ | 4+ | 0 | 4+ | 4+ | 4+ | 2+ |
| 347/59 | ++++ | 4+ | 4+ | + | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ |
| 542/59 | ++++ | 4+ | 4+ | 0 | 4+ | 4+ | 0 | 4+ | 4+ | 4+ | 2+ |
| 732/59 | ++++ | 4+ | 0 | 0 | 4+ | 3+ | 0 | 4+ | 4+ | 4+ | 0 |
| 740/59 | ++++ | 4+ | 4+ | 2+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ |
| 1043/59 | ++++ | 3+ | 2+ | 0 | 4+ | 4+ | 0 | 4+ | 4+ | 4+ | 2+ |
| 1758/59 | ++++ | 4+ | 4+ | 0 | 4+ | 4+ | 2+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ |
| 2080/59 | ++++ | 3+ | 3+ | 0 | 4+ | 4+ | 0 | 4+ | 4+ | 4+ | 2+ |
| 2159/59 | ++++ | 4+ | 4+ | 0 | 4+ | 4+ | 0 | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ |

2 ve 3 numaralı tablolar mukayese edilecek olursa, görülür ki atypik olarak tesbit etmiş olduğumuz suşlarımızın katalazik aktiviteleri müsbettir (tablo Nr. 2). 4 numaralı tabloya göre ise suşların tamamının 10/ce ve ekserisinin 50/ce İzoniazide mukavemet gösterdiklerine göre 25/ce İzoniazide mukavimdirler. Halbuki biliyoruz ki hakiki tüberküloz mykobakterilerinde, hassas olduklarında bu katalazik aktivite müsbet iken, rezistan hale gelmeleri ile birlikte katalaz auzimleri de bozularak menfi hale dönmektedirler (75).

Demek oluyor ki tetkik etmiş olduğumuz bu mykobakteriler hakiki olanlardan ayrılmakta ve yepyeni bir grup teşkil etmektedirler. **Bu grup** mykobakterileri insanlar için patojen olup, laboratuvar tecrübe hayvanları için apatojendirler.

VIII — Laboratuvar tecrübe hayvanlarındaki patojeniteleri :

Tetkik edilen bütün bu suşlar fare ve kobaylara zerk edilerek 3 ay müddetle müşahede altına alınmışlardır. Zerk edilen hayvanlarda, bütün müşahede müddetleri zarfında, herhangi progresif bir hastalık ârazı görülmemiştir. Cilt altı yolu ile zerk edilenlerde görülebilen bazı geçici lezyonlar ile leüfe bezlerinde müşahede edilen bazı hipertrofiler yegâne ârazıdır.

Uzun zaman müşahede altında muhafaza edilen beyaz fare ve kobaylarda spontan şifaların da husule geldiği müşahede edilmektedir. Zira birinci ay sonunda müşahede edilebilen bazı koleksiyonların nekroze olmadan kayboldukları görülmektedir.

Çok uzun zaman, müşahede imkânını bulamamış olmakla beraber, bilhassa fotokromojen suşlarla zerk edilen kobaylarda, tüberkülin allerjisi müsbete dönmekte isede, bu müsbetliğin devam müddeti hakkında bir fikir yürütemiyeceğiz.

Çünkü reaksiyonlar şiddetli olmayıp, zamanla bir gerileme varmış fikrini vermektedir.

EPIDEMIOLOJİK ETÜD

Çalışmalarımız pür bakteriyolojik sahaya inhisar ettiğinden, atipik enfeksiyonların epidemiyolojisi hakkında büyük bir şey söyleyemeyeceğiz. Ancak elde edebildiğimiz pek az malûmatın neticelerini aşağıya dercetmekle yetineceğiz

Yukarılarda kısaca olarak, bakterilerinin, bakteriyolojik, sitolojik ve biyöimik vasıflarını bildirdiğimiz hastaları cinsiyetlerine göre tasnif edecek olursak, tablo Nr. 4.

TABLO Nr. 4

| Kadın | Erkek | Bilinmeyen | Y e k ũ n |
|-------|-------|------------|-----------|
| 8 | 22 | 2 | 32 |

daha ilik nazarda erkeklerdeki enfeksiyonların, kadınlara nisbetle daha çok olduğu göze çarpmakta ise de (30/22 - 30/8) laboratuvarlarımızda tetkik imkânını bulmuş olduğumuz anıum suş adedinde de erkeklere ait olanlarınm, kadınlara nisbetle daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu husus belki de erkeklerin, kadınlara nisbetle daha kolay muayenelere müracaat edebildiklerinden, veyahutta erkeklerin iş ve çalışma sahalarının daha geniş olmasından olsa gerektir.

b) — Atipiklerle enfeksiyonlarda yaşın rolü :

Neticelerimiz aşağıdaki 5 numaralı tabloda hülâsa edilmiştir :

TABLO Nr. 5

| Yaş Grupları | | | | Yekũn |
|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-------|
| 15 yaşına kadar | 16-25 yaş arası | 26-32 yaş arası | 33-45 yaş arası | |
| 1 | 7 | 14 | 10 | 32 |

Görülüyor ki, bir tesadüfe bağıl değılse, atipik mykobakterilerle insanlardaki enfeksiyonlar genç yaşlarda nadir olup, yaş ilerledikçe fazlaşmakta ve nuayyen bir yaştan sonra da görülmemektedir. Zira 45 den yukarı yaşlardaki hastaların atipik mykobakteri çıkarmadıkları, şimdiye kadar olan tetkiklerimizden anlaşılmaktadır. Bu husustaki sözümlz kat'i olmayıp, bunu ancak istikbal tayin edecektir. Çünkü 32 atipik suştan an-

cak bir tanesi 15 yaşına kadar olan bir çocuktan teerid edilmiştir (% 3). Diğerleri hepsi daha ileri olan yaş gruplarında bulunan hastalardan elde edilmiştir. 16-25 arası yaş grubunda bu nisbet atipiklerin %22 sine, 26-36 arası yaş grubunda %43,50 a yükselmekte ve 35 yaşından sonra da bu nisbet yeniden biraz düşmekte ve %31,5 olarak tesbit olunmaktadır. 45 yaşından sonraki yaş grupundan bu gün için herhangi bir suş ayırmamış bulunduğumuzdan fikir yürütemiyeceğiz. Ancak şunu da kaydetmeden geçemiyeceğim ki izole etmiş olduğumuz bu 32 adet suştan 2 adedi Türkiye'de TUSLOG servislerinde çalışan Amerikalılara aittir. Bu iki suş Türk menşeli olmayıp doğrudan doğruya, atipiği bol olan Amerika menşelidir.

c) — Atipik enfeksiyonların mesleklere göre dağılışı :

Atipik enfeksiyonların hangi mesleklerde daha fazla görülebileceğini tesbite çalıştık isede, malûmat noksanlığından dolayı maalesef herhangi bir fikir yürütmek selâhiyetini kendinizde göremiyoruz. Çünkü hastane tabiplerini laboratuvarın istediği malûmatı vermeye henüz abstramamış bulunuyoruz. İşte bundan dolayıdır ki pek çok çalışmalarımızdan bir netice çıkarmak imkânını da bulamıyor veya sıhhatli bir istatistik elde etme imkânlarından mahrum kalıyoruz.

Gene bu malûmat noksanlığından dolayı, atipiklerin memleket dahilinde dağılışlarına dair dahi bir malûmat vermemize imkân yoktur. İşlediğimiz bütün atipikler Ankara ve civarından gelen dispanser hastalardan veya hastanelerendir. Fakat hastaneye yatan kimseler her zaman Ankara ve civarından değildir. Bunların hastalandıkları yerleri tesbite imkân bulamıyoruz.

Bütün bundan şu çıkmaktadır ki, yukarılarda vermiş olduğumuz malûmatla, Türkiye'deki atipik mykobakteri enfeksiyonları hakkında ve bilhassa bunların epidemiyoloji ve memleket dahilindeki dağılışları hakkında hiç birşey söylenemez. Bu hususta söz sahibi olabilmek için klinikle laboratuvarını sıkı bir kolaborasiyon yapması icab etmektedir. Bu kolaborasiyon memleketimizde bu gün için maalesef yoktur. İstikbal inşallah bunu da gösterecektir.

M Ü N A K A Ş A

Tüberküloz sahasında, bakteriyolojik çalışmalarını daha ilk zamanlarından beri, kiasifiye edilemiyen suşlara tesadiif edildiği malûmdur. Gene daha baştan da arz etmiş olduğumuz gibi, bunlara bazıları **Atipik** (2.

5, 10, 26, 28, 30, 31, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 41, 42, 44, 45, 46, 47, 48, 51, 52, 53) ; bazıları kromojen tüberküloz mykobakterileri (5, 22, 23, 29, 33, 34, 37, 38, 39, 43, 50), diğer bazı araştırmacılar ise Sarı sular, Patojen olmayan A. A. R. lar veya Yeni Mykobakteri suları (1, 3, 4, 6, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 27, 32, 40, 50, 53) diye isim vermişlerdir.

Bütün bu çalışmalarını tetkik ve neticelerini toplayacak olursak, görürüz ki, bunlar hakiki tüberküloz Mykobakterilerinden tamamen ayrı olmalarına ve ayrı bir grup teşkil etmelerine rağmen hepsinde de müsterek bir karakter mevcuttur. O da insanlar için patojen, laboratuvar tecrübe hayvanları için ise apatojen veya son derece atenüe oluşlarıdır.

Demek oluyor ki insanlarda hastalık husule getirdiklerinden dolayı, bunları, ne apatojenler ve ne de saprofitler arasına dahil edemeyiz. Bunlar insanlar için patojen olup, epidemiyolojik, bakteriyolojik ve bazı biyosimik hususiyetlerinden dolayı hakiki tüberküloz mykobakterilerinden ayrılmaktadırlar. Bu hale nazaran, bunlar, ayrı bir grup yani atipik Mykobakteriler grubunu teşkil etmektedirler.

Bu atipik mykobakteriler bahs'inde neler münakağa edilebilir ?

1 — Memleketimizde insanlardan alınan patolojik maddelerden, muhtelif memleketlerde ve muhtelif araştırmacılar tarafından izole edilen Atipik mykobakteri nisbetlerine yakın miktarda bakteri tecrid etmiş bulunuyoruz.

2 — Etüdümüzün gayesini teşkil eden Atipik Mykobakteri izolasyonu ve tetkiki, diğer araştırmacılara nisbetle değişik isede, zannımızca bu farklar etüdümüzün pür bakteriyolojik oluşu ve memleketimizde klinisyenlerin bu atipik enfeksiyonların teşhisine alışık olmamalarından ve ehemmiyet vermemelerinden ileri gelmektedir.

Bakteri izolasyonu yaptığımız hastalar daima kronik, uzun süren ve aktiviteleri azalmış hastalıklardandır. Gelen patolojik maddelerin ekserisi bakteri bakımından fakir ve mikroskopik muayenelerden gerek direkt ve gerekse teksif usulleri ile menfi maddelerdir. Bunların kültürlerinden de mahdut sayıda koloni elde edilmektedir.

3 — Memleketimizde tecrid edilen A. A. R. ların ekserisini Fotokromojenler (mevcudun % 50), ikinci sırada Skotokromojenler (% 34,5), Non kromojenler (% 12,5) ile Çabuk Üreyenler (Battey) (% 3) ise ya memleketimizde çok az bulunmakta veyahutta bizim gözümüzden kaçmaktadır. Bilhassa Amerika Birleşik Devletlerinde hastalar bizim memleketimize nazaran daha zamanında takip edilebilmekte olduğundan, ki orada nisbetler % 27,8, % 28,6, % 5,3 ve % 4,4 bildirilmektedir (63), istatistik bakımından daha kıymetli olabilir.

4 — İzole edilen bütün suşlar, müşterek olan karakterleri taşınmaktadır (22, 23, 24, 29, 31, 33, 39, 66) ki malûm olan bu kriterlere göre bunlar atipikler arasına sokulmaktadır. Müşterek olan bu karakterler: Asido - rezistans, koloni morfolojisi, polymorfismus ve tüberkülostatiklere ve bilhassa P. A. S. a karşı olan mukavemetleri, Kord faktörlerinin bulunmaması, Katalazik aktivitelerinin yüksekliği ve çok kerre menfi veya çok atenuë olmuş olan virulanslarıdır.

Pasajlarda tipik tüberküloz mykobakterilerine nisbetle daha çabuk, fakat paratüberkülozlara nazaran daha yavaş üremeleri ve izolasyonda kolonilerin tipik tüberküloz mykobakterilerindeki gibi geç çıkışıdır.

5 — Bu müşterek karakterlerden mada yapılan daha derin analizlerle, meselâ jerm ve kolonilerin muhtelif selektif ve tefriki üretim yerlerindeki neşvunemaları, bunların anzimatik ve metabolik hassaları, bakterio statiklere karşı mukavemetleri, bize, büyük tip farklarının mevcudiyetini isbat etmiş ve gene bu vesile ile sous - gruplara ayrılmalarının güçleştiğini de göstermiştir.

Bütün bunlara rağmen, şunu teslim etmek icab eder ki, muayyen mühim karakterlerine göre bunlar Mykobakterilerin atipik grubunu teşkil etmekte ve bazı karakterlerine göre ise tipik tüberküloz mykobakterilerine yaklaşmakta fakat paratüberkülozlardan ayrılmaktadır.

Esefle kaydetmek icab eder ki problem icablarına göre fazla miktarda primitif suş ve bunların pasajlarının tetkiki yanında, antijenik karakterlerine göre (59) spesifik aksyonları, fajlar tarafından lizleri (18) ve diğer metabolik karakterlerine göre (51, 60) veya nesic kültürlerindeki üremeleri (71) ne göre bunların taksonomideki yerlerini daha bariz olarak meydana çıkarmak mümkün iken buna imkân bulamadık.

6 — İzole etmiş olduğumuz suşlar ilk görünüşlerine göre her ne kadar homojen ve aynı tipten gibi görünüyorsa da, ekseriya ve bilhassa bunların manipülasyonuna alışmış olduğumuz 1959 senesinde, suşların karışık jermeleri ihtiva ettikleri görülmektedir. Suş Nr. 285/59, 347/59, 547/59, 752/59, 1978/59, 2020/59).

Hauduroy (34) ya göre, ki o zamandan bu güne kadar literatürlerde ancak tesadüfi olarak birkaç kere bildirilmiştir. Bu karışık jermelere sık sık tesadüf edilmektedir. Bu husus Nasta (70) taraflarından da teyid edildiği gibi, ısrarla da üzerinde durulmaktadır.

Bu gibi melanjlar mevcudiyeti, bilhassa sık sık yapılan laboratuvar pasajları ve fazla miktarda tecrübe hayvanı zerkleri ve bunların organlarından yapılan sübkültürlerle de teyid edildiği gibi, bu karışık suşlarda tipik

jermlerin bulunduğu da görölmektedir, ki bunların mevcudiyeti ilk kültürlerde maske edilmiş bulunmaktadı.

Zannımızca bu karışık kültürler, bizim bulduğumuzdan da çok daha fazladır ve sık sık gözden kaçmaktadır.

7 — İzole etmiş olduğumuz suşların, laboratuvar tecrübe hayvanları için patojeniteleri muhtelifdir. Çünkü elde mevcut suşlarımızın bazıları yalnız atenüe vaziyette olup, bazılarında da bu patojenite hiç yoktur.

Fakat şunu da unutmamak icab eder ki atenüe virulans göstermekte olan suşlarımızın ekserisinde bir jerm melanjına tesadüf edilmiştir.

Non pigmente olan suşlarımız kobaylarda hiç bir patojenite göstermedikleri halde, beyaz farelerde bazen böbrek iltihapları husule getirerek, patojen bir kudrete sahip olduklarını göstermişlerdir ki bu da bunların patojenileri hakkında münakaşa kabul etmeyecek şekilde bir fikir vermektedir ve böylece de bazı müelliflerin bunları saprofitler arasına sokmaları tezini çürütmüş olmaktadır.

8 — Atipik mykobakterilerin klinik ve epidemiyolojide oynadıkları rol meselesine gelince, bilhassa morbiditeleri üzerinde durmak icab eder.

Saprofit olduklarına dair çıkan ipotez, bilhassa idrar yollarından ve mide yıkama sularından tecrid edilenlere aittir. Bu gibi materyelden izole edilen bakteriler için bu teori belki doğru olabilir. Fakat elimizde bu yollardan ve bu gibi patolojik maddelerden tecrid edilen atipikler yoktur.

Vaziyet böylece kabul edildiği takdirde, atipik mykobakterilerin izole edildikleri hastaların lezyonlarında mevcudiyetleri bizleri bir sual karşısında bırakmaktadır. Bu da :

Hastalık süreci, atipik mykobakteriler tarafından kendi başlarına mı, başka mikroplarla assosiyasyondan mı, yoksa bu sürecin etiolojik ajanı olan tipik tüberküloz mykobakterilerinin süksesiyonundan mı ileri gelmektedir?

Tipik tüberküloz mykobakterileri ile az dahi olsa, müşterek bulunmaları bir assosiyasyon veya süksesyon lehinde bir tez olup, geç bir istila ile izah edilebilir. Çünkü aynı izah tipik İ. N. H. rezistan tüberküloz mykobakterileri ile husule gelen lezyonlara da verilmektedir.

Melanj halinde vaziyet böyle iken, atipiklerin yalnız buldukları vakalarda, lezyon ancak bunların patojenitelerinden veyahutta karşımıza bir sual da çıkmaktadır. Bu da :

Atipiklerle, tipik mykobakteriler arasında bulunduğundan ve zannedildiğinden de daha sıkı bir assosiyasyon mu vardır?

Bu iki vaziyet gerek tedavi ve gerekse epidemiyoloji bakımından büyük bir ehemmiyeti haizdir.

9 — Epidemiyolojik noktayı nazarından Atipik mykobakterilerin orijinleri nedir? Acaba ekzojen olup enfeksiyonla birlikte, interhuman bir bulaşma mıdır? Yoksa tipik tüberküloz mykobakteriler arasında husule gelen bir varyasyon veya mutasyon neticesi, endojen orijinli midirler?

Bu suallere cevap vermek bu gün için henüz çok erkendir. Ancak şu kadarını söyleyebiliriz ki, Atipikler hakiki tüberküloz mykobakterilerinin bir varyantı iseler, bu varyasyon şimioterapi neticesi, tipik mykobakterilere nisbetle daha kolay ve çabuk bir üreme kabiliyeti kazanarak, mikrop popülasyonu içersinde daha çabuk tekessür ederek kendini göstermektedir.

Tüberküloz mykobakterilerinin varyabiliteleri eskiden beri malumdur ve gerek eski ve gerekse yeni literatüre geçmiştir.

Hedvall (67) ye göre atipik AAR bakteriler teşhis ve tefriki teşhiste mühim rol oynamaktadır, çünkü bunlar gerek makro ve gerekse mikroskopik olarak aynı görünüşte olabilirler. Bundan dolayı aşağıdaki vaziyetlerde mutlak surette kobay testi yapılmasını tavsiye etmektedir :

a) — Klinik tablo ile AAR bakterilerin mevcudiyeti izah edilemediği zamanlarda,

b) — Elde edilen kültürler makro ve mikroskopikuan insan ve sığır tipi mykobakterilerden ayrı bir vaziyet arz ettikleri zamanlarda,

c) — A.A.R. bakteri tesbit yoluna bütün bronşektazi vakalarında.

Memleketimizde atipik A. A. R. mykobakteriler epidemiyolojik bakımdan büyük bir ehemmiyeti haiz gibi görünmüyorsa da, biolojik bakımdan bütün nazarı üzerine çekmeli ve üzerinde durularak ciddi etidlerle vaziyetimizi tesbit etmek mecburiyetindeyiz.

Zira burada sunmuş olduğumuz çalışmalarımızla bu mevzuu sonuçlandırmış değiliz, biz neticelerimizle dünyada mevcut araştırmalara ancak ufak yeni bir döküman daha vermiş bulunuyoruz.

H U L A S A

1957 yılından bu tarafa, memleketimizde Atipik A. A. R. mykobakterilerle husule gelen enfeksiyonları tesbitine çalıştık.

1957 de tetkik edilen 1863 patolojik materyelden 546 Mykobakteri sağı izole edilmiştir. Bunların 4 ü atipik olarak klasifiye edilmiş isede,

ancak 3 adedi etüd edilebilmiştir. Demek oluyor ki 1957 de memleketimizde atipik A. A. R. suşlarla husule gelen enfeksiyonların nisbeti ancak % 0,55 dir.

1958 de nuayene edilen 2184 patolojik materyelden 652 suş tecrid edilmiş ve bunların 14 adedi (% 2,13), 1959 da ise 2573 materyelden 748 mykobakteri suşu izole edilmiş ve 15 adedi (% 2) ki, bu üç senelik devre zarfında 6620 patolojik materyelden cema'an 1946 suş tecrid edilmiş ve bunların 32 adedi (% 1,5) atipik olarak tesbit olunmuştur.

Atipik Mykobakteriler bütün tüberküloz vasatlarında üredikleri gibi, bazıları adi vasatlarda dahi zayıf kültürler husule getirebilmektedir. Optimal üreme dereceleri 37° isede, biraz geç olmakla beraber, laboratuar derecesinde dahi üreyebilmekte ve hakiki tüberküloz mykobakterilerinden, husule getirmekte oldukları hususi pigmentleri ile ayrılmaktadırlar.

Tetkik imkânını bulmuş olduğumuz atipiklerden 16 sı (% 50) **birinci** grubu teşkil eden Fotokromojenlerden, 11 adedi (% 34,38) ikinci grup olan Skotokromojenlerden, 4 adedi (% 12,5) üçüncü grup olan Non kromojenlerden ve 1 adedi (% 3,12) de dördüncü grubu teşkil eden Battey (çabuk üreyen) suşlardandır.

Hemen hemen bütün atipik suşların kolonileri «S» veya «SR» fazında üremekte ve hakiki tüberküloz mykobakterilerinden Cord teşkili bakımından ayrılmaktadırlar.

Neutral Red reaksiyonları gayri muntazamdır ve bütün antitüberküloz ilaçlara karşı mukavimdirler.

Katalazik aktiviteleri daima müsbettir. En yüksek İNH rezistans hallerinde dahi müsbet kalmaya devam etmektedirler.

Kobay ve fareler için apatojen veya çok mahdut bir patogenisite göstermektedirler.

Epidemiyolojik bakımdan, bir tesadüfe bağlı değilse, daha ziyade erkeklerde (30/22), ve ikinci plânda kadınlarda (30/8) görülmektedir. Bu da erkeklerin dışarı ile ilgilerinin fazlalığından olsa gerektir.

İlk istatistiklerimize göre en müsait enfeksiyon yaşı 25 yaşından sonraki devredir.

Atipik enfeksiyonların mesleklere göre dağılışı ile memleketimizdeki jeografik dağılışılarını tesbit imkânını bulamadığımızdan üzüntü duymaktayız.

**LES CARACTÈRES BACTÉRIOLOGIQUES, CYTOLOGIQUES,
BIOCHIMIQUES ET LA PATHOGENICITE POUR LES ANIMAUX
DE LABORATOIRES DES SOUCHES A.A.R. DITES
ATYPIQUES ISOLEES EN TURQUIE**

Dr. Aral GÜRSEL

Chef du service de la Tuberculose
Institut Central d'Hygiène «Reflık Saydam» Ankara

En ces dernières années, la question la plus actuelle dans le domaine de la tuberculose est l'infection par les AAR dits atypiques. En somme c'est un problème qui préoccupe depuis 1918 les intéressés (1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24), mais les publications faites en 1953 par BUHLER et POLLAK (27), YEGIAN et BUDD (28) et puis en 1954 par RUNYON et TIMPE (29) lui ont donné un plus grand intérêt et on a commencé d'un côté à rechercher et à mettre en évidence les infections par les AAR atypiques (31, 32, 34, 36, 38, 39, 40, 43, 44, 45, 47, 48, 49, 50, 53,) et d'autre côté à leurs caractères bactériologiques, cytologiques et biochimiques, en recherchant en même temps leur pouvoir pathogène pour l'homme et les animaux de laboratoires, leurs sensibilité envers les drogues antituberculeuses et leurs identification (29, 30, 35, 37, 40, 41, 42, 47, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65, 66, 67, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 74.).

Matériels et méthode

Notre service de la tuberculose s'est organisé en 1952. Le but de nos premières recherches a été de fixer les types des Mycobacteries produisant la tuberculose humaine dans le pays.

Dès 1952, il a commencé à nous arriver de divers côtés du pays du matériel des malades ou présumés malades tuberculeux pulmonaires et extrapulmonaires.

Pendant le typing des souches il nous arrivait parfois des souches telles que nous ne pouvions pas les classer, car, beaucoup de celles - ci n'étaient ni du type humaine, ni bovin ni aviaire. Elles étaient pathogènes pour l'homme, mais ne produisaient des lésions ni sur le cobaye, ni sur le lapin ni sur la poule. Nous ne pouvions pas les classer comme saprophytes car elles étaient pathogènes pour l'homme. Pour cette raison, nous les avons nommées «Souches atypiques» (32). A cette période ni les publications de EHLER et Polak (27) ni celles de RUNYON et TIMPE (29) ne nous étaient parvenues; pour cette raison nous avons quitté les atypiques pour continuer nos recherches sur les types et nous avons perdu nos premières souches atypiques.

Nos travaux sur les atypiques ne débutent que depuis 1957, date à laquelle nous avons fini les travaux de typing. Mais depuis nos efforts sur ce sujet ne nous ont donné que peu des souches.

Pour la recherche des atypiques nous avons suivi le plan suivant :

a) — Les caractères bactériologiques, culturels et biochimiques des souches atypiques,

b) — Leur pathogénicité pour les animaux de laboratoire (cobayes et souris blanche),

c) — Leur sensibilités aux drogues antituberculeuses (streptomycine, P.A.S., et l'isoniazide).

Pour la recherche des caractères bactériologiques et biochimiques, nous avons employé les milieux suivants : Löwenstein - Jensen, Gélose au sang humain pénicilliné, les milieux à l'oeuf de Besredka, le milieu de Youmans modifié d'après nos conditions de travail, les milieux ordinaires comme le bouillon et la gélose glucosée et non glucosée, la gélatine, le lait tournesolé et partiellement le milieu de Kirchner.

Nous regrettons de ne pas pouvoir employer pour la différenciation le test au Neotetrazolium qui nous manquait et il nous fut impossible de nous le procurer.

LES RESULTATS DE NOS RECHERCHES

Ayant perdu nos premières souches classées comme atypiques (32) nous n'avons pu étudier que les souches isolées depuis 1957.

En 1957, parmi nos 546 souches isolées, 4 ont été trouvées comme atypiques et 3 de celles - ci ont été étudiées. C'est à dire qu'en 1957 le pourcentage de nos atypiques n'est que 0.55 p. 100.

En 1958, sur 652 souches, 14 (2, 13 p. 100), et en 1959 sur 748 souches isolées 15 (2, p. 100). Au total sur 1946 souches de mycobactéries isolées 32 (1,5 p. 100) ont été trouvés comme atypiques.

Ce taux est peut-être un peu bas en le comparant surtout avec les résultats des recherches américaines, mais il prouve quand même l'existence des infections par les A.A.R. atypiques dans le pays.

Ces souches étudiées diffèrent des vrais bacilles tuberculeux par les caractères qui suivent :

I — Microscopiquement :

Comme il est décrit dans le tableau résumé Nr. 2 (pg. 391) on peut distinguer 3 formes différentes :

1 — Les souches dont les bacilles sont longs, à bouts arrondis et sévèrement AAR.

2 — Les souches dont les bacilles sont assez courts (Cocobacilles) et montrant du pléomorphisme.

3 — Les souches des bacilles présentant des granulations chez lesquelles l'AAR montre une différence d'après l'âge de la souche. Chez ceux-ci, surtout dans les formes jeunes, les AAR sont rares.

II — Culturellement :

Les milieux employés ont été décrits plus haut, mais la gélose au sang pénicilliné ne nous a pas donné des résultats satisfaisants. Toutes les souches poussent sur celui-ci, mais il n'y a pas de différence entre les souches typiques et atypiques. Même la pigmentation ne montre aucun changement.

Les cultures ont été effectuées en trois séries parallèles. La première série a été incubée à 37 degrés, la deuxième à 28 degrés et la troisième à la température du laboratoire.

Nous n'avons pu observer aucune différence entre l'incubation à 28 degrés et celle à la température du laboratoire: pour cette raison nous n'avons pris en considération que les cultures faites à la température du laboratoire.

Quoiqu'un peu tardivement, contrairement aux vrais bacilles tuberculeux, nos souches atypiques, poussent à la température du laboratoire et pauvrement sur les milieux ordinaires.

Quant aux délais de culture : A 37 degré, ils se développent en 8 - 14 jours, mais à la température du laboratoire ce développement retarde jusqu'à 21 - 25 jours. Le développement sur les milieux ordinaires non glucosées est meilleur que sur ceux glucosées. Sur la gélatine il ne se développent pas, ou donnent des cultures pauvres et invisibles. Sur le lait tourrésolé la culture est tardive. Certaines souches coagulent le lait par formation d'acide, tandis que les autres ne le changent pas.

III — Formation des pigments :

Nous savons que les vrais bacilles tuberculeux produisent un pigment qui a la couleur de poil de chameau ou crème, qui ne change pas sous l'influence de la lumière.

La pigmentation chez nos atypiques est autre, car :

a) — Les uns changent leur couleur d'après la lumière (Les Photochromogènes = Groupe I).

b) — Les autres se pigmentent même à l'abri de la lumière et pendant l'incubation (Les Scotochromogènes = Groupe II).

c) — Les souches non pigmenté ou avec un pigment à peine observable et qui ne change pas sous l'influence de la lumière (Groupe III).

d) — Les souches pigmentés mais qui poussent plus vite que les autres (Groupe IV).

D'après leur pigmentation, nos souches atypiques sont classées dans le tableau Nr. 1 ci - dessous :

TABLEAU Nr. 1

| Le nombre des souches existant dans chaque groupe | | | |
|---|----------------------------|----------------------------|-----------------------------|
| Groupe I Photochromog. | Groupe II Scotochromog. | Groupe III Non pigmenté | Groupe IV Vite poussants |
| 16 | 11. | 4 | 1 |

IV — Phase des colonies chez les atypiques :

On sait que les colonies des vrais bacilles tuberculeux sont sèches et discrètes, rarement des colonies lisses. Les colonies de nos souches atypiques Photochromogènes sont presque toujours lisses (Phase «S») et rarement on peut observer des formes «SR».

Les colonies des souches Scotochromogènes du groupe II sont aussi lisses, mais différent du premier groupe par leur tendance à confluer. Les colonies des souches vite poussants du groupe IV, sont semblables à celles du groupe II Scotochromogènes. Tandis que les colonies des souches non chromogènes du groupe III montrent toujours l'aspect d'un conglomérat.

V — Formation des Cordes :

Les vrais Mycobacteries virulentes forment des cordes qui se caractérisent par l'arrangement des cordes serrées et parallèles. Quoiqu'on ne nous n'ayons pu faire une étude préalable sur la formation des cordes des nos souches atypiques, nous pouvons dire que le facteur corde de nos souches Photochromogènes s'arrangent aussi parallèlement, mais elles ne sont pas si serrées que chez les vrais bacilles tuberculeux. Une seule de nos souches Scotochromogènes présentait des cordes irrégulières, ou à peine semblables à celles des Photochromogènes. Les souches du groupe III et IV ne produisent pas des cordes. Voir les résultats dans le tableau résumé Nr. 3 (pg. 393).

VI -- La réaction au Rouge Neutre des nos souches atypiques :

La réaction au rouge - neutre des bacilles tuberculeux virulents est positive, tandis que chez les atypiques que nous avons étudié surtout chez les Photochromogènes, elle est imprécise ; il est donc difficile de préciser le degré de la positivité. Chez les autres groupes (Scotochromogènes, Non pigmentés et Vite poussants) la réaction est toujours négative.

Les résultats sont montrés dans le tableau résumé Nr. 2 qui suit.

D'après le tableau résumé Nr. 2 on voit que la plus grande partie de nos atypiques appartiennent au groupe 1 des Photochromogènes. La deuxième place est occupée par le groupe II des Scotochromogènes. Les Non chromogènes et les vite poussants les suivent.

Morphologiquement les bacilles assez longues occupent la première place. Les formes Coccobacillaires et Filamenteuses les suivent.

Toutes les souches ont une activité catalasique positive. La réaction au rouge neutre et le Cord facteur sont imprécis.

TABLEAU Nr. 2

| Nr. du souche | Pigmentation | | | | Microscopie | | | Biochimie | | |
|---------------|--------------|----|-----|----|-------------|---|-----|-----------|------|----------|
| | I | II | III | IV | C | L | Fil | Cord | R.N. | Catalase |
| 3338/57 | | + | | | | + | | 0 | 0 | ++++ |
| 4526/57 | + | | | | | | | ± | ± | ++++ |
| 4944/57 | + | | | | + | | | 0 | 0 | ++++ |
| 326/58 | + | | | | | + | | 0 | ± | ++++ |
| 693/58 | + | | | | | | | + | 0 | ++++ |
| 725/58 | + | | | | + | | + | + | 0 | ++++ |
| 842/58 | | + | | | | | + | 0 | 0 | ++++ |
| 914/58 | + | | | | | | + | + | ± | ++++ |
| 935/58 | + | | | | + | | | ± | 0 | ++++ |
| 943/58 | + | | | | | | + | + | ± | ++++ |
| 1080/58 | + | | | | | | + | 0 | ± | ++++ |
| 1117/58 | + | | | | | | + | + | 0 | ++++ |
| 1225/58 | | + | | | | | | 0 | 0 | ++++ |
| 1239/58 | | | | | + | | | 0 | 0 | ++++ |
| 1380/58 | | + | + | | | + | | 0 | 0 | +++ |
| 1927/58 | + | | | | + | | | 0 | 0 | +++ |
| 2033/58 | | | + | | + | | | 0 | 0 | ++++ |
| 12/59 | | | + | | | | + | 0 | 0 | ++++ |
| 14/59 | | + | | | | | + | 0 | 0 | ++++ |
| 17/59 | + | | | | | | + | + | ± | ++++ |
| 21/59 | + | | | | + | | | 0 | 0 | ++++ |
| 141/59 | | | | + | | | + | 0 | 0 | ++++ |
| 121/59 | + | | | | | | + | ± | 0 | ++++ |
| 285/59+ | | + | | | | | + | 0 | 0 | ++++ |
| 347/59+ | | + | | | + | | | 0 | 0 | ++++ |
| 542/59+ | | + | | | | | + | 0 | 0 | ++++ |
| 732/59+ | + | | | | | | + | ± | ± | ++++ |
| 740/59+ | + | | | | | | + | + | 0 | ++++ |
| 1043/59 | | | + | | + | | | 0 | 0 | +++ |
| 1758/59+ | | + | | | | | + | 0 | 0 | +++ |
| 2020/59+ | | + | | | | | + | 0 | 0 | +++ |
| 2159/59 | + | | | | | | + | + | 0 | ++++ |

| | |
|------------------------------|--------------------------------|
| C : — Coccobacille | + |
| L : — Long (Bacille normale) | |
| Fil : — Filamenteuse | Catal : — Activité Catalasique |

Pour pouvoir préciser le rôle des AAR atypiques dans l'infection humaine dans notre pays, nous devons beaucoup travailler, et nous avons encore besoin d'une coopération des travaux cliniques et de laboratoire. Chez nous, pour le moment cette coopération manque et les cliniciens ne donnent pas au laboratoire les renseignements nécessaires pour tirer des conclusions et faire des statistiques.

VII — La sensibilité de nos atypiques aux drogues antituberculeuses :

A cause de l'abus des drogues antituberculeuses, chez nous, la résistance, même chez les vrais bacilles, est toujours prononcée. Cette résistance est prononcée surtout pour la Streptomycine et l'Isoniazide. Mais la résistance de nos atypiques est encore plus caractéristique et prononcée. Surtout la résistance envers le P.A.S. est remarquable. Car comme on voit dans le tableau Nr. 3 qui suit, nos souches atypiques sont résistants à tous les médicaments majeurs aujourd'hui employé pour le traitement de la tuberculose.

Tous les souches sont résistants à 10 γ /cc de streptomycine, 10 " /cc de P. A. S. et au moins à 25 γ /cc d'isoniazide et plus. Mais pour le moment nous ne pouvons pas préciser si cette résistance est due à l'emploi sans aucune restriction, de ces drogues, ou s'ils sont spontanément résistants. Pour la précision nous avons encore une fois besoin d'une coopération étroite de la cliniques et du laboratoire.

VIII — L'activité catalasique chez nos souches atypiques :

Comme il est montré dans le tableau résumé Nr. 2 toutes nos souches atypiques ont une activité catalasique positive. Mais d'après le tableau nr. 3 elles sont toutes résistantes au moins à 25 γ /cc d'isoniazide. Or nous savons que les vrais bacilles tuberculeux résistants à ce taux d'isoniazide perdent leur activité catalasique, et seul les bacilles isoniazido sensibles sont positifs. Donc il ressort encore une fois, que les souches que nous avons étudiées, différent des vrais bacilles tuberculeux et forment tout à fait un autre groupe de Mycobactéries pathogènes pour l'homme, mais apathogènes ou à peine pathogènes pour les animaux de laboratoire (souris blanches, cobayes).

TABLEAU Nr. 3

| Nr. des souches | Contrôle | Résistance en γ / cc | | | | | | | | | |
|--------------------|----------|-----------------------------|----|----|----------|----|-----|------------|----|----|----|
| | | Streptomycine | | | P. A. S. | | | Isoniazide | | | |
| | | 5 | 10 | 20 | 1 | 10 | 100 | 1 | 5 | 10 | 50 |
| 3338/57 | ++++ | 3+ | 0 | 0 | 3+ | 3+ | 0 | 4+ | 4+ | 4+ | 2+ |
| 4526/57 | ++++ | 3+ | 2+ | 0 | 4+ | 3+ | 0 | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ |
| 4944/57 | ++++ | 3+ | 2+ | 0 | 4+ | 4+ | 0 | 4+ | 4+ | 4+ | 2+ |
| 326/58 | ++++ | 3+ | 2+ | 0 | 4+ | 4+ | 1+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ |
| 693/58 | ++++ | 3+ | 2+ | 0 | 4+ | 4+ | 0 | 4+ | 4+ | 4+ | 0 |
| 725/58 | ++++ | 4+ | 3+ | 2+ | 4+ | 4+ | 0 | 4+ | 4+ | 4+ | 2+ |
| 842/58 | ++++ | 3+ | 2+ | 0 | 4+ | 4+ | 0 | 4+ | 4+ | 4+ | 2+ |
| 914/58 | ++++ | 3+ | 2+ | 0 | 4+ | 4+ | 2+ | 4+ | 4+ | 4+ | 0 |
| 935/58 | ++++ | 4+ | 3+ | 0 | 4+ | 4+ | 0 | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ |
| 943/58 | ++++ | 4+ | 3+ | 2+ | 4+ | 4+ | 2+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ |
| 1080/58 | ++++ | 4+ | 3+ | 2+ | 4+ | 4+ | 2+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ |
| 1117/58 | ++++ | 4+ | 3+ | 2+ | 4+ | 4+ | 0 | 4+ | 4+ | 4+ | 2+ |
| 1225/58 | ++++ | 4+ | 3+ | 1+ | 4+ | 4+ | 2+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ |
| 1239/58 | ++++ | 4+ | 3+ | 0 | 4+ | 4+ | 2+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ |
| 1380/58 | ++++ | 3+ | 3+ | 1+ | 4+ | 3+ | 1+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ |
| 1927/58 | ++++ | 4+ | 3+ | 0 | 4+ | 3+ | 0 | 4+ | 4+ | 4+ | 3+ |
| 2033/58 | ++++ | 4+ | 0 | 0 | 4+ | 4+ | 0 | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ |
| 12/59 | ++++ | 4+ | 0 | 0 | 4+ | 4+ | 0 | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ |
| 14/59 | ++++ | 4+ | 1+ | 0 | 4+ | 3+ | 0 | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ |
| 17/59 | ++++ | 4+ | 0 | 0 | 4+ | 3+ | 2+ | 4+ | 4+ | 4+ | 2+ |
| 21/59 | ++++ | 4+ | 2+ | 0 | 4+ | 4+ | 0 | 4+ | 4+ | 4+ | 0 |
| 141/59 | ++++ | 4+ | 4+ | 2+ | 4+ | 4+ | 2+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ |
| 121/59 | ++++ | 4+ | 4+ | 2+ | 4+ | 4+ | 1+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ |
| 285/59 | ++++ | 3+ | 3+ | 1+ | 4+ | 4+ | 0 | 4+ | 4+ | 4+ | 2+ |
| 347/59 | ++++ | 4+ | 4+ | 0 | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ |
| 342/59 | ++++ | 4+ | 4+ | 0 | 4+ | 4+ | 0 | 4+ | 4+ | 4+ | 2+ |
| 732/59 | ++++ | 0 | 4+ | 0 | 4+ | 3+ | 0 | 4+ | 4+ | 4+ | 0 |
| 740/59 | ++++ | 2+ | 4+ | 2+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ |
| 1048/59 | ++++ | 2+ | 3+ | 0 | 4+ | 4+ | 0 | 4+ | 4+ | 4+ | 2+ |
| 1758/59 | ++++ | 4+ | 4+ | 0 | 4+ | 4+ | 2+ | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ |
| 2020/59 | ++++ | 3+ | 3+ | 0 | 4+ | 4+ | 0 | 4+ | 4+ | 4+ | 2+ |
| 2159/59 | ++++ | 4+ | 4+ | 0 | 4+ | 4+ | 0 | 4+ | 4+ | 4+ | 4+ |

IX — Leur pathogénicité pour les animaux de laboratoire :

Toutes les souches essayées ont été inoculées aux cobayes et à la souris blanche, qui ont été surveillées pendant trois mois et puis sacrifiées. Sur aucun animal inoculé par les atypiques nous n'avons observé de maladie progressive.

Les seuls symptômes, chez les animaux inoculés par voie sous-cutanée n'étaient que l'hypertrophie passagère des ganglions lymphatiques. Chez les cobayes surveillés pendant longtemps, on pouvait observer des guérisons spontanées. Les collections microbiennes qui pouvaient être observées à la fin du premier mois n'ont jamais été nécrotiques.

Chez les souris blanches inoculées par voie intraveineuse, le foie s'hypertrophie toujours. Les souches Photochromogènes du groupe I peuvent former des abcès des reins irréguliers.

Quant au virage de la réaction tuberculinique, la question doit être encore étudiée. Car le virage de la réaction est insuffisant. Les réactions régressent en peu de temps.

ETUDE EPIDEMIOLOGIQUE

Ayant travaillé du côté purement bactériologique, nous ne pouvons dire que peu de choses sur l'épidémiologie des infections par les A.A.R. atypiques. Du très peu de renseignements qui nous sont parvenus, nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

Le rôle du sexe dans l'infection :

Si nous schématisons nos souches isolées d'après le sexe des malades qui éliminent ces microbes (Tableau Nr. 4) on peut constater :

TABLEAU Nr. 4

| Femmes | Hommes | Inconnus | T o t a l |
|--------|--------|----------|-----------|
| 8 | 22 | 2 | 32 |

que l'infection survient plus souvent chez les hommes que chez les femmes. Mais nous ne sommes pas en droit de dire que les hommes s'in-

fectent plus facilement que les femmes (30/22 contre 30/8.). Car même le taux des souches des vrais Mycobactéries tuberculeuses que nous avons isolées et examinées, chez les hommes est beaucoup supérieur à celui des femmes. Cela peut dépendre de ce que les hommes se présentent plus aisément aux examens médicaux que les femmes, et deuxièmement à ce que leur travail est toujours en dehors du domicile.

Le rôle de l'âge dans l'infection :

Les résultats sont montrés dans le tableau Nr. 5 cidessous :

TABLEAU Nr. 5

| G r o u p e d ' â g e s | | | | | Total |
|-------------------------|-----------|--------|--------|------------|------------|
| Jusqu'à 15 ans | 16-25 | 26/35 | 36-45 | Plus de 45 | |
| 1 | 7 | 14 | 10 | 0 | 32 |
| 3 p. 100 | 22 p. 100 | 43/5 % | 31,5 % | — | 100 p. 100 |

Si ce n'est par l'effet du hasard, les infections par les A.A.R. atypiques sont beaucoup plus prononcées après l'âge de l'enfance. Dans l'enfance les infections sont rares. Parmi les 32 souches atypiques une seule (3 p. 100) a été isolée chez un jeune de moins de 15 ans. Toutes les autres appartiennent aux groupes d'âges plus avancés.

Le rôle du métier (de l'occupation) :

Nous regrettons de ne pas pouvoir faire une classification d'après les métiers des malades, car surtout les médecins d'hôpitaux n'ont pas l'habitude de nous donner les renseignements demandés.

Nous regrettons aussi de ne pas pouvoir présenter la liste des répartitions géographiques des atypiques dans le pays, car, toutes les souches que nous avons examinées ont leur provenance du centre de l'Anatolie (sauf 2 qui ont été isolées de chez le personnel du TUSLOG se trouvant en Turquie). Donc d'après les données plus haut décrites, nous ne pouvons rien préciser sur l'épidémiologie des souches atypiques isolées en Turquie. Pour pouvoir le préciser, il faudrait une collaboration des travaux de laboratoire et de clinique, ce qui manque dans mon pays.

DISCUSSION

La discussion en détail est fait dans le texte turc. ici nous nous contentons à donner seul quelques resultats qui ont été sorti du cette discussion.

Dès les premiers jours des travaux bactériologiques dans le domaine de la tuberculose on a rencontré des souches difficiles à classer. Les uns les ont nommées des souches atypiques (2, 5, 10, 16, 28, 30, 31, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 44, 45, 46, 47, 48, 51, 52, 53,). Les autres des bacilles tuberculeux chromogènes (5, 22, 23, 29, 33, 34, 37, 38, 39, 43, 50) et les autres souches jaunes (Yellow, orangé, bacilles AAR non pathogènes) ou nouvelles mycobactéries (1, 3, 4, 6, 7, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 27, 33, 40, 50, 53).

En somme si nous examinons et comparons les résultats et données de ces travaux, on voit que toutes ces souches, quoiqu'elles different des vrais mycobactéries tuberculeuses, ont le caractère commun de provoquer la maladie chez l'homme, mais d'être apathogènes pour les animaux de laboratoire usuels.

Donc, en provoquant la maladie chez l'homme, nous ne pouvons les classer ni comme des souches apathogènes ni comme des souches saprophytes. Ces sont des A.A.R. pathogènes pour l'homme, mais differentes des autres mycobactéries du point de vue épidémiologiques, bactériologiques et du fait de quelques données biochimiques. Donc ce sont des souches de *Mycobacterium* atypiques. Leur fréquence pour aujourd'hui est rare en Turquie, mais nous ne pouvons rien dire pour l'avenir.

R E S U M E

Depuis 1957 nous tentons de préciser le rôle des infections par les A.A.R. dits atypiques. En 1957, sur 546 souches des mycobactéries isolées, 4 ont été classées comme atypiques, mais seules 3 de celle-ci ont été étudiées. Donc en 1957 le pourcentage de nos atypiques n'est que de 0,55 p. 100.

En 1958, sur 652 souches 14 atypiques, donc 2,13 p. 100, et en 1959 sur 748 souches 15 atypiques (2 p. 100) Au total sur 1946 souches 32 atypiques, donc 1,5 p. 100, au total.

Les atypiques, quoiqu'un peu tardivement, peuvent pousser même à la température du laboratoire et se distinguent des vraies mycobactéries tuberculeuses par leur pigmentation.

Parmi nos atypiques 16 (50 p. 100) sont du groupe I des photochromogènes, 11 (34,4 p. 100) du groupe II des scotochromogènes, 4 (12,5 p. 100) du groupe III Non chromogènes, et 1 (3,1 p. 100) du groupe IV des vite poussants.

Les colonies de presque tous les atypiques sont en phase «S» ou «SR», et leur cord facteur se distinguent des vrais bacilles tuberculeux. Ils donnent une réaction imprécise au rouge neutre et sont résistants aux drogues antituberculeuses usuelles. Leur activité catalasique est toujours positive, mais ils sont apathogènes pour le cobaye et la souris blanche.

Du point de vue épidémiologique, 22/30 des malades ou souffrants sont des hommes et seul 8/30 des femmes. D'après nos premières statistiques l'âge la plus favorable pour l'infection c'est l'âge d'après 25 ans.

Nous regrettons de ne pouvoir préciser le rôle du métier et la répartition géographique des infections, par les atypiques, dans le pays.

B I B L I O G R A F I

- 1 — Cobbet (L) — An acid fast bacillus obtained from a pustular eruption. Brit. Med. J. 1918 — 2 — 158.
- 2 — Griffith, Stanley : — Atypical tubercle bacilli in human and animal tuberculosis, with special reference to those occurring in lupus. Tubercle, 1924 — 5 — 569.
- 3 — Branch (A. S.) : — Study of acid fast organism other than mamalian tubercle bacilli isolated from disease in Man. Tubercle, 1933 — 14 — 337.
- 4 — Birkhaug (K.E.) : — Etudes comparatives des colonies dissociées en S et R des bacilles tuberculeux aviaires, bovin et humain. C. R. Soc. Biol. 1933 — 113 — 814.
- 5 — Pinner (M) : — Atypical acid fast microorganisms. Chromogenic acid fast bacilli from human beignes Am. Rev. Tubc. 1935 — 32 — 424 ; Am. Rev. Tubc. 1935 — 32 — 440.
- 6 — Birkhaug (K. E.) : — Etudes comparatives de l'agglutinabilité et des propriétés pathogènes des colonies dissociées en S et R des bacilles tuberculeux aviaires, bovin et humain. Ann. Inst. Past. 1935 — 54 — 19.
- 7 — Birkhaug (K. E.) : — Etudes sur la diasociation du Myc. Tuberculosis. II — Propriétés morphologiques, culturales et physiques des variétés Ch. R et S des colonies des bacilles tuberculeux humaines et bacilles atténuées. Ann. Inst. Past. 1935 — 54 — 195.
- 8 — Schaeffer (W) : — Sur la classification de certain souches dits «Lisses» des bacilles acidoresistants. C. R. Soc. Biol. 1935 — 120 — 590.
- 9 — Jensen (K. A.), Frimodt - Möller : — Studies on the type of tubercle bacilli isolated from Man. Strains with attenuated virulence. Acta Tub. Scand. 1936 — 10 — 83.

- 10 — Barglowsky (D) : — Recherches sur la dissociation et la morphologies du bacille de Koch. Rev. de la Tub. 1936 — 2 — 1076.
- 11 — Jensen (K.A.), Frimodt — Möller : — III - Transformation of some atypical strains non pathogenic for rabbits, in to bovine types trough passage. Acta Tub. Scand. 1936 — 10 — 183.
- 12 — Steenken (W.) and Landau (A.) : — Dissociation of two unusual acid fast organisms isolated from human sources. J. Inf. Dis. 1936 — 59 — 249.
- 13 — Nasta (M.) : — Propriétés pathogènes des bacilles tuberculeux (H. Ratti et Bov. Çer.) de variété «S». C. R. soc. Biol. 1937 — 125 — 87.
- 14 — Feldmann (W. H.), Davies (R.), Moses (H.E.) and Andberg (W.) : — An unusual Mycobacterium isolated from sputum of a Man suffering from pulmonary Disease of long duration. Am. Rev. Tubc. 1943 — 48 — 82.
- 15 — Mac Callum (P.) : — A new mycobacterial infection in Man. Clinical aspects. J. Path. and Bact. 1948 — 50 — 83.
- 16 — Buckle (G.) and Tolhurst (J.G.) : — A new mycobacterial infection in Man. Experimental investigations in Laboratory animals. Cultivation of the new Mycobacterium. J. Path. and Bact. 1948 — 60 — 102.
- 17 — Steenken (W.) Jr. : — Dissociation of the tubercle bacillus. Am. Rev. Tubc. 1950 — 62 — 22.
- 18 — Penso (G.), Hauduray (P.) : Bacilles tuberculeux et paratuberculeux. 1950. Masson — Paris, pg. 189.
- 19 — Marshak (A.) : — Differences in responses of a virulent strain of the tubercle bacillus and its avirulent variant to metabolites and their genetic significance. J. Bact. 1951 — 61 — 1.
- 20 — Yegian (D.) and Budd (V.) : — Heterogenous character of streptomycin dependent mutants of a Mycobacterium. J. Bact. 1951 — 61 — 161.
- 21 — Yegian (D.) and Budd (V.) : — Mutation of streptomycin dependent Mycobacterium Ranae selected from a Sulfathiazole resistant variant. J. Bact. 1951 — 61 — 167.

- 22 — Lederberg (Yoshua) : — Streptomycin resistance : A genetically recessive mutation. *J. Bact.* 1951 — 61 — 549.
- 23 — Tarshis (M.) and Frisch (A.W.) : — Chromogenic acid fast bacilli from human sources. I — Cultural Studies. *Am. Rev. Tubc.* 1952 — 65 — 278.
- 24 — Tarshis (M.) and Frisch (A.W.) : — II — Anatomopathological studies. *Am. Rev. Tubc.* 1952 — 65 — 289.
- 25 — Tarshis (M.) and Frisch (A.W.) : — III — Hypersensitivity studies. *Am. Rev. Tubc.* 1952 — 65 — 302.
- 26 — Middlebrook (G.) : — Sterilization of tubercle bacilli by isonicotinic acid hydrazide and the incidence of variants resistant to the drug in vitro. *Am. Rev. Tubc.* 1952 — 65 — 765.
- 27 — Buhler (V.B.) and Pollak (A.) : — Human infection with atypical acid organisms. *Am. J. Clin. Path.* 1953 — 23 — 363.
- 28 — YEGIAN (D.) and DUDD (V.) : — Certain non pathogenic *Mycobacteria* as a source of error diagnostic and drug susceptibility tests. *Am. Rev. Tubc.* 1953 — 68 — 577.
- 29 — TIMPE (A.) and RUNYON (E. H.) : — The relationship of atypical acid fast bacteria to human diseases. *J. Lab. Clin. Med.* 1954 — 44 — 202.
- 30 — Tarshis (M.S.), Weed (W.A.) Parker (M.V.) and Durhan (W.B.) : — Chromogenic acid fast bacilli from human source : IV — In vitro response to a number of antimicrobial agents on glycerol Blood Agar media. *Am. Rev. Tubc.* 1955 — 71 — 119.
- 31 — Pollak (A.) and Buhler (V.B.) : — The cultural characteristics and animal pathogenicity of an atypical acid fast organism which causes human disease. *Am. Rev. Tubc.* 1955 — 71 — 74.
- 31 — Gürsel (A.) : — Recherches sur les types des bacilles tuberculeux isolées en Turquie. *Türk İj. Tecr. Biol. Derg.* 1955 — 11 — 40.
- 33 — Middlebrook (G.), Cohn (M.L.), Oestreicher (R.) : *Am. Rev. Tubc.* 1955 — 72 — 693.

- 34 — Hauduroy (P.) : — Dernières aspects du monde des Mycobacteries.
Masson, Paris 1955 pg. 55.
- 35 — Wood (L.E.), Buhler (V.B.) and Pollak (A.) : — Human infection with the Yellow acid fast bacillus. *Am. Rev. Tubc.* 1956 — 73 — 917.
- 36 — Tarshis (M.S.) : — Chromogenic acid fast bacillus from human sources. *Am. Rev. Tubc.* 1956 — 73 — 601.
- 37 — Cstry (P.), Kubin (M.), Prochazka (J.), Krunnl (J.) and Freslova (A.) : — Atypical pulmonary tuberculosis caused by photochromogenic mycobacteria. *Czech. Rev. Tub.* 1956 — 16 233.
- 38 — Volinsky (E.) Smith (M.M.) and Steenken (W.) Jr. : — Drug susceptibilities of 20 atypical, as comparade with 19 selected strains of Mycobacteria. *Am. Rev. Tubc.* 1957 — 75 — 427.
- 39 — Crow (H.E.), Coleman (T.K.), Smith (C.E.), Corper (R.F.) and Stergus (I.) : — A limited clinical pathologic and epidemiologic study of patients with pulmonary lesions associated with atypical acid fast bacillus in the sputum. *Am. Rev. Tubc.* 1957 — 75 — 199.
- 40 — Schmidt (L.H.), Hoffmann (R.) and Steenken (W.) : — The pathogenicity of atypical chromogenic mycobacteria for the Rhesus Monkey. *Am. Rev. Tubc.* 1957 — 75 — 169.
- 41 — Wolinsky (E.), Smith (M.M.), Mitcheel (R.S.) and Steenken (W.) Jr. : — Atypical Chromogenic mycobacteria associated with pulmonary disease (Including report of three cases). *Am. Rev. Tubc.* 1957 — 75 — 180.
- 42 — Wayne — Lawrence (G), krasnow (I.) and Huppert (M.) : — Characterization of atypical Mycobacteria and Nocardia species isolated from clinical specimens. *Am. Rev. Tubc.* 1957 — 76 — 451.
- 43 — Rogul (M.), Keller (R.) and Cabelli (V.) : — The classification and susceptibilities to chemoterapeutics agents of chromogenic acid fast bacilli. *Am. Rev. Tubc.* 1957 — 76 — 697.
- 44 — Ezell (J.C.) and Riemensnider (D. K.) : — Studies of non tubercoulus acid fast bacilli recovered from human sources.
I — Bacteriological studies. *Am. Rev. Tubc.* 1957 — 76 — 583.

- 45 — Hupperet (M.), Wayne (L. G.) and Juarez (W. J.) : — Characterization of atypical Mycobacteria and Nocardia species isolated from clinical specimens. II — Procedure for differentiating between acid fast microorganisms. Am. Rev. Tubc. 1957 — 76 — 468.
- 46 — Mc Millen (S.) and Kushner (D.S.) : — Atypical acid fast bacilli. I — A cultural scheme for rapid identification. Am. Rev. Tubc. 1957 — 76 — 103.
- 47 — Blattner (R.J.) : — Chromogenic acid fast bacilli from human subjects. Comment on current litteratuns J. Pediat. 1957 50 — 385.
- 48 — Engboek (H.G.), Friis (T.H.) and Soeborg - Olsen (A.) : — A case of lung disease caused by an atypical acid fast organism. Acta Tub. Scand. 1957 — 34 — 145.
- 49 — Lack (C.H.), Newmann (B.J.), Tanner (F.A.) and Towors (A.G.) : — Atypical acid alcoholfast bacilli cultured from human urines. J. Clin. Path. 1957 — 10 — 204.
- 50 — Nassau (E.) and Hamilton (G.M.) : — Atypical Mycobacteria in human pulmonary disease. Tubercle. 1957 — 38 — 387.
- 51 — Gastambide - Odier (M.), Smith (D.W.) Randall (H.M.) and Koevoet (A.O.) : — Am' Rev. Tubc. 1957 — 75 — 843.
- 52 — Gastambide - Odier (M.) and Smith (D.W.) : — A rapid means differentiating atypical bacilli and Avian tubercle bacilli from other Mycobacteria. The Neotetrazolium test. Am. Rev. Tubc. 1958 — 77 — 662.
- 53 — Kawai (Y.) : — Atypical acid fast bacilli isolated from sputum and resected lunge of pulmonary tuberculosis. Kekkaku (abstract) 1958 — 288.
- 54 — Dunbar (J.M.) : — L'apparition des formes non acido - résistants de Mycobacterium tuberculosis en presence de l'INH, de Cycloserine et du Thioamide de l'acide ethyl - izonicotinique. Ann. Inst. Past. 1958 — 92 — 451.
- 55 — Serafini (A.) : — A study on orange pigmented non photochromogenic Mycobacteria. J. Lab. Clin. Med. 1958 — 51 — 429.
- 56 — Shepard (C.C.) : — Behavior of the atypical Mycobacteria in HELLA cells. Am. Rev. Tubc. 1958 — 77 — 968.

- 57 -- Steenken (W.), Smith (M.M.) and Montalbin : — In vitro and in vivo effect of antimicrobial agents on Atypical Mycobacteria. *Am. Rev. Tubc.* 1958 — 78 — 454.
- 58 -- Tazaka (T.), Akiba (T.), Furusho (S.), Ito (Y.), Fuji (R.) and Kanya (H.) : — A case of pulmonary tuberculosis probably caused by atypical Mycobacteria (Yelolw - Bacillus). *Jap. J. Clin. Tub. (Abstract)* 1958 — 17 — 272.
- 59 — Parlett (C.R.), Youmans (G.) : — *Am. Rev. Tubc.* 1958 — 77 — 450.
- 60 — Lanyi (M.), Bösz (R.) : — Tuberculosis. 1958 — II pg. 213 XV ci *Internasyonal Tüberküloz konferansı münasebetiyle şahsi görüşmeler neticesi alınan malûmat. Yazı yanlarında bulunmadığından ele geçirilememiştir.*
- 61 — Shepard (C) : — *Bull. Intern. C. la Tub.* 1958 — 28 — 136.
- 62 — Tarshis (M.) : — *Am. Rev. Tubc.* 1958 — 78 — 94.
- 63 — Jenkins (D.E.) — Recent clinical studies in the United States on Atypical acid fast bacilli. *Bull. Un. Intern. c. la Tub.* 1959 29 — 295 (Volume des rapports).
- 64 — Besta (Bruno) : — Atypical Mycobacteria. Clinical and Bacteriological studies. *Bull. Intern. c. Tub.* 1959 — 29 — 308. (Volume des rapports)
- 65 — Burke (H.E.) and Mankiewicz (E.) : — Serologic methods of assessing the antigenic components of Chromogenic acid fast bacteria. *Bull. Un. Intern. c. Tub.* 1959 — 29 — 322. (Volume des rapports)
- 66 — Gernez - Rieux (Ch.) and Tacquet (A.) : — Les infections humaines a mycobacteries atypiques au cours des Pneumocoñoses. Etudes cliniques et expérimentales. *Bull. Un. Intren. c. Tub.* 1959 — 29 — 330. (Volume des rapports)
- 67 — Hedwall (E.) : — The importance of atypical acid fast bacilli from the diagnostic and differential diagnostic points of view. *Bull. Un. Intern. c. Tub.* 1959 — 29 — 343. (Volume des rapports)
- 68 -- Kagramanov (A.J.) : — La fréquence et l'importance épidémiologique des mycobacteries tuberculeuses atypiques en

U. R. S. S. Bull. Un. Intern. c. Tub. 1959 — 29 — 354.
(Volume des rapports)

- 69 — Mitchison (D.A.) and Seikon (J. B.): — Atypical **Mycobacteria**. Bull. Un. Intern. c. Tub. 1959 — 29 — 358.
- 70 — Nasta (M.) et Çicolov — Bogdanescu (V.) : — Le problème des bacilles acido - résistants dits atypiques. Bull. Un. Intern. c. Tub. 1959 — 29 — 369.
(Volume des rapports)
- 71 — Runyon (H.) : — The recognition and characterization of pulmonary Mycobacterial pathogens other than tubercle bacilli. A review. Bull. Un. Intern. c. Tub. 1959 — 29 — 398.
(Volume des rapports)
- 72 — İzagüire (A.) and Bojatil (L. F.) : — Atypical, or Anonymous Mycobacteria in Mexico. Şahsi muhabere neticesi daktilografie separat 1959.
- 73 — Abello (J.) — Problèmes anathomopathologiques pour la diagnose différentiel des mycobacteries atypiques.
Şahsi muhabere neticesi daktilografiye separat 1959.
- 74 — Engboek (H. C.), Magnusson (M.) and Nielsen (J. A.) : — A further case of Lung disease caused by an atypical acid fast organism. Acta Tub. Scand. 1959 — 37 — 227.
- 75 — Gürsel (Aral) : — Mycobacterium Tuberculosis suşlarının İso-niazido - rezistans, katalaz aktivitesi ve virulans arasındaki münasebetleri üzerinde bir araştırma. Türk İj. Tecr. Biol. Derg. 1959 — 18 — 305.

**REFİK SAYDAM M. H. ENSTITÜSÜNDE HAZIRLANAN ÇİÇEK AŞISI
İLE İNGİLTERE LISTER ENSTITÜSÜ KURU ÇİÇEK AŞISININ
TAVUK EMBRİYONU KORIYO - ALLANTOİK ZARINDA POK
SAYIMI METODU VE TAVŞANDA INTRADERMAL VE
SKARİFİKASYON TESTLERİ İLE MUKAYESELİ
TİTRAJLARI**

Dr. Elhan ÖZLÜARDA

Dr. Davut ÖZLÜARDA

Refik Saydam Merkez Hıfzısıhha Enstitüsü Mütahhasırları

Refik Saydam Enstitüsünde hazırlanmakta olan dana lenfi Çiçek aşısı ile şimdiye kadar yaptığımız çalışmalardan aldığımız neticeleri daha tatminkâr bir şekilde tefsir edebilmek için bunu diğer bir Çiçek aşısı ile ve aynı şartlar içinde mukayese etmeyi düşündük. Elimizde, İngilterede Lister Enstitüsünde hazırlanmış olan kuru Çiçek aşısı mevcuttu ve titresi biliniyordu. Buna göre, bir ampül kuru aşı 0,25 cc. M/250 McIlvaine tampon mahlülü ile sulandırıldığı zaman santimetre kübünde 2×10^7 enfektif ünite ihtiva ediyor ve tavşanda skarifikasyon testinde 1/1000 dilüsyonu ile konfluan ve 1/10000 dilüsyonu ile semikonfluan lezyon husule getiriyordu.

Şimdiye kadar yaptığımız tavşanda skarifikasyon testlerinden tatminkâr netice alamamış ve bunun sebebinin suşumuza mı yoksa kullandığımız tavşanların hususiyetine mi bağlı olduğu hususunda tereddüte düşmüştük. Çünkü Lister Enstitüsünde bu gaye için kullanılan tavşanlar kırmızı tüylü, iri, New Zeland tipi tavşanlardı ve yapılan tecrübeler en iyi neticenin bunlardan alındığını göstermişti.

Diğer taraftan, evvelki tecrübelerimiz, aşımızın pok sayımı ile titrajında en iyi sayımın 10^7 dilüsyonda ve üç günlük enkübasyondan sonra yapılabildiğini göstermişti (1). Lister Enstitüsü aşısını titrajında ise iki

IX. Türk Mikrobiyoloji Kongresinde tebliğ edilmiştir. (Eylül 1960)

günlük enkübasyon kâfi geliyor ve sayımda sadece 10^{-7} dilüsyon kullanılıyordu. Bu farkın, yine, aşı viruslarına mı yoksa laboratuvar şartlarına mı ait olduğu hususunu tayin için de bu mukayese faydalı olacaktır.

Netice olarak, Çiçek aşımızın kudretini başka bir memleketin kabul ettiği standard usul ile tayin edip edemeyeceğimiz, laboratuvar şartlarımızın bu metodu tatbikine ne derece uygun olduğu ve aşımızın hususiyetine göre metotta ne gibi değişiklikler yapmamız gerekeceği hakkında fikir sahibi olacaktık. Pok sayımı ve skarifikasyon teknikleri ile paralel olarak Enstitümüzde hâlen kullanılmakta olan tavşanda intradermal test metodunu da tatbik ederek bu testte alınan değerlerin diğer testlerde neye tekabül ettiğini tesbit edecektik.

MATERYEL VE METOD

Bu çalışmada kullanılan Çiçek aşları, 137 seri No. lu ve 3. VIII. 1959 da tevzi edilmiş olan Refik Saydam Enstitüsü gliserinli dana lenfi aşısı ile 7358 seri No. lu ve 9.VII.1959 da hazırlanmış olan Lister Enstitüsü Kuru Çiçek aşısıdır. (Bu çalışmamız Eylül 1959 ayı içinde yapılmıştır.)

Aşıların sulandırılmaları M/250 McIlvaine citric acid tampon mahiülülü pH 7.2 ile yapıldı.

Lister Enstitüsü kuru Çiçek aşısı, beraberinde verilen 0.25 cc. özel mahiülülü (McIlvaine içinde % 40 gliserin) ile orijinal hacmine iblağ edildi. Bunun ve Refik Saydam dana lenfi aşısının ilk 1/100 dilüsyonları, 0,1 cc. aşımı 9.9 cc. tampon mahiüle ilâvesi suretiyle hazırlandı. Bundan sonraki on katlı dilüsyonlar, 4,5 cc. tamponlu su ihtiva eden tüplere, her dilüsyon için ayrı pipet kullanmak şartı ile, ilk tüpten itibaren 0,5 cc karışımın nakledilmesi suretiyle yapıldı. Pok sayımı metodu ve tavşan testleri için Refik Saydam aşısının 10^{-2} - 10^{-6} , Lister aşısının 10^{-3} - 10^{-7} sulandırılmaları kullanıldı.

Refik Saydam aşısının 10^{-4} - 10^{-6} - 10^{-8} ve Lister aşısının 10^{-4} - 10^{-6} - 10^{-8} dilüsyonlarının herbiri 12 günlük 12 adet tavuk embriyonunun koriyo - allantoik membranlarına 0,1 cc. damlatmak suretiyle zerkedildi. Yumurta ekim tekniğini evvelki çalışmamızda (1) etraflıca anlatmış olduğumuzdan burada tekrar etmiyeceğiz. Her dilüsyona ait 12 yumurtanın 6 adedi 36° C de enkübasyonun ikinci günü, diğer yarısı üçüncü günü etüvden çıkarılarak açıldı ve toplanan koriyo - allantoik membranlar ayrı ayrı tetkik edildi, mevcut poklar sayıldı ve ortalamaları hesaplandı.

Tavşanda intradermal ve skarifikasyon testleri için, 4 adet beyaz tavşanın sırt ve yan taraflarındaki tüyler önce makasla sonra traş ma-

kinesi ile, deriyi zedelememeye dikkat etmek suretiyle traş edildi. Herbirinin sırtı omurga istikametinde çizilen bir çizgi ile ikiye bölünerek sol tarafları intradermal teste, sağ tarafları skarifikasyon testine tahsis edildi.

Sol taraf yine sabit kalemle çizilmek suretiyle 10 kareye ayrıldı ve bunlara Refik Saydam aşısının 10^{-2} - 10^{-3} - 10^{-4} , Lister aşısının 10^{-1} - 10^{-2} dilüsyonlarının her birinden iki muhtelif yere 0,1 cc. deri içine zerkedildi.

Tavşanların sağ taraflarına 5 cm² lik ve üçer üçer yanyana olmak üzere dört grup halinde 12 saha çizildi. Bu sahalar steril bir lausetle sobian sağa ve yukarıdan aşağıya doğru skarifiye edildi. Değişik yerlerdeki iki gruba Refik Saydam ve diğer iki gruba Lister aşısının 10^{-1} - 10^{-2} - 10^{-3} dilüsyonlarının 0,1 cc. miktarları, birbirlerine karıştırmamaya dikkat edilerek sürüldü. Aşular kuruduktan sonra tavşanlar kafeslerine kondu. Intradermal test neticeleri üçüncü gün, skarifikasyon testleri beşinci gün okundu ve kaydedildi.

NETİCELER VE MÜNAKAŞA

Pok sayımı neticeleri : Zerkini ikinci günü açılan yumurtaların koriyo - allantoik zarlarında Refik Saydam aşısının alçak dilüsyonları ile müphem bir kalınlaşma, yüksek dilüsyonlarda yine sayıma müsait olmayan soluk poklar meydana gelmiş olduğu görüldü. Lister aşısının zerkedildiği zarlarda ise kolaylıkla sayılabilen bariz poklar husule gelmişti. 10^{-2} dilüsyonunun ekildiği zarlarda yapılan pok sayımı neticesi Lister aşısının titresi 2.2×10^6 i.ü./cc. bulundu.

3 günlük enkübasyondan sonra açılan yumurtaların koriyo - allantoik zarları tetkik edildiği zaman Refik Saydam aşısının 10^{-4} dilüsyonda sayım yapılamıyacak kadar kesif üreme. 10^{-3} dilüsyonda sayıma müsait net poklar meydana getirdiği görüldü. 10^{-2} dilüsyonunun zerkedildiği zarların pek azında bir kaç pok mevcuttu. 10^{-1} dilüsyona ait zarlarda yapılan sayım neticesi Refik Saydam aşısının titresi 2.1×10^7 i.ü./cc. bulundu. Lister aşısına ait zarlarda ise poklar mutaddan iri olup etraflarında küçük sekonder poklar teşekkül etmişti ve bunlar sayımı güçleştiriyordu.

İki aşıya aynı şartlarda tatbik edilen pok sayımı tekniğinden aldığımız neticeleri şu şekilde hülasa edebiliriz :

Lister vaccinia virusunun koriyo - allantoik membranda hasil ettiği poklar Refik Saydam virusu ile meydana gelenlere nazaran aşağı yukarı

iiçte bir nispetinde küçüktür. Refik Saydam Çiçek aşısının pok sayımı metodu ile titrasyonu için en müsait enkübasyon müddeti 3 gün olmasına mukabil Lister aşısı için 2 günlük enkübasyon kafidir. Bu fark, laboratuvar şartları aynı olduğuna göre tavuk embriyonları veya viruslar arasındaki farktan ileri gelse gerektir. İki aşı arasında, santimetre küpteki enfektif ünite miktarı bakımından da fark vardır. Aşımızdaki enfektif ünite miktarının daha az oluşu sebebi ile, pok sayımı metodu ile titrajda en müsait ekim dilüsyonunun da Lister aşısınınkinden daha düşük olacağı tabiidir. Bu hususları tesbit ettikten sonra, metodda ufak değişiklikler yapmak suretiyle aşımızı titrajda pok sayımı tekniğini muvaffakiyetle kullanabileceğimizi anlamış bulunuyoruz.

Tavşanda intradermal ve skarifikasyon testleri neticeleri : Tavşanda intradermal testlerde husule gelen endurasyonların çapları iki kişi tarafından ayrı ayrı ölçülerek aynı dilüsyona ait rakkamların ortalaması alındı. Bu test ile iki aşının reaksiyonları arasında bariz fark görülmedi. Her iki aşının 10^{-7} dilüsyonu ile dahi reaksiyonlar pek zayıf (5 - 6 mm. çapında) olup, 10^{-6} dilüsyonda ise şüpheli bir sertlikten ibaretti. Ancak 10^{-5} dilüsyonları ile 6 - 10 mm. civarında bir reaksiyon alınabildi. Bu titrelerdeki aşılar ile yapılan intradermal testten ölçülebilir bir reaksiyon elde etmek için inokulumun 0,1 cc. den fazla olması gerekmektedir. Intradermal testlerden alınan ve tatminkâr olmayan bu neticelere mukabil skarifikasyon testlerinde iki aşı, infektif ünite muhtevalarına uygun şekilde, farklı reaksiyon verdiler. Lister aşısının 10^{-7} ve 10^{-8} dilüsyonları konfluan ve 10^{-6} dilüsyonu semikonfluan lezyon husule getirdiği halde Refik Saydam aşısı 10^{-7} dilüsyonu ile semikonfluan lezyon, 10^{-8} sulandırım ile 5 - 9 vezikül hasil ediyordu. Lister aşısı ile yapılan skarifikasyon testleri dahi kullandığımız beyaz tüylü yerli tavşanlarda New Zeland tiplerinde olduğu şekilde tatminkâr netice vermemekle beraber intradermal testten alınan sonuçlara nazaran mukayeseyle daha elverişli idi. Evvelce yaptığımız skarifikasyon testlerinden iyi netice alamayışımızın sebebinin, o zaman aşımızın fazla yüksek dilüsyonlarını kullanmış bulunmamız olduğunu anlamış oluyoruz. Aşının enfektif ünite muhtevası 10^7 i.ü./cc. den aşağı düştüğü zaman skarifikasyon tecrübelerinde 10^{-7} dilüsyonla konfluan veya semikonfluan lezyon elde etmek mümkün olmamaktadır. Aşlarımızda tevzi aındaki i.ü./cc. adedi ekseri 10^7 civarında olduğuna göre, skarifikasyon testi ile standardla mukayeseli olarak titraj yapmak istendiği takdirde 10^{-7} ve 10^{-8} dilüsyonlarını kullanmak gerekecektir.

Çiçek aşımızın kudretini başka bir memleketin kabul ettiği standard usul ile tayin edip edemeyeceğimizi, laboratuvar şartlarımızın bu metodun tatbikine ne derece uygun olduğunu ve aşımızın hususiyetine göre metotta ne gibi değişiklikler yapmamız gerekeceğini tesbit etmek üzere Refik Saydam ve İngiltere Lister Enstitüleri Çiçek aşılarını pok sayımı tekniği ve tavşan deri testleri ile mukayeseli olarak aynı şartlarda titre ettik. Neticede, pok sayımı metodunu, bundan evvelki bir çalışmamızda tesbit ettiğimiz gibi (1), aşı ekim dilüsyonunu 10^{-1} ve enkübasyon müddetini 3 gün yapmak şartı ile aşımıza tatbik edebileceğimizi, tavşan derisi skarifikasyon testinde kullandığımız beyaz tavşanların çok iyi reaksiyon vermemesine rağmen, aşının 10^{-1} - 10^{-2} dilüsyonları standardla mukayeseli olarak kullanıldığı takdirde tatminkâr ve pok sayımı metodu ile bulunanlara paralel netice alınabileceğini, intradermal testte okunabilir bir reaksiyon elde etmek için 10^{-2} - 10^{-1} aşı dilüsyonlarının 0,1 cc. sinin kâfi gelmediğini tesbit ettik.

A COMPARATIVE STUDY WITH THE SMALLPOX VACCINES OF REFİK SAYDAM CENTRAL INSTITUTE OF HYGIENE AND LISTER INSTITUTE OF PREVENTİVE MEDICINE

Dr. Elhan ÖZLÜARDA

Dr. Davut ÖZLÜARDA

Refik Saydam Central Institute of Hygiene

To find the best method to titrate our Smallpox vaccine in our laboratory conditions and to compare three laboratory methods of titration - pock counting technique, rabbit skin scarification and intracutaneous tests - we have used the dried Smallpox vaccine of the Lister Institute as a standard. We have found out that using 10^{-4} dilution and an incubation period of three days the pock counting technique is a more reliable method. White rabbits used for rabbit skin scarification and intracutaneous tests gave no good results to 0.1 ml. of 10^{-2} - 10^{-4} dilutions of both vaccines in the intracutaneous method. The results of tests by scarification on the rabbit skin were better, but to have confluent and semi-confluent lesions we should use 10^{-1} and 10^{-2} dilutions of our Smallpox vaccine, because its pock count is not more than 2×10^7 while it is distributed.

Presented at the IX. Biannual Meeting of the Turkish Microbiological Association in Istanbul.

L I T E R A T U R E

- 1 — Dr. Elhan Özüarda — Çiçek aşısının tavuk embriyonu Koryo - allantoik zarında pek sayımı metodu ile titraji. 1959. Türk İj. Biol. Der. Cilt XIX.
Studies On Vaccinia Virus II — The titration of Smallpox Vaccine by the Fock Counting Technique. Turk. Bull. Hyg. Exp. Biol. 1959, Vol. XIX.
- 2 — W. Charles Cockburn et al. - Laboratory and Vaccination Studies with Dried Smallpox Vaccines. Bull. Wld. Hlth Org. 1957. 16, 63 - 77.
- 3 — R. M. Cross, C. Kaplan and D. McClean — Studies With Dried and Glycerinated Smallpox Vaccines of Full and Diminished Potencies. Bull. Wld. Hlth. Org. 1958. 19, 123 - 128.

**ÇİÇEK AŞILARIMIZIN İHTİVA ETTİKLERİ ENFEKTİF ÜNİTE
MİKTARI İLE RANDİMANLARI ARASINDAKİ
MÜNAŞEBETİN ARAŞTIRILMASINDAN
ALINAN NETİCELER**

Dr. Davut ÖZLÜARDA

Dr. Eihan ÖZLÜARDA

Reffik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü Müttehassısları

Bundan evvelki bir çalışmada (1) Çiçek aşımızı tavuk embriyonu ko-riyo-allantoik zarında pok sayımı metodu ile titre etmiş ve muayyen bir seri aşımın titraji için kullanılacak en müsait ekim dilüsyonu ile sayımın en iyi yapılabilmesi için gereken en kısa enkübasyon müddetini tayin etmiştik. Müteaddit serilerde yaptığımız tecrübeler, aşımızdaki enfektif ünite miktarının tevzi anında 10^7 i.ü./cc. civarında olduğunu gösterdiğinden, tespit edilen ekim dilüsyonu ve enkübasyon müddetinin, aşığı hazırlama tekniğimizi değiştirmedikçe, daima kullanılabilceği neticesine varđık. Nitekim, İngilterede Çiçek aşısı istihsal eden Lister Enstitüsünde aşığı 10^8 in bir kaç katı kadar i.ü./cc. ihtiva edecek şekilde ve daima aynı teknikle hazırladığından, pok sayımı metodu ile titrajda sadece 10^7 dilüsyonunun beş tane embriyonlu yunurtaya inokülasyonu yeter görölmektedir.

Dünya Sağlık Teşkilatı namına muhtelif müellifler tarafından yapılmış olan ve laboratuvar testleri ile aşımın randımanı arasındaki münaşebet mevzuundaki çalışmalarda, 10^7 i.ü./cc. den fazla enfektif ünite ihtiva eden aşılarda % 100 randıman vereceği, 10^6 i.ü./cc. ile primovaksinasyonda takriben % 40 nisbetinde müsbet netice alınacağı anlaşılmıştır (2). Bu mevzuda yapılan istatistikler, bu çalışmadaki doğrulukla sayımı yapıldığı takdirde, $1,3 \times 10^7$ i.ü./cc. ile % 99, 3×10^6 i.ü./cc. ile % 50 randıman alınacağını göstermekle beraber, tatbikatta % 50 netice 3×10^5 i.ü./cc. den daha fazla enfektif ünite ile alınabilmektedir (3). Sayımda doğruluk azaldıkça bu nispetler de değişmektedir.

Yine bu çalışmalarda, % 50 randıman verebilecek kudretteki aşılarda dahi, vezikül husule gelen şahıslarda tam bir muafiyetin teşekkül ettiği bir sene sonra yapılan revaksinasyonla tesbit edilmiştir.

Biz de, aşılarımızın ihtiva ettiği i.ü./cc. adedi ile bunlardan alınan müsbet neticeyi mukayese etmek gayesi ile, saha tatbikatı yaptığımız iki seri çiçek aşısını pek sayımı tekniği ile titre ettik. Aynı zamanda, bu tekniğe paralel olarak tavşan intradermal ve skarifikasyon testlerini de kullandık.

MATERYEL VE METOD

Birinci çalışmada kullanılan 139 seri No. lu Çiçek aşısı Etimesgut Sağlık Merkezi'ne bağlı Kutuğun, Alacaath ve Dodurga köylerinde Kasım 1959 ayı sonunda tatbik edildi. Bu mntaka devamlı olarak sağlık kontrolü altında olduğundan aşı ve aşısızları tefrik oldukça kolaydı. Tatbikatta primovaksinasyon esas tutuldu. Bu arada, evvelce aşı yapıp ta tutmamış olanlar gerek sorgu ve gerekse nedbe yerlerinin araştırılması ile tesbit edildi.

— 20°C de muhafaza edilmekte olan aşı tatbikat günü buradan alındı ve kullanılacağı zamana kadar geçen bir kaç saat zarfında, mevsim itibariyle pek yüksek olmayan muhit hararetine maruz kaldı.

Aşılama, sağ kol deltoid adalesinin arka kenarının alt kısmı hizasına, pipetle damlatılan bir damla aşı içinden lansetle 0,5 cm. lik iki paralel çizgi çizmek suretiyle, bir doktor ve tecrübeli bir laborant tarafından yapıldı. Aşı maddesi kuruyana kadar üzerinin örtülmemesi temin edildi.

Bu teknikle, 3 ay - 9 yaş arasında 86 çocuğa primovaksinasyon ve 6 - 50 yaş arasında 17 kişiye revaksinasyon yapıldı. Primovaksinasyon yapılanlardan 3 ü, bundan evvel aşı tatbik edilmiş fakat aşısı tutmamış olanlardı.

Aşı neticeleri bir hafta sonra okundu ve reaksiyonların şiddeti 1 + ten 4 + e kadar derecelendirildi.

İkinci tatbikat 138 seri No. lu Çiçek aşısı ile, Aralık 1959 ayı başında Keçiören Çocuk Yuvası'nda yapıldı. 3 aylıktan 7 yaşına kadar 103 çocuğa aynı teknikle aşı tatbik edildi. Bunların büyük bir çoğunluğu bir müddet evvel aşılanmışlar fakat aşıları tutmamıştı. O zaman tatbik edilen aşının uzun zaman bekletilmiş ve kudretini kaybetmiş olması kuvvetle muhtemeldir.

Aşılama ve neticelerin okunması birinci tatbikatta olduğu şekilde yapıldı.

Bu çalışmalarda kullanılan 139 ve 138 seri No. lu aşilar, tatbikattan evvel, pok sayımı tekniği, tavşan intradermal ve skarifikasyon testleri ile titrasyona tabi tutuldular. Her üç tekniği bundan evvelki çalışmalarımızda (1) (5) etraflıca anlatmış olduğumuzdan burada tekrara lüzum görmüyoruz.

NETİCELER VE MÜNAKAŞA

139. seri No. lu Çiçek aşısı ile yapılan 86 primovaksinasyondan 71 i müsbet reaksiyon verdiler (% 83,7), 15 çocukta ise menfi netice alındı (% 16,3). Bundan evvel de aşılanmış fakat aşuları tutmamış olan 3 çocuktan 1 i bu sefer de aşıya menfi cevap verdi ki bu gibi hallerde şahsın aşıya refrakter olduğu da düşünülebilir.

Aynı aşı ile revaksinasyon yapılan 17 kişinin 15 i müsbet (% 88), 2 si menfi (% 12) cevap verdiler.

Primovaksinasyonda müsbet reaksiyonların % 13 ünü 1 +, % 45 ini 2+, % 38 ini 3+ ve % 4 ünü 4+ şiddetinde olanlar teşkil etmesine mukabil revaksinasyonların % 93,3 ü 1 + lik reaksiyon verdiler. 3 + reaksiyon veren tek şahıs en yaşlı olanları (50 yaşında) idi.

138 seri No: lu aşı ile yapılan 103 primovaksinasyondan 89 unda (% 86,4) müsbet ve 14 ünde (% 13,6) menfi cevap alındı. Müsbet reaksiyonların % 5,6 sı 1 +, % 27 si 2 +, % 50,5 i 3 + ve % 16,9 u 4 + şiddette idi.

Tablo 1. de de görüleceği gibi, iki seri aşı arasında, randıman bakımından olduğu gibi verdikleri reaksiyonların şiddeti bakımından da 138 seri No : lu aşı lehine bir kudret farkı vardır.

Pok sayımından alınan neticeler de aşuların randıman durumlarına paraleldi. Arka arkaya yapılan iki titrasyonda da 138 seri No: lu aşının iü./cc. miktarı 139 No. lu aşidan bariz olarak yüksek bulundu (Tablo I.).

Bulunan i.ü./cc. miktarları, diğer müelliflerin aldıkları neticelerle mukayese edildiği takdirde, aşularımızın, enfektif ünite muhtevalarından beklenenden daha fazla randıman verdikleri görülür. Maamafih çalışma şartlarındaki farklar sebebi ile, bu gibi titrasyonlarda muhtelif müellifler tarafından alınan neticelerin tam olarak intibak etmesi beklenemez. Fakat — 20°C den yeni çıkarılan bir aşısındaki i.ü./cc. miktarının 10^a e varmaması aşularımızdan % 100 randıman beklememek icabettiğini göster-

TABLO : I — İki seri çiçek aşısı ile yapılan aşılama ve pok sayımı neticeleri

TABLE : I — Vaccination results with the two batches of smallpox vaccine and their pock counts

| Seri No. Batch No. | l. il. cc. | Aşılama adedi Number Vaccinated | Müsbetler Positives | | | | | Negatifler Negatives |
|-----------------------|-----------------------------------|------------------------------------|------------------------|------|--------|--------|--------|-------------------------|
| | | | 1+ | 2+ | 3+ | 4+ | Total | |
| 139 | 4,5x10 ⁶ | 86 | 9 | 32 | 27 | 3 | 71 | 15 |
| | veya or 8x10 ⁶ | | % 13 | % 45 | % 38 | % 4 | % 83,7 | % 16,3 |
| 138 | 1,5x10 ⁶ | 103 | 5 | 24 | 45 | 15 | 89 | 14 |
| | veya or 2,4x10 ⁶ | | % 5,6 | % 27 | % 50,5 | % 16,9 | % 86,4 | % 13,6 |

mektedir. Gliserinli aşının adı hararette süratle kudretini kaybettiği nazarı itibare alınrsa memleketimizin büyük bir kısmında nakil ve muhafaza imkânsızlıkları yüzünden Çiçek aşısının randımanının ne kadar düşeceği tasavvur edilebilir. Bu bakımdan, gliserinli aşılarımızı hiç olmazsa 3x10⁶ i. ü./cc. ihtiva edecek şekilde hazırlanmalı ki adı hararette kaldığı müddetçe kudretini kaybetse bile daha uzun bir zaman 17-80-160 randıman verebilsin. Lister Enstitüsünde hazırlanan İngiliz gliserinli çiçek aşısı 7 gün 37 C de muhafaza edildiği takdirde dahi 1,7x10⁶ i.ü./cc. ihtiva etmektedir. Bizim 136 seri No: lu aşı ile yaptığımız bir tecrübe ise başlangıçta 3,5x10⁶ i.ü./cc. ihtiva eden aşının enfektif ünite muhtevasını bir hafta 37 C de kalmakla 3x10⁶ e, oda hararetinde de 1,5x10⁶ ya düştüğü görüldü. Aşının randımanının, ihtiva ettiği enfektif ünite miktarı ile paralel olduğu kabul edildiğine göre, sıfırın altında muhafaza edilemeyen aşının kudretini süratle kaybederek ıcticede kullanılmaz hale geleceği ve ziyan olacağı ve bu suretle muafiyet verecek bir doz aşının maliyetinin artacağı tabiidir.

Pok sayımı ile aynı günde ve aynı dilüsyonlardan faydalanılarak yapılan tavşanda intradermal ve skarifikasyon testlerinden alınan neticeler, pok sayımı ve randıman tecrübelerinden elde edilen bulgulara uyuyordu (Tablo II.).

TABLO : II — 138 ve 139 seri No. lu çiçek aşularıyla tavşanda**intradermal ve skarifikasyon testlerinden alınan neticeler****TABLE : II — Results of rabbit skin scarification and intradermal tests carried out with smallpox vaccine batch No. 138 and 139**

| Aşı Seri No. Vaccine Batch No. | Sulandırım Dilution | Neticeler Results | |
|-----------------------------------|------------------------|--|--|
| | | Intradermal Test (Ortalama çap mm.) Average diameter of Induration with 0.1 ml. vaccine dilution | Scarification Test (0.1 cc. aşı dilüsyonu ile) with 0.1 ml. vaccine dilution. |
| 138 | — 2 | | |
| | 10 | 8.1 | Sc—C |
| | — 3 | | |
| | 10 | 4.6 | 10 V — Sc |
| 139 | — 4 | | |
| | 10 | 0.4 | 0 — 8 V |
| | — 2 | | |
| | 10 | 7.2 | Sc |
| 139 | — 3 | | |
| | 10 | 3.6 | 5 V — 8 V |
| | — 4 | | |
| | 10 | 0.3 | 0 — 6 V |

C=Konfluan lezyon = Confluent, Sc=Semikonfluan = Semiconfluent lesion, V=Vezikül = Vesicles

İngiliz kodeksinde, Çiçek aşısının 10^{-3} dilüsyonu ile konfluan ve 10^{-4} dilüsyonu ile semikonfluan lezyon meydana getirmesi gerektiği bildirilmektedir. Aşılarımızın 10^{-2} dilüsyonda pek nadir olarak konfluan lezyon husule getirmesi, taze aşı ile dahi %100 randıman alamayışımızı izah etmektedir. Aşının daha ince öğütülmesi ve daha az sulandırılması ile i. ü./cc miktarının arttırılabileceği düşünülebilir. Kuru aşı hazırlama imkânı bulursak yüksek santrifüjle ilkel cisimcik süspansiyonu (Elementary body suspension=EBS) elde etmek ve bunu, % 100 randıman vereceği kabul edilen 10^8 i.ü./cc. veya daha yüksek titreye ayarlamak mümkün olacaktır. Halihazırdaki imkânlara göre hazırlanmakta olan gliserinli aşımızdan alınan % 80 üzerindeki randıman iyi bir neticedir.

H Ü L A S A

Refik Saydam Hıfzıssıhha Enstitüsünde hazırlanan 139 seri No. lu Çiçek aşısı ile 3 ay - 9 yaş arasındaki 86 ve 138 seri No. lu aşı ile 3 ay - 7 yaş arasındaki 103 çocuğa primovaksınasyon yapılmış, 139, No. aşısı ile % 83,7 ve 138 No. lu aşı ile % 86,4 nispetinde randıman alınmıştır. Aşıların tatbikattan evvel yapılan pok sayını metodu ile titrajlarında 139 No. lu aşının $4,5 \times 10^6$ - 8×10^6 i.ü./cc. ve 138 seri No. lu aşının $1,5 \times 10^6$ - $2,4 \times 10^6$ i.ü./cc. ihtiva ettikleri, tavşanda yapılan intradermal ve skarifikasyon testleri neticelerinin de bunlara paralel gittiği görülmüştür. 10^6 veya daha fazla i.ü./cc. ile % 100 randıman alınacağı kabul edilmektedir. Bu günki imkânlarımızla hazırlanan gliserinli Çiçek aşımızdan alınan % 80 üzerindeki randıman iyi bir netice olmakla beraber, aşı hazırlama tekniğimizde, sulandırma nispetini düşürmek gibi, yapabileceğimiz ufak değişikliklerle eufektif imite miktarını santimetreküpde 10^6 üzerine çıkaracağımız takdirde aşidan alınan randımanın yükseleceği ve aşının daha uzun müddet kullanılabilir halde kalacağı düşünülmektedir.

**THE RELATION BETWEEN THE POCK COUNTS OF TWO
BATCHES OF TURKISH SMALLPOX VACCINE AND THE
PERCENTAGE OF SUCCESSFUL VACCINATION
THEY HAVE PRODUCED**

Dr. Davut ÖZLÜARDA and **Dr. Elhan ÖZLÜARDA**
Refik Saydam Central Institute of Hygiene

With the two Smallpox Vaccine preparations Batch Numbers 139 and 138. 86 and 103 children, between, 3 month and 9 year, and 3 month and 7 year respectively, were vaccinated and the arms were inspected on the seventh day after the primary vaccination.

Before the use, both vaccines were titrated by the pock counting technique rabbit skin scarification and intracutaneous tests.

Vaccine Batch No. 139 containing $4,5 \times 10^8$ or 8×10^8 i. ü./ml gave 83.3% «takes» and with the vaccine Batch No. 138 containing $1,5 \times 10^8$ or $2,4 \times 10^8$ i.ü./ml. 86.4 % success rate has been obtained.

It has been concluded that to have 100 % «takes» we should concentrate our vaccine.

L I T E R A T U R E

- 1 — Dr. Elhan Özlüarda — Çiçek Aşısının Tavuk Embriyonu Koriyo - Allantoik Zarında Pok Sayımı Metodu İle Titraji. 1959.
Türk İj. Tec. Biol. Der. Cilt XIX, S : 59 - 62.
Studies On Vaccinia Virus II. The Titration of Smallpox Vaccine by The Pock Counting Technique. Turk. Bull. Hyg. Exp. Biol. 1959, Vol. XIX, Page 59 — 62.
- 2 — W. Charles Cookburn, R. M. Cross, A. W. Downie F.R.S. and K. R. Dumbell, C. Kaplan and D. McClean, A. M. M. Payne — Laboratory and Vaccination Studies with Dried Smallpox Vaccines. Bull. Wld. Hlth. Org. 1957, 16, 63 — 77.
- 3 — R. M. Cross, C. Kaplan and D. McClean — Studies With Dried and Glycerinated Smallpox Vaccines of Full and Diminished Potencies. Bull. Wld. Hlth Org. 1958, 19, 123 - 128.
- 4 — Allan W. Downie, M. D. — Smallpox, Cowpox and Vaccinia. Viral and Rickettsial Infections of Man, 3 rd Edition 1959, Page : 673.
- 5 — Dr. Elhan Özlüarda ve Dr. Davut Özlüarda — Refik Saydam M. H. Enstitüsünde Hazırlanan Çiçek aşısı ile İngiltere Lister Enstitüsü Kuru Çiçek Aşısının, Tavuk Embriyonu Koriyo - Allantoik zarında Pok Sayımı, Metodu ve Tavşanda İntradermal ve Skarifikasyon testleri ile Mukayeseli titrajları.
(Eu sayıda)

**1959 SENESİNDE ANKARA'DA DERE SULARINDAN,
HASTALARDAN TECRİT EDİLEN S. TYPHI, S. PARATYPHI B
SUŞLARI VE BUNLAR ARASINDAKİ
EPİDEMİYOLOJİSEL MÜNASEBETLER (*)**

Doç. Dr. Namık AKSOYCAN (**)

Dr. Muvaffak AKMAN (***)

Ankara şehrinde üç dere vardır. Bunlar Çubuk, Bend ve İncesu dereleridir. Bu derelerin her üçü de şehir dışından gelip bir çok kanalizasyon mecraları da bunlara açıldıktan sonra şehir içinden geçerler ve nihayet Ankara çayı ismi ile akar giderler. Lâğımın karıştığı bu dereler üzerleri açık ve pis lokular nesrederek, çok kere kenar mahallelerde, bilhassa yazın, çocukların oynadığı ve evcil hayvanların içerisine girdiği ve nihayet Ankara çayı ismini aldıktan sonra bazı bahçe ve tarlaların sulandığı derelerdir. Şahsen yaptığımız tetkiklerde bu suların bazı pazar yerlerinin hemen yanından geçtikleri müşahede edilmiştir. Eskiden beri yapılan tetkikler ve müşahedeler bu dere sularının salmonella enfeksiyonları bakımından çok tehlikeli sular olduğunu göstermiştir. Fakat son senelerde yapılan tetkikler tehlikenin daha da büyüdüğünü bize göstermektedir.

Nitekim 1941 — 1943 seneleri arasında Fişek (4), Öz (5), Tokgöz ve Calık (6) tarafından mezkûr derelerden müteaddit S. typhi ve S. paratyphi B suşları üretilmiştir. Aksoycan (2) tarafından 1953 — 1954 senelerinde yapılan tetkiklerde de yine aynı derelerden bir çok S. paratyphi B bakterileri üretilmiştir. Daha sonraları 1957 senesi sonlarına kadar devam eden ve yine Aksoycan (3) tarafından yapılan bir araştırmada her üç dereden usulüne göre alınan 383 su numunesinden 57 S. typhi ve 124 S. paratyphi B suşu üretilmiştir.

(*) Bu makale 9 cu Türk Mikrobiyoloji Kongresinde tebliğ edilmiştir (1960, İst.)

(**) Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Enstitüsü ve Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü, Ankara

(***) Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Bilimsel ve Sosyal Araştırma Enstitüsü mikrobiyoloji uzmanı, Ankara.

Biz son senelerde şehir nüfusu daha da artan Ankara'nın derelerindeki yeni durumu tekrar gözden geçirmeyi ve evvelce bulunmuş olan neticelerle bulgularımızı karşılaştırmayı tasarladık. Müteakip senelerde bulduğumuz neticelerde peyderpey neşredilecektir.

Çalışmamızda ayrıca Ankara'da hastalardan tecrit ettiğimiz *S. typhi* ve *S. paratyphi B* suşları ile derelerden tecrit ettiğimiz aynı cins bakteriler arasında epidemiyolojik münasabetler de kurmaya çalıştık.

Keza çalışmamızda üç yüz metre fasıla ile her üç dere suyundan su numuneleri alıp mevsimlere göre dere sularındaki salmonella cins ve nisbetlerini de tâyin etmeyi tasarladık ve araştırmalarımızı bu yöne de sevkettik.

Materyel ve Metotlar

İnsan menşeli olarak tecrit ettiğimiz 51 adet *S. typhi* suşunun büyük bir kısmı 0 — 14 yaş arasındaki çocuklardan ve bir kısmı da kâhillerden olup, ekserisi kan kültüründen olmak üzere, izole edilmişlerdir. Bu arada Ankara'da askeri bir okuldaki epidemiden izole edilip tetkik için bize verilmiş 23 adet *S. typhi* suşu da bulgularımıza ilâve edilmiştir. Bu son suşların hepsi kâhîl hastalardan tecrit edilmiştir.

Hastalardan tecrit ettiğimiz 28 *S. paratyphi B* suşunun 11 ri 0 — 14 yaş arasındaki çocuklardan ve 17 si de kâhillerden ekserisi kan kültürü menşeli olarak tecrit edilmiştir.

Bu şekilde 1959 senesinde insan menşeli olarak 74 *S. typhi* ve 28 adet *S. paratyphi B* suşu tecrit ve tetkik edilmiştir.

Çalışmamızın başlangıcında da tasarladığımız gibi Ankara'nın her 3 dere suyundan usulüne göre 300 metre fasıla ile su numunesi alıp tetkik etmeyi arzulamış ve bu işe İncesu deresinden başlamıştık. Fakat buradan yapılan su numuneleri tetkikleri bizi hayrete düşürmüştür. Zira şimdiye kadar tecrit edemediğimiz adette salmonella suşu izolmanına muvaffak olunmuştur. Yalnız İncesu deresinden aldığımız 62 adet su numunesinden 280 adet *S. paratyphi B* suşunun tetkiki çok uzun zaman almış ve bu adedin 205'i çalışmamıza ithal edilmiştir. Geriye kalan 75 *S. paratyphi B* faj tipleri tâyini için henüz Paris Pasteur enstitüsündeki lizotipi merkezine yollanmıştır. Bu durumda diğer dere sularının tetkiki yapılamamıştır. Ayrıca İncesu deresinden tetkiklerimiz esnasında, hiç bir *S. typhi* suşu tecrit edilememiştir.

Bu araştırmada tecrit edilen bütün S. typhi ve S. paratyphi B suşlarının faj tipleri Paris Pasteur Enstitüsü Lizotipi Merkezinde Dr. P. Nicolle tarafından yapılmıştır.

İnsan menşeli S. typhi ve S. paratyphi B suşlarının tecridi klāsik metodlara göre yapılmıştır. Dere sularından salmonella suşlarının tecridi iin yalnız Wilson - Blair - Tabet vasatı kullanılmıştır. şüpheli koloniler Endo veya Mc Conkey vasatlarına ekilmış bilāhare koloniler Braun - Silberstein A ve B vasatlarından geirilmışlerdir. İnsan menşeli şüpheli koloniler iin TSI ve A. B vasatları kullanılmıştır. Daha sonra bütün suşlar ile Salmonella anti - O polivalan serumları ile lam aglütinasyonu yapılmış ve suşlar gruplandırılmıştır. Bilāhare zel anti - O. anti - H serumları ile lam aglütinasyonu yapılarak suşların tipleri tāyin edilmiştir. şüpheli bakterilerden bizce ehemmiyetli olan bazıları biymik reaksiyonlar bakımından da tetkike tābi tutulmuşlardır. Antijenik yapısı belli olan ve S. paratyphi B vasfını gösteren bütün suşlar d - tartrat vasatından da geirilmışlerdir.

Sulardan yapılan tetkiklerde nümuneler 3000 - 3500 devirde 20 - 30 dakika santrifüj edilerek sedimentleri Wilson - Blair - Tabet vasatlarına ekilmıştir.

Elde ettiğimiz sonular

1959 senesinde Ankara'da hastalardan (tecrüt edilen 51 adet S. typhi suşunun faj tipleri

TABLE : 1

(The phage types of 51 strains of S. typhi isolated from patients in Ankara in 1959)

| Suşun menşel (Origin) | Suş adedi (The number of strains) | L I Z O T I P L E R I (Phage types) | | | | | | | Alienoseu- stic | Non catac- terisable (non-cha- racterised) | |
|--|--------------------------------------|--|----------------|----------------|------------------|----------------|--------------------------------|------|--------------------|---|----|
| | | A | C ₃ | D ₁ | E ₁ a | F ₁ | L ₁ -L ₂ | I+IV | | | 29 |
| Dışkı ve kan kültüründen (Feces and blood cultures) | 51 | 16 | 2 | 1 | 10 | 4 | 1 | 1 | 1 | 13 | 2 |

Ankara'da askeri bir okulu'da tesbit edilen tifo epidemijnsinden tecrüt edilen
23 adet S. typhi suşunun faj tipleri

TABLE : 2

(The phage types of 23 strains of S. typhi isolated from an epidemic
in a military school in Ankara)

| Suşun menşel (Origin) | Suş adedi (The number of strains) | L I Z O T I P L E R I (Phage types) | | | | | Alienoseu- stic | Vi- |
|--|--------------------------------------|--|----------------|------|--------------------|-----|--------------------|-----|
| | | A | F ₁ | I+IV | Alienoseu- stic | Vi- | | |
| Dışkı ve kan kültüründen (Feces and blood cultures) | 23 | 3 | 14 | 2 | 3 | 1 | | |

1959 senesinde Ankara'da hastalardan tecrit edilen 28 adet S. paratyphi B suşunun faj tipleri

TABLO : 3

(The phage types of 28 strains of S. paratyphi B isolated from patients in ankara in 1959)

| Suşun menşei (Origin) | Suşun adedi (The number of strains) | L I Z O T I P L E R I (Phage types) | | | | | | Tiplendirilmeyen (untyped) |
|--|--|--|----------------|----------------|----------------|---------------|---------------|----------------------------|
| | | Taun-ton | 3aI (var.1) | 3aI (var.4) | 3aI (var.5) | 3b (var.1) | 3b (var.3) | |
| Dışkı ve kan kültüründen (Feces and blood cultures) | 28 | | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 |

1959 senesinde Ankara'da İnce su derisinden tecrit edilen 205 adet S. paratyphi B suşunun faj tipleri

TABLO : 4

(The phage types of 205 strains of S. paratyphi B isolated from İnce su Stream in 1959)

| Suşun menşei (Origin) | Suşun adedi (The number of strains) | L I Z O T I P L E R I (Phage types) | | | | | | Tiplendirilmeyen (untyped) |
|-------------------------------|--|--|---------------|----------------|----------------------------|---------------------------|---|----------------------------|
| | | Taun-ton | 3a (% 0.4) | 3aI (% 0.4) | 3aI (var.1) (% 10.7) | 3aI (var.2) (% 0.4) | Non caractérisable (Non-characterised) (% 0.4) | |
| Değersiz su (Stream water) | 205 | 178 (% 86.8) | 1 (% 0.4) | 1 (% 0.4) | 22 (% 10.7) | 1 (% 0.4) | 1 (% 0.4) | 1 (% 0.4) |

Yukarıdaki tablolarda bildirilen 74 adet S. typhi suşu I ve II ci biotiptedirler. Bunlardan A faj tipi gösteren 18 adedi Tananarive bir adedi de Chamblee alt tipi olarak tesbit edilmiştir.

M Ü N A K A Ş A

Yazımızın baş tarafında durumlarını kısaca izah ettiğimiz Ankara'nın lâğım karışan dere sularından 1941-1943 senelerinde neşredilmiş olan çalışmalara göre durum şöyledir: Bu yönden yapılan ilk araştırmalarda şehrin bazı lâğım sularından 5 S. typhi ve 3 adet de S. paratyphi B suşları tesbit edilmiştir. Ayrıca Bend deresinden 2 adet S. typhi ve Çubuk deresinden de tipi tâyin edilmemiş olan 1 adet paratifo izole edilmiştir. Daha sonra yapılan bir araştırmada tekrar Ankara şehrinin lâğım suları tetkik edilmiş olup bu arada İncesu deresine dökülen lâğım suyundan 2 adet S. typhi ve 1 adet S. paratyphi B ve Bend deresine dökülen lâğımlardan da S. typhi (adedi bildirilmemiştir) tecrit edilmiştir. Bu araştırmada diğer lâğım ağızlarından salmonella bakterileri izole edilememiştir. 1940 senesinde yapılan bir araştırmada ilk olarak tetkik edildiği bildirilen 6 adet lâğım suyundan üçünde salmonella bakterileri tesbit edilmesine rağmen 5 dere suyu numunesinden hiç bir salmonella bakterisi tecrit edilememiştir. Bu araştırmanın 2 nci bölümünde 11 lâğım suyunun 4 ünde salmonella bakterileri tesbit edilmiş fakat 12 dere suyu numunesinden ancak bir kere salmonella suşu izole edilebilmiştir. Bu araştırmalarda lâğım ve dere sularından 22 adet S. paratyphi B ve 2 adet S. typhi suşu tecrit edilmiştir.

Bu araştırmalara göre 1940 senesine kadar Ankara'da lâğımların karıştığı dere sularında salmonella bakterilerine pek sık olarak tesadüf edilmemektedir. 1953-1954 senelerinde Aksoycan tarafından mezkûr derelerden alınan 52 su numunesinden 13 S. paratyphi B suşu tecrit edilmiştir. Bilâhare yine Aksoycan tarafından 1957 senesi sonlarına kadar yapılan bir araştırmada Ankara'nın dere sularından tecrit edilen 124 S. paratyphi B nin 120 si ve 57 S. typhi suşunun 52 sinin faj tipleri Paris Pasteur Enstitüsü Lizotipi Merkezinde tâyin ettirilmiştir. Ayrıca dışkı ve hemokültürden tecrit edilen 14 S. paratyphi B ve yine hemokültür dışkı, tiroid guddesi, idrar ve periton mayiinden tecrit edilen 24 S. typhi suşunun da faj tipleri aynı merkezde tâyin edilmiştir.

Aşağıdaki 5, 6, 7, 8 numaralı tablolarda bu hususta bilgi verilmiştir.

Ankara'da dere sularından tecrit edilen 120 S. paratyphi B suşunun faj tipleri

TABLO : 5

(The phage types of 120 strains of S. paratyphi B isolated from Stream waters of Ankara)

| Suşun menşei (Origin) | Suş sayısı (The number of strains) | L I Z O T İ P L E R İ (Phage types) | | | |
|-----------------------------|---------------------------------------|--|----------------|----------------|----------------|
| | | Taunton | Beccles | 3 a I | Jersey anormal |
| Dere suyu (Stream water) | 120 | 40 (% 33.3) | 31 (% 25.8) | 28 (% 23.3) | 21 (% 17.5) |

Ankara'da hastalardan tecrit edilen 14 S. paratyphi B suşunun faj tipleri

TABLO : 6

(The phage types of 14 strains of S. paratyphi B isolated from patients in Ankara)

| Suşun menşei (Origin) | Suş sayısı (The number of strains) | L I Z O T İ P L E R İ (Phage types) | | |
|--|---------------------------------------|--|---------|-------|
| | | Taunton | Beccles | 3 a I |
| Dışkı ve kan kültüründen (Feces and blood cultures) | 14 | 9 | 1 | 4 |

Ankara'da dere sularından tecrit edilen 52 adet *S. typhi* suşunun faj tipleri

TABLE : 7

(The phage types of 52 strains of *S. typhi* isolated from stream waters of Ankara)

| Suşun menşei (Origin) | Suşun adedi (The number of strains) | L I Z O T I P L E R I (Phage types) | | | | | | | | | |
|------------------------------|--|--|----------------|---|----------------|----------------|------|-------|----------------|----------|-------------------|
| | | F ₁ | E ₁ | A | D _a | D _b | I+IV | T dğ. | N ^o | Eberth W | n. c. (VI dğ.) |
| Derin suyu (Stream water) | 52 | 16 | 2 | 9 | 2 | 3 | 1 | 2 | 3 | 5 | 9 |

Ankara'da hastalardan tecrit edilen 24 *S. typhi* suşunun faj tipleri

Table : 8

(The phage types of 24 strains of *S. typhi* of human origin)

| Suşun adedi (The number of strains) | L I Z O T I P L E R I (Phage types) | | | | | | | | | | |
|--|--|----------------|---|----------------|----------------|----|--------|---|----|----------|-------------------|
| | F ₁ | E ₁ | A | D _a | D _b | 29 | Kocman | I | IV | Eberth W | n. c. (V) dğ.) |
| Deri, kan, idrar, nö- rofon mayu ve lenf göğüs kollarından (From blood, urine, peritoneal fluid, thy- roid gland) | 3 | 0 | 3 | 1 | 1 | 3 | 1 | 1 | 2 | 4 | |

Yukarıdaki 5. 6. 7. 8 numaralı tabloların tetkikinden de anlaşılacağı üzere 1957 yılı sonlarına kadar Aksoycau tarafından Ankara'da dere suları ve insan menşeli olarak tecrit edilen S. typhi ve S. paratyphi B suşları faj tipleri bakımından birbirleri ile çok yakınlık göstermektedir.

Bizim 1959 senesinde insan menşeli olarak tesbit ettiğimiz 74 S. typhi suşunun faj tipleri 1 ve 2 numaralı tablolarda belirtilmiştir. Yukarıda belirtildiği üzere dere sularından yapılan tetkikler yalnız İncesu'ya inhisar etmiştir. Zira o kadar çok S. paratyphi B suşu izole edilmiştir ki bunları tetkik etmek bizim için çok zaman almıştır. Fakat diğer dere suları ile birlikte İncesuya ait tetkiklerimizi fazlalaştırırsa idik tecrit edeceğimiz S. typhi suşları ile insanlardan elde edilen S. typhi suşlarının faj tipleri bakımından birbirleri ile çok yakınlık göstereceğini bulacaktık ve biz buna inanmaktayız. Bu bulgularla tablo : 7 ve 8 deki bulgular karşılaştırıldığında meydana çıkan durumu bize hak vermektedir. Yalnız son zamanlarda Ankara'da insan menşeli olarak L₁—L₂ ve E₁ faj tiplerini gösteren S. typhi suşları ile de enfeksiyonların meydana geldiği tesbit edilmiştir.

İnsan orijinli olarak tesbit ettiğimiz 28 S. paratyphi B ile İncesu deresinden tecrit ettiğimiz 205 adet S. paratyphi B suşunun faj tipleri 3 ve 4 numaralı tablolarda belirtilmiştir. Bu tabloların tetkiki bize her iki menşeden izole edilen suşların faj tipleri bakımından birbirleri ile çok yakınlığı bulunduğunu göstermektedir. Burada Dr. P. Nicolle tarafından da işaret edildiği gibi tablolarda bildirilen faj varyetelerinin sabit olmadığına işaret etmek yerinde olur.

Netice olarak evvelce Aksoycau tarafından ileri sürülmüş olan ve Ankara'da lâğım karışan dere sularının mezkûr şehirde S. typhi ve S. paratyphi B intanlarında sırayet zincirinin büyük bir kısmını bu derelerin teşkil ettiği hususu bir daha teyid edilmektedir. Bize göre Ankara ve civarında S. paratyphi B ve S. typhi portörleri de fazladır. Bunlarda bu suları daimi olarak kirletmektedirler. Bahsi geçen derelerin yanından geçmekle insan bu derelerden gelen dışkı kokusunu derhal farkeder. Şehir dışındaki tarlaların sulanması, bilhassa yazın çocukların ve evcil hayvanların bu sularla yakın teması bize tehlikeyi aşikâr surette göstermektedir. Ankara ve civarında kanalizasyonlar ve bu dereler ıslah edilmedikçe, esaslı epidemiyolojik tetkikler ve portör araştırmaları yapılmadıkça herhalde bu cins intanların önüne pek kolay geçilmeyecektir.

Tetkiklerimiz esnasında askeri bir okulda meydana çıkan bir tifo epidemisinde ekserisinin F₁ faj tipi gösterdiği fakat aralarında başka faj tipleri de bulunan bir salgın da belirtilmesi lâzım gelen özellik taşı-

maktadır (tablo: 2). Zira bu salgında enfeksiyon kaynağı bir kaç yerde buda olarak gözükmektedir.

Akyay (1) tarafından yapılan bir etüdde Türkiye'nin halen tesbit edilmiş 15 S. typhi faj tipine tesadüf edildiği bildirilmektedir. Bizim tetkiklerimizde ise yukarıdaki tablolarda da görüldüğü üzere Ankara'da 10 S. typhi faj tipi tesbit edilmiştir. Son zamanlarda ise bunlara L₁—L₂ ve E-a faj tipleri de ithal edilmiştir. Bu durumda Ankara'da insan ve dere sularından tecrit edilen S. typhi suşlarının geniş bir faj tipi grubu göserdiği anlaşılmaktadır.

1957 senesi sonlarına kadar Aksoycan tarafından yapılan çalışmada dere suları ve hastalardan tecrit edilen S. paratyphi B suşları faj tipleri bakımından birbirleri ile uygunluk göstermişlerdir. Burada her iki orijinden ayırtılan S. paratyphi B suşları arasında izolman sıklığına göre Taunton faj tipi gösteren suşlar başta gelmişlerdir. 1959 senesinde yapılan tetkikte ise durum yine aynıdır. 1957 sonlarına kadar yapılan araştırmada dere sularından tecrit edilen 21 adet S. paratyphi B ve 2 adet S. paratyphi B var. Odense (memleketimizde ilk defa olarak izole edilmiştir) suşu Jersey anormal lizotipi göstermişlerdir. Bu vasfı gösteren suşlar insanlardan izole edilmemiştir. 1959 senesinde ise Jersey anormal ve Eccles faj tipi gösteren S. paratyphi B suşları sularından ve insanlardan tecrit edilememiştir. Yine bu süre esnasında İncesu deresinden ve hastalardan tecrit edilen bazı S. paratyphi B suşları 3a ve 3b lizotipi göstermişlerdir. Dolayısı ile bu suşlar Ankara için yenidirler. Ayrıca burada şu hususu da zikretmek lâzımdır ki; 1957 senesi sonlarına kadar Aksoycan tarafından yapılan tetkiklerde tecrit edilen S. typhi ve S. paratyphi B suşlarının bu sularından izolmanın mevsimlerle de bir ilgi gösterildiği tesbit edilmiştir. Yapılmış olan tetkikte Nisan ve Mayıs aylarında bu dereleden pek az sayıda salmonella suşu tecrit edilmiştir. Bu durum Ankara'da S. typhi ve S. paratyphi B enfeksiyonları ile bir paralellik göstermektedir. Dere sularında S. typhi ve S. paratyphi B suşları yazın ve sonbaharda artmakta olup mezkûr intanlar da Ankara'da aynı zamanda artmaktadır. Zira yazın ve sonbaharda bu sularla temas fazla nisbettedir.

Bizim 1959 senesinde İncesu deresinden yaptığımız tetkikler de aynı durumu göstermiştir.

Netice olarak 1959 senesinde Ankara'da hastalardan ve İncesu deresinden tecrit edilen S. paratyphi B suşları evvelki senelerde yapılan tetkiklerdeki gibi hemen hemen aynı faj tiplerini göstermiştir. S. typhi suşları son yapılan tetkikte İncesudan izole edilememesine rağmen evvelki bulgularla faj tipleri bakımından bir yakınlık göstermiştir. 1959

senesinde tasarlanan araştırma sırasında yalnız İncesu deresinden o kadar fazla adette S. paratyphi B suşu izole edilmiştir ki; bu durum işin çok ciddi bir safhaya geldiğini bize göstermiştir. Biz Ankara'nın diğer dere sularında da aynı durumu tesbit edeceğimizi kuvvetle tahmin etmekteyiz. O halde bu dere suları Ankara şehrinde gözlerimiz önünde akan salmonella bakterilerinin birer deposudur, her an büyük bir tehlike yaratabilirler.

H Ü L A S A

Ankara şehrinde lâğımın karıştığı ve şehri bir baştan diğer bir başa geçen İncesu, Çubuk ve Bend dereleri vardır. Bu dereler şehir dışında birleşir ve Ankara çayı ismi ile akar giderler. Bu sular şehrin bir kısmı pazar yerlerinin hemen yanından geçerler. Bilhassa kenar mahallelerde, yazın çocukların ve evcil hayvanların bu derelerle teması pek çoktur. Şehir dışıda bu sularla bazı bahçe ve tarlalar sulanır. 1941 - 1943 senelerine kadar Fişek, Öz, Tokgöz ve Çalık tarafından mezkûr dereleden ve bunlara açılan lâğım ağızlarından müteaddit sayıda S. typhi ve S. paratyphi B suşları üretilmiştir. Fakat son zamanlarda şehir nüfusu artmıştır. Bu derelerin yanlarında mahalleler tesis edilmiştir. 1953 - 1954 senelerinde Aksoycau tarafından yapılan tetkiklerde her 3 dereden alınan 52 su numunesinden 13 adet S. paratyphi B suşu tecrit edilmiştir. Daha sonraları yine Aksoycau tarafından 1957 senesi sonlarına kadar yapılan bir araştırmada mezkûr 3 dere suyundan usulüne göre alınan 383 su numunesinden 124 S. paratyphi B nin 120 si ve 57 S. typhi'nin 52 si beza insan menşeli olarak tesbit edilen 14 S. paratyphi B ve 24 S. typhi suşu faj tiplerinin tâyini için Paris Pasteur Enstitüsü Lizotipi Merkezinde Dr. P. Nicolle'e yollanmıştır. 5, 6, 7, 8 numaralı tabloların tetkikinden de anlaşılacağı üzere bütün bu suşlar faj tipleri bakımından birbirleri ile çok yakınlık göstermişlerdir.

Bizim son olarak 1959 senesinde yaptığımız tetkiklerde insan orijinli olarak 23'ü bir epidemiden olmak üzere tecrit ettiğimiz 74 adet S. typhi suşu ve 28 S. paratyphi B suşu ile yalnız İncesu deresinden tecrit ettiğimiz 205 adet S. paratyphi B suşunun faj tipleri 1, 2, 3, 4 numaralı tablolarla belirtilmiştir. Bu durumda Ankara'da insan ve kanalizasyonların karıştığı dere sularından tecrit edilen S. paratyphi B suşları faj tipleri bakımından birbirleri ile çok yakınlık göstermiştir. Biz 1959 senesinde İncesu deresinden S. typhi suşu tecrit edemedik. Fakat yalnız bu dereden henüz bir kısmının faj tipleri tâyin edilmemiş 280 adet S. paratyphi B suşu izole ettik ve bu kadar fazla bakterinin tetkiki çok zaman aldığıın-

dan Ankara'nın diğer dere sularındaki son durumu tetkik edemedik. Bununla beraber tetkik etmiş olduğumuz S. typhi suşlarının faj tipleri ile evvelce dere suları ve insanlardan izole edilen S. typhi suşlarının faj tipleri arasında büyük bir yakınlığın mevcut olduğu tesbit edilmiştir.

Netice olarak 1957 senesi sonlarına kadar yapılan araştırmada ve 1959 senesindeki tetkiklerde Ankara'da insan menşeli olarak 98 S. typhi, 42 adet S. paratyphi B suşları ile lâğımların karıştığı dere sularından tecrit edilen 52 S. typhi ve 325 adet S. paratyphi B suşları bütün tabloların tetkikinden de anlaşılacağı üzere faj tipleri bakımından birbirleri ile çok yakınlık gösterdiği anlaşılmıştır.

Bize göre evvelce Aksoyca tarafından da bildirildiği gibi durumları malûm olan Ankara'nın her 3 dereesi mezkûr şehirde S. typhi ve S. paratyphi B intanlarının sirayesinde mühim rol oynamaktadırlar. Zira Nisan ve Mayıs aylarından itibaren bu derelerde salmonella suşlarının artması ile birlikte Ankara'da S. typhi ve S. paratyphi B nin sebep olduğu intanlarda artmaktadır. Bundan başka bizce, mahdud sayıda vak'a görmemize rağmen, Ankara'da mezkûr bakterilerin portörleri de çoktur. Bu sular portörler vasıtasıyla bol bol kirletilmektedirler.

Kanalizasyonlar ve esaslı epidemiyolojik araştırmalar, portörler tesbit edilmedikçe bu enfeksiyonlarla mücadele yalnız Ankara için çok güç olacak ve bu 3 dere her zaman tehlikeli sular olarak gözümüzün önünde akıp gidecektir.

Bu çalışma esnasında askeri bir birlikteki epidemiden çoğu F₃ faj tipi gösteren fakat aralarında başka faj tipleri de tesbit edilen S. typhi suşlarının tecridi bu epidemideki enfeksiyon kaynaklarının menbalarının değişik olduğunu bize göstermektedir.

Bütün bu tetkiklerle Ankara'da her iki orijinden tecrit edilen S. typhi suşlarının son zamanlarda ilâve edilen L₁—L₂ ve E_{1a} faj tipleri ile 12 tip gösterdiği de tesbit edilmiştir.

1959 senesinde yapılan tetkikte, 1957 senesi sonlarına kadar yapılan araştırmanın aksine olarak insan ve dere suları menşeli S. paratyphi B suşlarından Beccles ve Jersey anormal faj tipi gösteren bakteriler tecrit edilmemiştir. Buna mukabil 3a (dere suyundan) 3b (insan orijinli) lizotipi gösteren S. paratyphi B suşları tecrit edilmiştir.

T e Ő e k k ü r

Tecrit ettiğimiz bütün *S. typhi* ve *S. paratyphi B* suşlarının faj tiplerini tâyin eden Paris Pasteur Enstitüsü Lizotipi Merkezi Şefi Dr. P. Nicolle ve yazımızda bahsi geçen epidemiden izole ettiği 23 adet *S. typhi* suşunu tetkik için bize gönderen Dr. Dursun Aksoy'a burada teşekkürlerimizi sunarız.

L İ T E R A T Ü R

- 1 — Akyay, N. Türk İj. Tec. Biol. Der., 1957, 17 : 18 - 25
- 2 — Aksoycan, N. Türk İj. Tec. Biol. Der., 1955, 15 : 236 - 243
- 3 — Aksoycan, N. Doçentlik tezi., 1957
- 4 — Fişek, N. Türk Hıfzıs. Tec. Biol. Mec., 1943, 3 : 122 - 129
- 5 — Öz, T. V. Türk Hıfzıs. Tec. Biol. Mec., 1941, 2 : 184 - 204
- 6 — Tokgöz, S. K., Çahk, S. Türk Hıfzıs. Tec. Biol. Mec., 1941, 2 : 5 - 17

**THE STRAINS OF S. TYPHI AND S. PARATYPHI - B ISOLATED
FROM STREAM WATERS AND FROM HUMAN SALMONELLOSIS
CASES IN ANKARA DURING THE YEAR OF 1959
AND
THE RELATIONSHIP BETWEEN THE STRAINS ISOLATED
FROM THESE SOURCES (*)
(A Summary of the Turkish Text Presented)**

N. Aksöycan, M.D. (*) and M. Akman, M.D., M.P.H. (****)**

There are three small open streams (named İncesu, Çubuk and Bentderesi) which pass through the city of Ankara and are connected outside the city taking the name of Ankara Çayı (Ankara river). Almost all city sewage effluents are in connection with these three streams. In some parts of the city, these streams are passing through some open bazaars or from the points which are very much close to the bazaar places. The children and the domestic animals are in close contact with the streams, especially in the outskirts of the city. This water is used also for irrigation purposes for some gardens and fields.

Up to the year of 1943, Fişek, Öz, Tokgöz and Çabık have been successful in isolating many strains of *S. typhi* and *S. paratyphi-B* from these streams and from the points of connection with sewage effluents. During the last few years, city population has increased quickly. New quarters have been founded around the streams.

(*) Presented before the 5th National Microbiology Congress held in Istanbul (September, 1960)

(**) Assistant Professor, Ankara University Faculty of Medicine, Microbiology Department Ankara.

(***) Microbiologist, Ankara University Faculty of Medicine, Research Institute of Child Health, Hacettepe Children's Hospital Ankara.

Aksoyean (1953 - 1954), isolated 13 strains of *S. paratyphi* - B from 52 water samples taken from these streams. In another survey, which was ended in 1957, the same author isolated 124 *S. paratyphi* - B and 57 *S. typhi* from 383 water samples taken from these three streams. Out of these, 120 *S. paratyphi* - B and 52 *S. typhi* strains, together with 14 strains of *S. paratyphi* - B and 24 strains of *S. typhi* of human origin were sent to Dr. P. Nicolle from the Pasteur Institute Phage Typing Center, for typing. As it is seen in Tables 5, 6, 7 and 8, all of these strains are closely related with each others as far as the phage types are concerned.

The phage types of 74 strains of *S. typhi* (out of which, 23 were isolated from an epidemic) of human origin and 28 strains of *S. paratyphi* - B, and 205 strains of *S. paratyphi* - B which we isolated only from one of the above mentioned streams, are shown in Tables 1, 2, 3 and 4. All of these strains were isolated during the year of 1959. It is clear that the strains, isolated both from human cases and from streams waters are closely related in regard to their phage types.

We were not able to isolate any typhoid bacilli from İncesu Deresi (one of the streams), during 1959; but, there have been 280 strains of paratyphoid bacilli isolations only from this stream and a great number of them were not phage typed. Since it is a time consuming procedure to test such an amount of bacteria, we could not determine the situation in the remaining streams yet. However, the phage types of *S. typhi* strains, isolated previously from these streams and from human Salmonellosis cases, are closely related.

In summing up, we could say that the data obtained on 98 strains of *S. typhi* and 42 strains of *S. paratyphi* - B of human origin and 52 *S. typhi* and 325 *S. paratyphi* - B of water origin - all isolated until the end of 1957 and during 1959 - proves that the phage types of strains of two different origins are closely related in regard to their phage types. It was very interesting to observe that there have been no *S. paratyphi*-A isolations during that time.

In our opinion, as previously noted by Aksoyean, these three streams play a very important role in the transmission of Salmonellosis in Ankara. This opinion is also supported by the fact that there is almost always an increase in the number of strains isolated from these streams after the months of April and May. The number of Salmonellosis cases also, increases after these months in keeping with the isolations. Although the number of cases which we detect is relatively

low we feel that there is a great deal of carriers and subclinical cases which frequently contaminate the water streams.

It is extremely difficult and almost impossible to control Salmonellosis in Ankara, unless a comprehensive epidemiological survey is made in order to detect the carriers, and to trace the infections. In addition to that, solving the sewage disposal and irrigation problems is indispensable. Otherwise, these streams will remain as the main dangerous sources for typhoid and paratyphoid fevers in Ankara.

During this work, some strains of *S. typhi* were isolated from an epidemic among soldiers in a Military unit. Since most of these strains were found to be the phage type of F, some other phage types were also detected. This finding too, proves that the source for this epidemic was not a single one.

With the newly detected two phage types (L₁ -- L₂, and E₁ a) the number of the phage types of *S. typhi* encountered in Ankara increases to twelve.

During the survey which we conducted in 1959, in contrast with the results obtained before the end of 1957, there have been no phage type isolations such as abnormal Jersey, however, phage types of 3 a (from river waters) and 3 b (from human cases) were isolated.

ACKNOWLEDGMENT

The authors are deeply grateful to Dr. P. Nicolle, Chief of Phage Typing Center, Pasteur Institute, Paris/France, for his kindness in typing the strains which they isolated, and, to Dr. Dursun Aksoy, who supplied 23 of the *S. typhi* strains which were isolated from an epidemic which we mentioned above.

1959 — 1960 SENELERİ YAZ AYLARINDA ANKARA'DA TESBİT EDİLEN SHIGELLA CİNSLERİ (*)

Dr. Muvaffak AKMAN (***) Doç. Dr. Nanuk AKSOYCAN (***)
Dr. Erdoğan BERKMAN (****)

Bu çalışmada 1959 — 1960 seneleri yaz aylarında Ankara'da çocuk ve kâhil hastalardan tecrit edilen 135 adet shigella suşunun tip ve alt tipleri ile bir kısmının biotipi bildirilecektir.

Burada bildirilen suşlardan 5 adet Sh. flexneri 2b, 1 adet Sh. schmitzii, 2 adet Sh. boydii tip 2 ve 2 adet Sh. sonnei şimdilik A. Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Enstitüsü ve Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Bilimsel ve Sosyal Araştırma Enstitüsünün müştereken yaptıkları ve uzun vadeli bir araştırma projesi sırasında elde edilmiş olup bunlar da neticelere ilâve edilmiştir.

Bu araştırmada bildirilen 135 adet shigella suşunun 65'i Ankara Amerikan Hava Kuvvetleri Hastahanesine müracaat eden Amerikalı ailelerin ve şalusların dışı kültürlerinden elde edilmiştir.

Şimdiye kadar memleketimizde yapılmış olan ve bizim tesadüf ettiğimiz neşriyata göre yurdumuzda Sh. flexneri yani B grubundan olan basilli dizanteri enfeksiyonları başta gelmekte olup, bunları izolman sıklığına göre, D, A ve nihayet C grubundaki dizanteri basilleri takip etmektedir (3, 4, 5). 1941 — 1950 seneleri arasında memleketimizde tesbit edilmiş olan basilli dizanterili hastaların % 60'ından Sh. paradizanteriler, % 20'nden ise Sh. shiga bakterileri tecrit edilmiştir. Geriye

(*) Bu çalışma 9 uncu Milli Türk Mikrobiyoloji Kongresinde tebliğ edilmiştir.
(1960, İstanbul)

(**) A. Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Bilimsel ve Sosyal Araştırma Enstitüsü Bakteriyoğu

(***) A. Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Enstitüsü Doçenti

(****) Ankara Amerikan Hava Kuvvetleri Hastahanesi Bakteriyoğu

kalanlar ise Sh. sonnei ve Sh. schmitzii olarak tesbit edilmiştir (1). 1957 — 1958 senelerinde A. Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Bilimsel ve Sosyal Araştırma Enstitüsünde 45 Sh. flexneri, 6 Sh. sonnei, 4 Sh. shiga ve 1 adet Sh. boydii tesbit edilmiş olup bu suşlardan Sh. flexneri ve Sh. boydii'nin hangi tip ve alt tiplerden olduğu tesbit edilmiştir (2).

Yapılmış olan çalışmalara göre A ve D grubundan olan shigellaların hastalardan tesbiti pek az bir farkla D grubunda bulunan Sh. sonnei lehinedir.

Tabiatıyla memleketimizdeki shigella cinsleri ve bunların hastalardan tecrit nisbeti daha geniş ve esası yapılmış olan çalışmalarla belli olacaktır.

Bu çalışma 1959 dan evvelki senelerde Ankara'da yalnız iki laboratuvarıda (Çocuk Sağlığı Bilimsel ve Sosyal Araştırma Enstitüsü ve Mikrobiyoloji Enstitüsü) müşahede edilen ve oldukça fazla adette tesbit edilen shigella suşlarının müteakip senelerde de tekrar elde edileceği düşünülerek çıkacak olan bu suşların hangi tip ve alt tipleri ihtiva ettiği gayesi ile yapılmıştır. Bu araştırma daha ileriki senelerde de yapılacağından şimdilik ilk rapor olarak bildirilmektedir.

MATERYEL VE METOTLAR

Tecrit edilen shigella suşlarının ekserisi 0 — 14 yaş arasındaki çocuklardan ve gerisi de kâhillerden izole edilmiştir.

İlk izoiman Endo, SS veya Mc Conkey vasatlarında yapılmıştır. Bilâhare Russel, Braun - Silberstein ve TSI (triple sugar iron agar) vasatları kullanılmıştır.

Tecrit için suşların nihai biosimik teşhisi klasik kitaplardaki shigellalara ait şemalara göre yapılmıştır.

Serolojik teşhis için kullanılan tip serumlar Londra, Central Public Health Laboratory, Paris Pasteur Enstitüsü Shigella Merkezi, Division of Immunology, Walter Reed Army Institute of Research (Washington) dan temin edilmiş ve bir kısmı da Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Enstitüsünde hazırlanmıştır.

Elde Edilen Nöticeler

Ankara'da basilli dizanterili hastalardan 1959 - 1960 seneleri yaz aylarında tesbit edilen Shigella suşları tip ve alt tipleri

Tablo : 1

| | Sh. dysenteriae Tipler | Sh. flexneri Tip ve alt tipler | | | | | | Sh. boydii Tipler | Sh. sonnei |
|--------------------------|---------------------------|-----------------------------------|----|----|---|----|---|----------------------|------------|
| | | 1a | 2a | 2b | 3 | 4a | 6 | | |
| 1 | 2 | | | | | | | 2 | |
| Tesbit edilen suş adedi: | 3 | 1 | 4 | 33 | 5 | 4 | 3 | 2 | 11 |
| Yekûn: 70 | 4 | 53 | | | | | | 2 | 11 |

Ankara'da basilli dizanterili Amerikalı aile ve şahıslardan 1959 - 1960 seneleri yaz aylarında tesbit edilen Shigella suşlarının tip ve alt tipleri

Tablo : 2

| | Sh. dysenteriae Tipler | Sh. flexneri Tip ve alt tipler | | | | | | Sh. boydii Tipler | Sh. sonnei | | |
|--------------------------|---------------------------|-----------------------------------|----|---|----|---|---|----------------------|------------|---|----|
| | | 2a | 2b | 3 | 4a | 6 | 1 | | | 3 | 4 |
| 1 | 2 | | | | | | | | | | |
| Tesbit edilen suş adedi: | 2 | 3 | 1 | 4 | 1 | 3 | 6 | 2 | 3 | 2 | 38 |
| Yekûn: 65 | 5 | 15 | | | | | | 7 | 38 | | |

Yukarıdaki Tablo: 1 den de anlaşılacağı üzere Ankara halkından tecrit ettiğimiz 70 shigella suşunun 3 adedi Sh. shiga. 1'i Sh. schmitzii, 3'ü Sh. flexneri, 1a. 4'ü Sh. flexneri 2a, 33'ü Sh. flexneri 2b, 5'i Sh. flexneri tip 3. 4'ü Sh. flexneri 4a, 3'ü Sh. flexneri tip 6, 1'i Sh. flexneri Y varyant 2'si Sh. boydii tip 2 ve 11 de Sh. sonnei'dir.

Keza Ankara'da basilli dizanteri enfeksiyonuna yakalanmış Amerikalı ailelerden ve şahıslardan tecrit edilen 65 adet shigella suşunun 2'si Sh. shiga, 3'ü Sh. schmitzii, 1'i Sh. flexneri 2a, 4'ü Sh. flexneri 2b, 1'i Sh. flexneri tip 3. 3'ü Sh. flexneri 4a, 6'sı Sh. flexneri tip 6, 2'si Sh. boydii tip 1. 3'ü Sh. boydii tip 3, 2'si Sh. boydii tip 4 ve 38'inin Sh. sonnei olduğu tablo: 2 de belirtilmiştir.

Ankara'da 1959 - 1960 seneleri yaz aylarında tesbit edilen 135 adet Shigella suşunun grupları ve yüzdeleri

Tablo : 3

| | Sh. dysenteriae (A) | Sh. flexneri (B) | Sh. boydii (C) | Sh. sonnei (D) |
|-------------------------------------|---------------------|------------------|----------------|----------------|
| Tecrit edilen suş adedi | 9 | 68 | 9 | 49 |
| 135 adet shigella suşunun yüzdeleri | % 6,6 | % 50,3 | % 6,6 | % 36,2 |

Üç numaralı tablonun tetkikinden de görüldüğü üzere tecrit ettiğimiz 135 adet shigella suşunun % 6,6'sı A grubundan, % 50,3'ü B grubundan, % 6,6'sı C grubundan ve % 36,2'si D grubundandır.

Tabloların tetkikinden de anlaşılacağı üzere basilli dizanteri hastalığı geçiren Ankara halkından en fazla Sh. flexneri 2b tecrit edilmiştir. Bunun Sh. sonnei takip etmektedir.

Amerikalı aile ve şahıslar arasından yapılan kültürlerden ise en fazla Sh. sonnei tecrit edilmiştir. Hijyen şartları daha iyi olan bu toplulukta Sh. sonnei enfeksiyonlarının çokluğu dikkati çekmiştir. Acaba bu husus neden böyle olmaktadır. Herhalde üzerinde durulması ve tetkik edilmesi lâzım gelen bir noktadır. Fakat burada şunu da belirtmek lâzımdır ki Sh. sonnei enfeksiyonları bütün memleketlerde gittikçe artmaktadır.

1959 --- 1960 seneleri arasında ve daha evvelki senelerde Ankara'da tesbit edilen shigellalar ile yaş, cins ve mevsimler ile tesadüf edilen shi-

gella nisbetleri ve memleketimizdeki umumî durumu yazarlardan biri tarafından ayrıca bildirilecektir.

Çalışmamızın başlangıcını teşkil eden yukarıdaki durumu dahi bize göstermiştir ki; bilhassa yaz aylarında, hususiyile Haziranda başlayıp Temmuzda en yüksek seviyeye çıkan, Ağustos ayından itibaren gittikçe azalan ve Ankara'da adeta salgın diyebileceğimiz basilli dizanteri enfeksiyonları mevcuttur.

Yaptığımız tetkikler sırasında tesbit ettiğimiz 49 Sh. sonnei suşunun bir kısmı anti-R, diğer bir kısmı ise anti-S Sh. sonnei serumu ile lam aglütinasyonu vermiştir. Esasen lam aglütinasyonu ile ilk izolmanı anti-SR veya anti-I-II Sh. sonnei serumu ile yapılmıştır.

Shigella enfeksiyonlarında tıpkı salmonella enfeksiyonlarında da olduğu gibi iki cins bakteri ile hastalığın meydana gelebileceğine biz de çalışmalarımız esnasında tesadüf etmiş bulunuyoruz. Zira iki küçük çocuktan yapılan dışkı kültürü tetkiklerinde birisinde Sh. sonnei ve Sh. flexneri 2b, diğerinde ise Sh. flexneri 2b ve Sh. boydii tip 2 bakterilerinin müştereken buldukları tesbit edilmiştir. Yani bu çocuklarda 2 cins dizanteri basilli beraber bulunmakta idi. Daha evvelki senelerde yapılan bir tetkik sırasında ise, yazarlardan biri ve arkadaşı gastro-antiritii hasta bir çocuğun dışkılarından S. muenchen ve Sh. sonnei'yi beraber tesbit etmiştir (1).

Bu neticeler bize shigella veya salmonella enfeksiyonlarında yapılacak kültürlerde daima bir kaç şüpheli koloninin birden tetkik edilmesinin lüzumunu bir daha göstermiştir.

Tesbit ettiğimiz 9 adet Sh. flexneri tip 6'nın yapılan biyoimik varyeteleri tetkikinde bu 9 suşun Boyd 88 olduğu tesbit edilmiştir. Zira bu suşlar glikoz, mannit'e 24 saatte, dulsitol'a 3 günde tesir ederek yalnız asit meydana getirmiştir.

Netice olarak; 1959—1960 seneleri yaz aylarında yaptığımız bir araştırma sırasında yalnız Ankara şehrinde basilli dizanteri enfeksiyonlarının hiç de küçümsenmeyecek durumda oldukları meydana çıkmıştır.

Biz elbirliği ile yapılacak bu yönden çalışmalarda çok daha enteresant neticelerin çıkacağını ve aynı zamanda yalnız Ankara şehrinde dahi basilli dizanteri enfeksiyonlarının çocuk ve kâhillerin sıhhatini tehdit eden ciddi bir problem olarak karşımıza çıkacağından hiç şüphe etmemekteyiz.

Hijyen şartları, kanalizasyonlar düzelmedikçe, bu mesele üzerinde esaslı epidemiyolojik tetkikler yapılmadıkça herhangi yaz aylarında yal-

Amz Ankara'da dahi basilli dizanteri enfeksiyonları ile mücadele kolay olmayacaktır. Burada şunu da işaret etmek yerinde olur ki; bütün bu suşları laboratuvarımıza bizzat müracaat eden hastalardan tecrit edilmiştir. Bu durumda bol miktardaki shigella suşunun izolasyonu bize bu enfeksiyonların Ankara'da ne kadar fazla nisbette olduklarını gösterir. Bu arada daha laboratuvarlarımızda tiplendirilmemiş shigella suşlarının bulunduğunu söylersek herhalde fikrinizde mübalâğa etmiş olmayız.

HÜLASE

1959 — 1960 seneleri yaz aylarında Ankara'da 0 — 14 yaş arasındaki çocuklardan ve kâhillerden tesbit edilen 135 adet shigella suşunun tip ait tip ve bir kısmının biotipleri aşağıda bildirildiği şekilde bulunmuştur :

Bu suşlardan 70 adedi Ankara'daki basilli dizanterili hastalardan, 65 ise Amerikalı aile ve şahıslardan tecrit edilmiştir.

Ankara'da oturmakta olan hastalardan 3 adet Sh. shiga, 1 Sh. schmitzii, 3 Sh. flexneri, 1a, 4 Sh. flexneri 2a, 33 Sh. flexneri 2b, 5 Sh. flexneri tip 3, 4 Sh. flexneri 4a, 3 Sh. flexneri tip 6, 1 Sh. flexneri Y varyant, 2 Sh. boydii tip 2, 11 Sh. sonnei tecrit edilmiştir.

Amerikalı aile ve şahıslardan ise 2 adet Sh. shiga, 3 Sh. schmitzii, 1 Sh. flexneri 2a, 4 Sh. flexneri 2b, 1 Sh. flexneri tip 3, 3 Sh. flexneri 4a, 6 Sh. flexneri tip 6, 2 Sh. boydii tip 1, 3 Sh. boydii tip 3, 2 Sh. boydii tip 4 ve 38 Sh. sonnei izole edilmiştir.

Netice olarak; tecrit edilen 135 adet shigella suşunun % 6,6'sı A grubundan, % 50,3'ü B, % 6,6'sı C ve % 36,2'si D grubundan olarak tesbit edilmiştir.

Basilli dizanteri hastalığı geçiren Ankara halkından en fazla Sh. flexneri 2b tecrit edilmiştir. Bunu Sh. sonnei takip etmektedir.

Amerikalı aile ve şahıslar arasından yapılan kültürlerden ise en fazla Sh. sonnei tecrit edilmiştir.

Bu çalışma esnasında iki küçük çocuktan birinde Sh. flexneri 2b ve Sh. sonnei, diğesinde Sh. flexneri 2b ve Sh. boydii tip 2 karışık olarak yani iki cins dizanteri basilli ile enfeksiyona tesadüf edilmiştir.

Tecrit edilen 9 adet Sh. flexneri tip 6 nın yapılan tetkiklerinde bunların Boyd 88 biotip olduğu müşahede edilmiştir.

LİTERATÜR

- 1 — Aksoyca, N., Gülmezoğlu, E. (Neşredilmemiş çalışma)
- 2 — Akman, M. (A. Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Bilimsel ve Sosyal Araştırma Enstitüsü Mikrobiyoloji laboratuvarı arşivinden)
- 3 — Alkış, N. (Şahsi konuşma)
- 4 — Özek, Ö., Çetin, E. T. İst. Üni. Tıp Fakültesi Mec., 1958, 21, 483-489
- 5 — Payzın, S. Türk Hıfzıssıhha ve Tec. Biol. Der., 1944, 4, 1 - 12
- 6 — Simmons, J.S., Whayne, T.F., Anderson, C.W., Horack, H.M. Global epidemiology a geography of disease and sanitation., 1954, pp: 220

**SHIGELLA TYPES ISOLATED IN ANKARA DURING THE
SUMMER MONTHS OF 1959 AND 1960 (*)**

(A Summary of the Turkish Text Presented)

M. Akman, M.D., M.P.H. (**)

N. Aksoykan, M.D. (***)

E. Berkman, M.D. (****)

A total of 135 strains were isolated. Out of these, 70 were isolated from the Gastroenteritis cases among the people of Turkish origin and 65 from persons of American origin.

The numbers of different types are shown in the following table:

| GROUP | Type and Sub - Type | THE NUMBER OF STRAINS ISOLATED | | | |
|-----------------|---------------------|--------------------------------|-------|----------------------|-------|
| | | From Turkish People | Total | From American Colony | Total |
| Sh. dysenteriae | S. shigae | 3 | | 2 | |
| | S. schmitzii | 1 | 4 | 3 | 5 |
| Sh. flexneri | 1a | 3 | | — | |
| | 2a | 4 | | 1 | |
| | 2b | 33 | | 4 | |
| | 3 | 5 | 53 | 1 | 13 |
| | 4a | 4 | | 3 | |
| | 6 | 3 | | 6 | |
| | Var. - Y | 1 | | — | |
| Sh. boydii | 1 | — | | 2 | |
| | 2 | 2 | | — | |
| | 3 | — | 2 | 3 | 7 |
| | 4 | — | | 2 | |
| Sh. sonnei | | 11 | 11 | 38 | 38 |
| TOTAL | | 70 | | 65 | |

(*) Presented before the 9th. National Microbiology Congress held in Istanbul. (September, 1960)

(**) Microbiologist, Ankara University Faculty of Medicine, Research Institute of Child Health, Hacettepe Children's Hospital/Ankara.

(***) Assistant Professor, Ankara University Faculty of Medicine, Microbiology Department/Ankara.

(****) Microbiologist, U.S.A.F. Hospital/Ankara.

In summary, 6.6 % of the 135 strains isolated were from group (A), 50.3 % from group (B), 6.6 % from group (C) and 36.2 % from group (D). 2b of the group B occupies the first place among the strains isolated from Turkish people in Ankara, followed by *Sh. sonnei*. Among the American colony, *Sh. sonnei* plays the most important role, in the ethiology of Shigellosis.

During this survey, *Sh. flexneri* Type 2b and *Sh. sonnei* were isolated together from a child, and *Sh. flexneri* 2b and *Sh. boydii* Type 2 from another patient.

Tests showed that, 9 *Sh. flexneri* Type 6 isolated from Turkish and American people belong to the Biotype of Boyd 88.

S. TYPHI MURIUM VAR. COPENHAGUE İLE MEYDANA GELEN BİR GIDA ZEHİRLENMESİ OLAYI

Dr. A. Yazıcıoğlu (*)

Doç. Dr. N. Aksoyca (**)

Dr. I. Tuna (***)

Bu gün yer yüzünde çeşitli sebeplerden olan ve bilhassa salmonella bakterileri ile meydana gelen gıda zehirlenmeleri halk sağlığını ilgilendiren ve mücadelesi güç olan mühim meselelerden birisidir. Şimdiye kadar tesbit edilmiş olan yüzlerce salmonella tipi arasından birçokları gıda tesemmümü vak'alarından tecrit edilmiştir (3, 4). Fakat bunlar arasında bütün dünyada S. typhi murium, S. enteritidis ve S. dublin ile hasıl olan gıda zehirlenmeleri daima en ön sırayı ısgal etmişlerdir. Bu üç salmonella cinsi arasında gıda zehirlenmeleri kayıtları muntazam ve bu işlemlerle uğraşan laboratuvarları bulunan memleketlerde salmonella tesemmümlerinde en fazla S. typhi murium'un etmen olduğu tesbit edilmiştir. Keza nadir de olsa mezkûr bakterinin diğer bir varyetesi olan S. typhi murium var. binns tarafından da gıda zehirlenmelerinin husule geldiği bildirilmiştir (3). Bizim memleketimizde şimdiye kadar S. typhi murium ve S. enteritidis ile meydana gelen gıda zehirlenmeleri bildirilmiş (2) ve son olarak da 1955 senesinde yazarlardan biri tarafından tesbit edilen ve 500 kişinin hastalandığı büyük bir gıda zehirlenmesi olayından da S. reading izole edilmiştir (1). Bu makalede Kastamonu ilinin Bozkurt ilçesinde S. typhi murium var. copenhagen'in sebep olduğu bir gıda tesemmümü vak'asından bahsedilecektir.

(*) Ankara Numune Hastahanesi Bakteriyoloji laboratuvarı şefi, Ankara.

(**) Millî Salmonella Merk-zi (Refik Saydan Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü ve A. Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Enstitüsü) Ankara.

(***) Refik Saydan Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü Bakteriyoloji laboratuvarı Mütehasısı, Ankara.

Bu makale Ankara'da hastahanelerarası 1 ci toplantısında tebliğ edilmiştir (5/11/1960).

Materyel ve Metotlar

Üç çocuğun vefat ettiği 22 kişilik bu gıda zehirlenmesi olayında Avuz tabir edilen yeni doğum yapmış bir ineğin kolostrum'u içerisinde başka bir ineğin sütünden bir miktar ilâve edilen gıda maddesinden direkt olarak SS ve Mc Conkey vasatlarına ekim yapılmıştır. Bilâhare şüpheli kolonilerden Hajna - Roland vasatına pasaj yapılmış, salmonella bakterilerini vafsim gösterenlerden anti - O serumları ile grup ve daha sonra özel anti - H serumları ile tip tayinine gidilmiştir.

Elde ettiğimiz sonuçlar

1960 senesinin Haziran ayında Kastamonu ilinin Bozkurt ilçesinde dört aileden birinde yeni doğum yapmış bir ineğin sütü «kolostrum'u» bir kap içine sağılmış ve diğer bir ineğin sütünden bir miktar karıştırılarak kabın üzeri bez ile örtülmüş. Bu gıda maddesi bir gün oda derecesinde bırakılmıştır. Ertesi gün sabah ve akşam aynı hayvanın kolostrum'u tekrar bir miktar başka bir ineğin sütü ile aynı kap içine alınmış 1,2 dakika kadar ateşte tutulmuş ve tahassür olmaya başlayınca ateşten indirilmiştir. Bilâhare bu gıda maddesi diğer 3 aileye gönderilmiştir. 22 kişilik bu 4 aileden biri avuz tabir edilen bu gıdayı hemen o gece diğerleri ise ertesi gün yemişlerdir.

Netice olarak, vasati 24 saatlik bir kuluçka süresinden sonra gıdayı yiyen şahıslarda: bulantı, kusma, ishal, karın ağrıları, ateş, bitkinlik, şuur bozukluğu, herpes belirtileri teessüs etmiştir. Burada hemen işaret edelim ki bilhassa tesemmümü hafif geçirenlerde bu klinik belirtilerin tamamı görülmemiştir. 22 kişilik gıda zehirlenmesi olayında hepsi çocuk olan 3 hasta vefat etmiş ve diğer 19 kişi tamamiyle şifaya kavuşmuşlardır. Vefat eden çocuklardan birisine Kastamonu Devlet Hastahanesinde yapılan otopside : makroskopik olarak, ince bağırsakta yer yer konjestiyon, bu kısımlara ait mezanter lenf bezleri kısmen büyümüş, ileri derecede had bir miyokardit ve buna bağlı konjestif kalb yetmezliği tesbit edilmiştir.

Başka memleketlerde dahi oldukça nadir görülen ve antijenik yapısı (1, 4, 12: i:1, 2) olan S. typhi murium var. copenhagen ve böyle bir olgudan izolasyonu memleketimizde ilk defa olarak tesbit edilmektedir. Maalesef hastaların dışkı, kusmuk, ve ölen çocuğun otopsi materyelinden kültür ve toksin araştırmaları yapılamamıştır. Keza kolostrum'dan ve bunun içerisine karıştırılan sütlerden ve bu gıda maddesini hazırlayan şahıs veya şahıslardan, kullandıkları kaplardan ve bu kapların yi-

kandığı sulardan herhangi bir tetkik yapılamamıştır. Dolayısıyla mezkûr gıda zehirlenmesinde amil olan *S. typhi murium var. copenhagen*'in menşei tesbit edilememiştir. Fakat avuz tabir edilen gıda maddesinin tesanümünde amil olduğu tesbit edilmiştir.

H ü l a s a

1960 senesi Haziran ayında Kastamonu ilinin Bozkurt İlçesinde 1 ailede mevcut 22 kişide bir gıda zehirlenmesi olayı tesbit edilmiştir. Bu dört aileden birinde hazırlanan ve avuz tabir edilen yeni doğum yapmış bir ineğin sütü «kolostrum'u» diğer bir ineğin sütü ile karıştırılmış ve bir gün oda derecesinde bırakılmıştır. Ertesi gün sabah ve akşam aynı kap içine yine aynı ineğin kolostrumu ve başka bir ineğin sütü karıştırılarak 1, 2 dakika ateşte tahassür ettirilmiştir. Daha sonra gıda maddesi diğer 3 aileye gönderilmiştir. Vasatı olarak 24 saatlik bir enkübasyondan sonra hastalarda: bulantı, kusma, ishal, karın ağrıları, ateş, bitkiçilik, şuur bulanıklığı, herpes belirtileri teessüs etmiştir. Hafif derecede hastalananlarda bu bulguların hepsi tesbit edilmemiştir.

Bahsi geçen zehirlenme olayında 3 çocuk vefat etmiş ve diğer 19 şahsın sıhhi durumu şifa ile neticelenmiştir.

Menşei tesbit edilememiş olan bu olayda *S. typhi murium var. copenhagen* sadece hastalananlar tarafından yeniden avuz'dan tecrit edilmiştir.

S. typhi murium var. copenhagen ve böyle bir olaydan mezkûr suşun tecridi memleketimizde ilk defa görülmektedir.

T e ş e k k ü r

Tecrit ettiğimiz *S. typhi murium var. copenhagen* suşunun tiplendirilmesinde bize yardım eden Dr. L. Le MINOR'a (Institut Pasteur, Paris) teşekkürlerimizi sunarız.

L İ T E R A T Ü R

- 1 — Aksoycan, N. Ankara'da *S. reading* ile 500 den fazla şahsın hastalandığı büyük bir gıda zehirlenmesi vak'ası. Türk. İj. Tec. Biol. Der., 1959, Vol: 18, No: 2-3, pp: 271-274
- 2 — Berkmen, L. Besin Kontrolü (Özel olarak gıdalı zehirlenmeler) Bakımından Hayvanlarda Görülen Salmonellozlar ve Sağlık Koruma tedbirleri., 1947 : 8-9
- 3 — Hauduroy, P., Ehringer, G., Gullot, G., Magrou, Prévot, A.R., Rosset., Urbain, Dictionnaire des Bactéries Pathogenes., 1953 : 493-539
- 4 — Wilson, G.S., Miles, A.A. Principles of Bacteriology and Immunity., 1948, II : 1597

**A FOOD POISONING CASE CAUSED
BY *S. TYPHI MURIUM* var. COPENHAGEN (*)**

A. Yazınoğlu, M.D. ()**

N. Aksoycan, M.D. (*)**

I. Tuna, M.D. (**)**

There occurred an outbreak of food poisoning among 22 people from four different families in Kastamonu (a city on the northern part of Turkey) in 1960. The colostrum of a cow which belonged to one of the families, was mixed with another cow's milk. This mixture was coagulated first by heating and then was left overnight on room temperature. This food was then sent to the other families as a present.

After an average incubation time of 24 hours, all developed fever, vomiting, diarrhea, and all classical signs of food poisonings. Only in mild cases these signs were also relatively mild.

During this outbreak 3 children were died and the remainders were completely healed. The infection could be traced only to the colostrum but the origin of the strain remains doubtful. The bacilli were isolated from the colostrum.

This is the first report in this country proving the role of *S. typhi murium* var. *copenhagen* in the ethiology of a food poisoning.

A c k n o w l e d g m e n t

The authors are deeply grateful to Dr. L. Le Minor, from Pasteur Institute, Paris, who was in great help in typing the strain isolated.

(*) Presented before the first Inter-Hospital meeting in Ankara (October, 1960).

(**) Chief of the Microbiology Laboratory, Nümune Hospital, Ankara.

(***) Assistant Professor, Refik Saydam Central Institute of Hygiene and, Ankara University Faculty of Medicine, Department of Microbiology, Ankara.

(****) Microbiologist, Refik Saydam Central Institute of Hygiene, Ankara.

S. TYPHI VE S. PARATYPHI C BAKTERİLERİNİN SEBEBİYET VERDİĞİ İKİ APSE KOMPLİKASYONU

Doç. Dr. N. Aksoycan (*)

Dr. M. Özsan (**)

Salmonella bakterilerinin insan uzviyesinde bir çok organlarda yerleşerek buralarda çeşitli komplikasyonlar yaptığı bilinmektedir (1, 3, 4, 5, 7, 9). Keza Kauffmann - White cetvelinde D grubunda bulunan S. typhi ile de buna benzer bir çok komplikasyonlar meydana gelmektedir (2, 6, 8). S. typhi'nin orşit, mastit, troidit, arteriel, trombozis, endokarditis ve dalak apsesi gibi komplikasyonları oldukça nadirdir.

Bu makalede S. typhi ile meydana gelen bir dalak apsesi ile sağ uyluk adaleleri arasında teşekkül eden ve dış tarafa fistülize olup S. paratyphi C nin sebep olduğu bir apse olayından bahsedilecektir.

Materyel ve Metotlar

Enstitümüz poliklinik laboratuvarına fakültemiz kliniklerinden birinden gönderilen periton mayiinden aerop ve anaerop kültür yapılması istenmiştir. İstenilen kültürler yapılmış ve materyelin bir kısmı da Endo vasatına ekilmiştir. Ertesi gün Endo vasatı tetkik edildiğinde saf kültür halinde laktoz negatif koloniler görülmüş ve bunlar boyandığında Gram menfi hareketli basiller olduğu anlaşılmıştır. Diğer vasatlarda da aynı evsafa bakteriler üremiştir.

Endo vasatından 2 koloni seçilmiş ve bunlardan yapılan biyotik ve keza 9, 12., Vi. d serumları ile yapılan serolojik incelemeler mezkur bakterilerin S. typhi olduğunu göstermiştir.

Bu arada aynı hastanın bir gün fasıla ile yollanan iki idrar numunesinden de yine S. typhi üretilmiştir.

(*) A. Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Enstitüsü-Ankara.

Periton mayiinden ve idrar numunelerinden *S. typhi* üretilen hastanın aynı şahıs olması dikkatimizi çekmiş ve hastaya yattığı klinikte kan kültürü yapılmak için göndildiğinde, genç bir erkek olan hastanın agoni halinde olduğu görüldüğünden bu işten vazgeçilmiştir.

İkinci hastada ise uzun zamandan beri mevcut olan ve ara sıra ateş yükselmeleri gösteren bir hastanın uyluk adaleleri arasında teşekkül eden kanlı cerahatli apsesinden yine aynı teknik kullanılmak suretiyle Endo vasatında adeta saf kültür halinde Gram ve laktoz menfi hareketli bakteriler tecrit edilmiştir. Buradan ayrılan 2 ayrı koloninin biosimik olarak ve 6, 7., Vi., c., 1,5 serumları ile de lam aglütinasyonu vermesiyle serolojik olarak da *S. paratyphi C* suşu olduğu anlaşılmıştır.

Elde edilen neticeler

Burada periton mayii ve idrarından arka arkaya iki defa *S. typhi* suşu üretilen genç hasta maalesef yapılan bütün tedavilere rağmen vefat etmiştir. Bu hastaya yapılan otopside; periton boşluğunda kanlı cerahatli bir mayi tesbit edilmiştir. Bu mayiın dalakta lokalize küçük boy bir portakal cesametindeki bir apsedan mezkûr boşluğa sızdığı görülmüştür. Esasen dalaktaki bu apsenin bulunduğu nahiyeye elle hafif temas sonunda apse cidarı hemen yırtılmıştır.

İkinci vak'a ise; uzun zamandan beri sağ uyluğundaki şişlik ve zaman zaman ateş yükselmesi belirtileri gösteren bir hastadır. Bazan bu nahiyeden 1 litre kadar kanlı cerahatli mayi alınmakta olup apse sağ uyluğun dış tarafına fistülize idi. Artık yürüyemiyecek hale gelen bu hastadan alınan ve içinde nekroze olmuş adale lifleri bulunan kanlı cerahatli mayiden yapılan kültürde de *S. paratyphi C* üretilmiştir. Bilâhare bu hasta spesifik tedaviler ile tamamiyle şifaya kavuşmuştur.

H ü l a s a

Bu makalede salmonella bakterileri ile meydana gelen iki apse kopnikasyonu vak'ası bildirilmiştir.

Birinci vak'ada *S. typhi* suşu hastanın kanlı cerahatli periton mayiinden ve arka arkaya yapılan iki idrar kültüründen tecrit edilmiştir. Bu hasta yapılan bütün tedavilere rağmen vefat etmiştir. Otopsisinde dalakta küçük boydaki portakal cesametiinde bir apseye tesadüf edilmiş olup buradan periton boşluğuna cerahatli bir mayiın sızdığı görülmüştür. Esasen bu nahiyeye elle temasta apse zarı hemen yırtılmıştır.

İkinci vak'ada ise; sağ uyluk adaleleri arasında büyükçe bir apse tesbit edilmiş olup uyluğun dış tarafına fistülize idi. Apseden alınmış olan kanlı cerahatli mayiden yapılan kültürde ise *S. paratyphi C* üretilmiştir.

Bilâhare bu hasta spesifik tedaviler ile tamamiyle şifaya kavuşmuştur.

TWO SALMONELLA ABBESS BY *S. TYPHI* AND *S. PARATYPHI-C*

N. Aksoycan, M.D. (*)

M. Özsan, M.D. (**)

In the Turkish text presented, two cases of abcess as the complications of Salmonellosis, have been reported.

In the first case, *S. typhi* has been isolated from the bloody pus in the peritoneal cavity of the patient and also from urine cultures which were repeated twice. This patient died. In the autopsy, there was an abcess in size of a small orange, in the spleen. This abcess was drained to the peritoneal cavity.

In the second case, there was an abcess between the femoral muscles in the right leg. This also was drained to the skin. *S. paratyphi-C* isolated from the bloody pus obtained from this abcess. This patient was healed completely after specific treatment.

(*) Assistant Professor, Ankara University Faculty of Medicine, Department of Microbiology, Ankara.

(**) Microbiologist, Same department.

LITERATURE

- 1 — Aksoycan, N., Özsoylu, Ş., Gülmezoglu, E. Salmonella muenchen osteomyelitis in a white boy with sickle cell disease. Turkish Jour. Pediat., 1959, Vol: 1, No: 5-6, pp: 162-167
- 2 — Aksoycan, N. Tifo basilleri ile meydana gelen bir troidit vak'asi. Türk. İj. Tec. Biol. Der., 1955, Vol: 15, No: 2, pp: 217-220
- 3 — Conte, J., Bernier, J., Delivet, G. Pleurésie purulente à bacille de Gartner guérison par la chloromycetin per os. Bull. Mem. Soc. Med. Hôpt. Paris., 1953, T: 69, pp: 646-648
- 4 — Guerrier, H.P., Greenburgh, H. S. cholerae suis osteomyelitis. Brit. J. Surg., 1954, Vol: 41, pp: 457-462
- 5 — Kolle, W., Kraus, R., Uhlenluth, P. Handbuch der pathogenen mikroorganismen., 1931, Band III, 2, pp: 1219
- 6 — Nelson, H., Adlams, P. Typhoid and Paratyphoid Fevers: complications. Modern practice in infectious fevers., 1951, Vol: I, pp: 360
- 7 — Seligmann, E., Saphra, I., Wassermann, M. Salmonella infection in man. Analysis of 1009 cases bacteriologically identified by the New York Salmonella Center. Am. Jour. Hyg., 1943, Vol: 38, No:3, pp: 226-247
- 8 — Stuart, B.M., Pullen, R.L. Typhoid clinical analysis of three hundred and sixty cases. Archives of Internal Medicine., 1946, Vol: 78, pp: 629-661
- 9 — Wift, J. Subacute bacterial endocarditis due to S. typhimurium. Brit. Med. J., 1949, No: 4637, pp: 1155-1165

1955 - 1960 SENELERİ ARASINDA ANKARA'DA TESBIT EDİLEN VE TIPLENDİRİLEN SALMONELLA VE SHIGELLA CİNSLERİ

Doç. Dr. N. AKSOYCAN (*)

Bu makalede beş sene zarfında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Enstitüsü ile 1959 senesinde aynı enstitü ve Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsünde müştereken kurulan Milli Salmonella Merkezinde tiplendirilen salmonella ve shigella suşlarının cinsleri ve tecrit edildiği yerler hakkında topluca bilgi verilecektir.

Tablo : 1 in tetkikinden de anlaşılacağı üzere 1955 - 1960 seneleri arasında Ankara'da tesbit edilen ve Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Enstitüsü ile Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü salmonella laboratuvarında tiplendirilen salmonella suşlarının, değişik orijinden olmak üzere, 43'i S. paratyphi B, 2'ü paratyphi B var. Odense, 19'u S. reading, 16'sı S. typhi murium, 1'i S. typhi murium var. copenhagen (bu suş Kastamonu ilinde tesbit edilen bir gıda zehirlenmesi olayından tecrit edilmiştir), 3'ü S. paratyphi C, 1'i montevideo, 2'si S. meunchen, 208'i S. typhi, 2'si S. dublin'dir. Bu şekilde mezkûr seneler arasında 693 suş tetkik edilmiş ve tiplendirilmiştir.

İki numaralı tabloda ise 1959 - 1960 seneleri arasında Ankara'da Amerikalı aile ve şahıslar ile bu şehirde oturan ve basilli dizanteri enfeksiyonu geçiren şahıslardan 195 suş tecrit edilmiş ve tiplendirilmiştir. Bu suşların 7'si Sh. dysenteriae tip 1, 16'sı Sh. dysenteriae tip 2, 2'si Sh. dysenteriae tip 6, 3'ü Sh. flexneri tip 1a, 9'u flexneri tip 2a, 51'i Sh. flexneri tip 2b, 12'si Sh. flexneri tip 3, 8'i Sh. flexneri 4a, 19'u Sh. flexneri tip 6, 1'i Sh. flexneri Y varyant, 5'i Sh. boydii tip 1, 3'ü Sh. boydii tip 2, 3'ü Sh. boydii tip 3, 2'si Sh. boydii tip 4 ve 64'i Sh. sonnei'dir.

Ayrıca mezkûr laboratuvarlarda kanlı muhath ishali olan bir hastanın Alkalescens - Dispar (A - D) 01 suşu tecrit edilmiştir.

(*) Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Enstitüsü ve Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü, Ankara.

Ankara'da 1955 - 1960 seneleri arasında tecrit edilen ve tiplendirilen
Salmonella suşları ve bunların menşeleri

(The strains of salmonellae and the origin of the strains
isolated in Ankara during the years of 1955 - 1960

Tablo : 1

| Salmonella suşlarının grupları (Groups) | Dışkı ve kan kültürleri (Feces and blood culture) | Lağım karışım dereflerleri (sewage effluents) | Gıda zehirlenmesi (Food poisoning) | Gastro-enterit (gastro-enteritis) | Periton mayılları (Peritoneal fluids) | İdrar (Urine) | Apse (Abscess) | Osteomyelit (osteomyelitis) | Tiroid bez (Thyroid gland) | Batak absesi (Spleen abscess) | Karaciğer absesi (Liver abscess) | Tiplendirilen suş sayısı (Total Typed) |
|---|---|---|------------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------------|---------------|----------------|-----------------------------|----------------------------|-------------------------------|----------------------------------|--|
| tubu: aratyphi B | 58 | 377 | | 2 | | 1 | | | | | | 438 (%63,2) |
| aratyphi B | | 3 | | | | | | | | | | 3 (% 0,4) |
| Odense | | 14 | 1 | 4 | | | | | | | | 19 (% 2,7) |
| adag | 8 | 1 | | 7 | | | | | | | | 16 (% 2,3) |
| phimurium var. phagoc [?] | | | 1 | | | | | | | | | 1 (% 0,1) |
| tubu: aratyphi C | 2 | 1 | | | | | 1 | | | | | 3 (% 0,4) |
| ontevideo | | | | | | | | | | | | 1 (% 0,1) |
| tubu: uenchen | | | | 1 | | | | 1 | | | | 2 (% 0,2) |
| tubu: phi tbln | 144 1 | 57 1 | | | 2 | 2 | | | 1 | 1 | 1 | 208 (%30,91) |
| n | 213 | 434 | 2 | 14 | 2 | 3 | 1 | 1 | 1 | 1 | 1 | 693 |

[?] Bu suş Kastamonu Ninde görülen bir gıda zehirlenmesinden tecrit edilmiştir.

Ankara'da 1959 - 1960 seneleri arasında tesbit edilen ve tiplendirilen
Shigella cinsleri

(The strains of shigella which isolated and typed in Ankara, during
the years of 1959 - 1960)

Tablo : 2

| | Sh. dysenteriae Tipler (Types) | | Sh. flexneri Tip ve alt tipler (Types and sub - types) | | | | | | Sh. boydii Tipler (Types) | | Sh. sonnei | | | |
|---------------------------------------|--------------------------------------|---|--|----|----|----|----|----|---------------------------------|---|----------------|---|---|----|
| | 1 | 2 | 1a | 2a | 2b | 3 | 4a | 6 | Y. varyant | 1 | | 2 | 3 | 4 |
| (The number of strains isolated) : | 7 | 6 | 3 | 9 | 51 | 12 | 8 | 19 | 1 | 5 | 3 | 3 | 2 | 64 |
| Tesbit edilen suş adedi: | | | | | | | | | | | | | | |
| Yekûn (Total) | 15 (% 7.6) | | 103 (% 52.8) | | | | | | 13 (% 6.6) | | 64 (% 32.8) | | | |
| 195 | | | | | | | | | | | | | | |

**THE TYPES OF SALMONELLAE AND SHIGELLAE STRAINS
ISOLATED IN ANKARA BETWEEN THE YEARS OF 1955 - 1960**

N. AKSOYCAN, M.D. (*)

In the Turkish text presented the data obtained on the types of Salmonellae and Shigellae during a five years periode is given.

The total of 693 strains of Salmonellae were isolated during that time. (Table I). Out of these:

- 438 were found to be *S. Paratyphi - B*,
- 3 *S. paratyphi - B* var. *Odense*,
- 19 *S. reading*,
- 16 *S. typhi murium*,
- 1 *S. typhi murium* var. *copenhagen* (from a food poisoning outbreak in Kastamonu)
- 3 *S. paratyphi - C*,
- 1 *S. montevideo*,
- 2 *S. muenchen*,
- 208 *S. typhi*,
- 2 *S. dublin*.

The types of Shigellae isolated during the years of 1959 - 1960 are shown in the Table 2. As it will be seen from the table that out of 195 strains of Shigellae :

(*) Assistant Professor, Ankara University Faculty of Medicine, Department of Microbiology. And, Refik Saydam Central Institute of Hygiene, Ankara.

| | | | |
|----|-------------------|-----------------------|--------------|
| 7 | were proved to be | <i>S. dysenteriae</i> | Type 1, |
| 6 | » | » | Type 2, |
| 2 | » | » | Type 6, |
| 3 | » | <i>S. flexneri</i> , | Type 1a, |
| 9 | » | » | Type 2a, |
| 51 | » | » | Type 2b, |
| 12 | » | » | Type 3, |
| 8 | » | » | Type 4a, |
| 19 | » | » | Type 6, |
| 1 | » | » | Variant - Y, |
| 5 | » | <i>S. boydii</i> | Type 1, |
| 3 | » | » | Type 2, |
| 3 | » | » | Type 3, |
| 2 | » | » | Type 4, |
| 64 | » | <i>S. sonnei</i> . | |

In addition, a strain of *Alkalescens* - Dispar 01 was isolated from a patient with bloody stool.

**CHLORPROMAZİN, RESERPİN VE MEPROMAMAT'IN KAN
BASINCINA TESİRİ VE BAZI SEMPATİKOMİMETİKLERİN
PRESSOR TESİRİ İLGİSİ HAKKINDA TECRÜBİ ARAŞTIRMALAR**

Dr. Oğuz KAYAALP

Reserpin müstesna diğer trankilizan ilaçlar kardiovasküler sistem ilâcı olarak kullanılmamakla beraber bu grup ilaçların klinikte geniş ölçüde kullanılmaya başlanması ile bunların kardiovasküler sisteme ne gibi tesirleri olabileceği hususu bilhassa tecrübesi çekmiştir. Bu sebeple biz de trankilizan ilaçlardan üçünün, ezcümle chlorpromazin, reserpin ve mepromamat'ın sıçan, kedi ve köpekte kan basıncı üzerindeki tesirini tetkik ettik ve aynı zamanda bunların bazı sempatikomimetik aminlere karşı pressor cevap üzerinde değişiklik husule getirip getirmediğini araştırdık. Bunlara ilâveten aynı şeyleri metakortikoid hipertansiyonlu sıçanlarda yaptık.

Kedi ve köpek teminindeki güçlük ve diğer bazı imkânsızlıklar dolayısıyla bu hayvanlardaki çalışmalarımız salim bir netice çıkarmaya imkân verecek sayıda hayvan üzerinde yapılamamıştır. Diğer taraftan neticeler normale göre aşikâr bir fark gösterir ise, bunlar az sayıda tecrübeyle istinat etse dahi hakiki durumu nisbeten doğru şekilde aksettirebileceği kabul edilebilir.

Metod. — Sıçan da : Her iki cinsten, ağırlıkları 200 - 250 gr. arasında değişen, enstitümüz tecrübe hayvanı elevasyonundan alınmış beyaz sıçanları kullandık. Bunlara entrapéritoneal yol ile 1,6 gr/kg. dozunda urethan ile anestezi yapıldı. Trakeatomi yapılarak polietilen kanül tatabik edildi. Kan pıhtılaşmasına mâni olmak için jügüler venden 5 mg/kg. dozunda heparin verildi. Kan basıncı karotis arterine enjektör iğnesi ile girilerek, tarafımızdan küçük kalibreli camdan yapılmış bir manometre vasıtası ile isli kâğıda kaydedtirildi (resim 1). Homolateral vagus kesildi ve karotis sinus pensle ezildi ve pens yerinde bırakıldı. Hayvandan

kan kaybını önlemek için manometredeki tazyik karotis arterine girmeden önce 5 cm. Hg. seviyesine kadar yükseltilir. Femoral vene kanül tatbik edildi.

Kan basıncının istikrar bulması için 20 dakika beklendikten sonra maddelerin tatbikine geçildi. Maddeler femoral venden 0,20 - 0,25 cc serum physiologique içinde verildi.



Resim : 1 — Sığanda kan basıncının ısı kâğıda kaydedilmesi.

Sığanda hipertansiyon husule getirmek için airt cildi altına, taraftımızdan toz maddeden bastırılmış 40 mg. lık DOCA pelleti emplante ettik. Bunlara içme suyu olarak % 0,9 nisbetinde sodium klorür katılmış musluk suyu verildi. Bu duruma 3 - 4 ay devam edilerek bu müddetin sonunda tecrübelerin yapılmasına başlandı.

Kedide : Sokaktan geliş güzel yakalanmış 2000 - 3400 gr. ağırlığında her iki cinsten kedileri kullandık. Bunlar entra - peritoneal olarak 35 mg/kg. dozunda verilen pentobarbital ile anestezi yapıldı. Trakeotomi yapılarak cam kanül konuldu. Safen venine entavenöz ilaç tatbiki için kanül kondu. 5 mg/kg. dozunda heparin tatbik edildi. Kan basıncı carotis arterinden civalı manometre vasıtası ile ısı kâğıda kaydedtirildi. Homolateral vagus kesildi.

Köpekte : Sokaktan geliş güzel yakalanmış 8 - 16 kg. ağırlığında her iki cinsten köpekleri kullandık. Chlorpromazin ile yapılan tecrübelerde kullanılan köpeklerde 120 mg/kg. dozunda chloralose ile anestezi yapıldı. Bunlara daha önce cilt altından 1 mg/kg. dozunda morphine klorhidrat zerkedildi. Diğer tecrübelerimizde kullanılan köpeklerde 35 mg/kg. dozunda entavenöz olarak verilen pentobarbital ile anestezi yapıldı. Trakeaya kauçuk entübasyon tübü konuldu. Safen venine entave-

nöz ilâç tatbiki için kanül yerleştirildi. 5 mg/kg. heparin zerkedildi. **Kan** basıncını kaydettirmek için öbür bacağın femoral arterine kanül tatbik edildi. **Kan** basıncı sıvı manometre vasıtası ile ısı kâğıda kaydedildi. Tecrübelerimizde enjektabl solüsyon halindeki Largaetil (chlorpromazin) ve Serpasil (reserpin) preparatlarını kullandık.

Meprobamat'ı Equanil isimli tablet halindeki preparattan ekstraksiyon ile saf halde elde ettik, erime noktasını kontrol ettik.

Adrenalin ve ephedrin'in klorhidrat tuzlarını, Noradrenalin'in bitartarat tuzunu kullandık.

Kedi ve köpeklerde meprobamat ve reserpin hariç bütün maddeler 1 cc. serum physiologique içinde verildi. Reserpin'i 1 cc de 1 mg ihtiva eden serpasil enjektabl solüsyonu olarak verdiğimiz için verilen mayının hacmi hayvanın ağırlığına göre değişti. Meprobamat verilisinde ise suda az erimesi dolayısı ile kg. başına 2 cc. serum fizyolojik içinde verilmesi icabetti. Zerklerin mümkün olduğu kadar yavaş yapılmasına dikkat edildi.

TECRÜBELER

A. — Sığıçanda :

1. — Sempatikomimetik aminlerin kan basıncına tesiri :

Bu tesiri beş sıçanda tatbik ettik. Maddeler entravenöz olarak verildi.

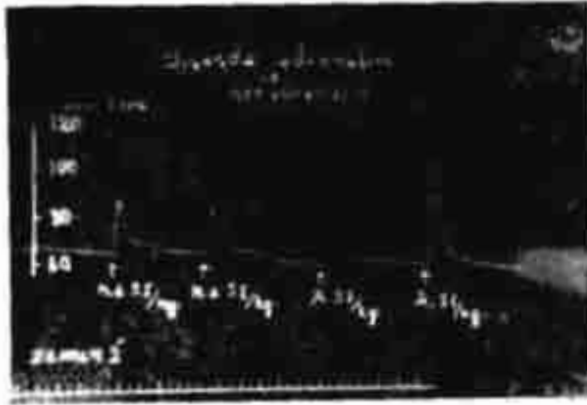
Adrenalin, 5 mg/kg. dozunda verildiğinde kan basıncında 42 - 50 mm. Hg. arasında değişen, ortalama olarak 45 mm. Hg. değerinde bir yükselme yaptı. Yükselmenin devam müddeti 1 - 3 dakika arasında değişti.

Aynı dozda verilen noradrenalin'in yaptığı yükselme ortalama olarak 27 mm. Hg. oldu ve 25 - 38 mm. Hg. arasında değişme gösterdi. Yükselmenin devam müddeti adrenalin'inkinden farklı olmadı. 0,5 mg/kg. dozunda verilen ephedrin :

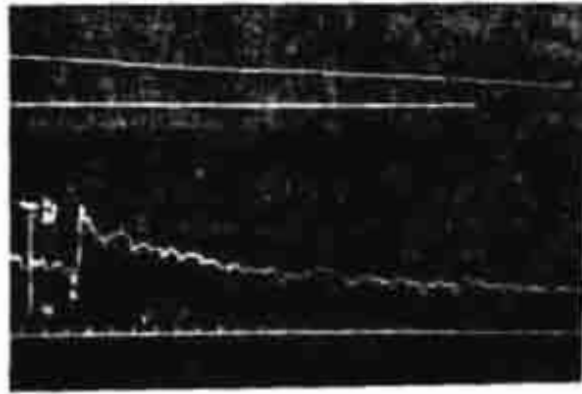
TABLO I

SEMPATİKOMETİK AMİNLERİN SİÇANDA KAN BASINCINA TESİRİ

| Adrenalin'e pressor cevap (mm Hg) | Noradrenalin'e pressor cevap (mm Hg) | Ephedrin'e pressor cevap (mm Hg) |
|-----------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| ortalama 45 | 27 | 22 |



A



B

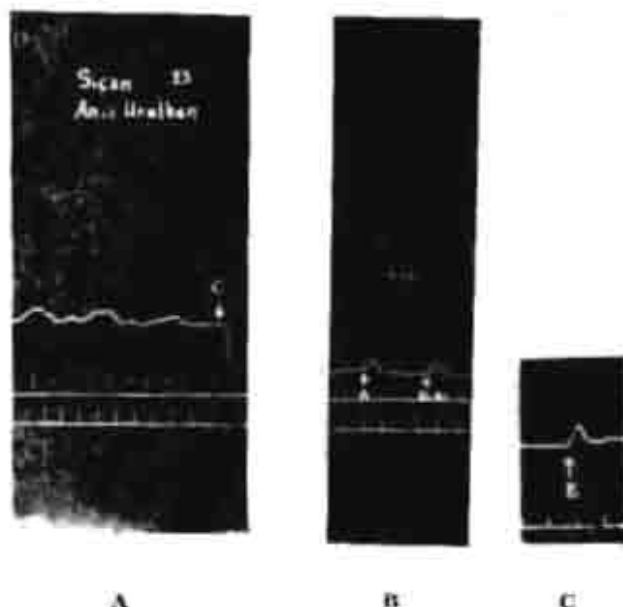
Resim : 2 — Sıcanda 5 mg/kg dozunda adrenalin ve noradrenalin (A) ve 0.5 mg/kg dozunda ephedrinin (B) kan basıncına tesiri.

18 - 28 mm Hg arasında değişen ortalama değeri 22 mm Hg olan bir kan basıncı yükselmesi yaptı. Bu yükselme 5 - 12 dakika devam etti.

2. — Chlorpromazin'in kan basıncına ve sempatikomimetik aminlere karşı pressor cevaba tesiri :

Tecrübe bes sıcakta yapıldı. Chlorpromazin entavenöz olarak 0.25 mg/kg dozunda zerkedildi. Bütün hayvanlarda üniform bir tesir gösterdi. Zerki müteakip kan basıncı derhal ve süratli olarak düştü. Kan basıncı bu düşük seviyede, hiçbir değişime göstermeksizin, devamlı ola-

rak kaldı. Kan basıncındaki düşme 18 - 30 mm Hg arasında değişti, ortalaması 23 mm Hg oldu. Bu düşük seviye şok seviyesi olarak mütela edilebilir. Neticeler tablo 2 de gösterilmiştir.



Resim : 5 — Chlorpromazin'in kan basıncına ve sempatikoinetik aminlere karşı pressor cevaba tesiri. A. 0,25 mg/kg chlorpromazin'in yaptığı düşme, B. chlorpromazin'den sonra adrenalin ve noradrenalin'e karşı pressor cevap, C. ephedrin'e karşı pressor cevap.

Chlorpromazin'den sonra, 5 mg/kg dozunda verilen adrenalin ve noradrenalin ile 0,5 mg/kg. dozunda verilen ephedrin'in husule getirdiği kan basıncı yükselmesi çok cüz'î oldu veya hiç yükselme olmadı.

TABLO 2

CHLORPROMAZIN'IN KAN BASINCINA VE SEMPATİKOMİMETİK AMİNLERE KARŞI PRESSOR CEVABA TESİRİ

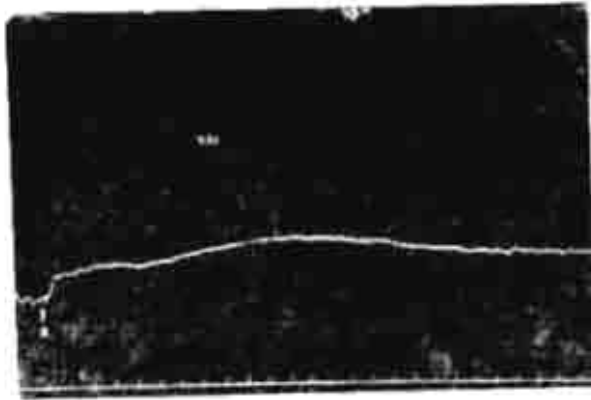
| Chlorpromazin'in yaptığı değişme (mm Hg) | Adrenalin'e pressor cevap (mm Hg) | ephedrin'e pressor cevap (mm Hg) | Ephedrin'e pressor cevap (mm Hg) |
|--|-----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| ortalama — 23 | 9 | 6 | 3 |
| Intakt hayvandaki neticeye göre değişme yüzdesi — % 35 (x) | — % 80 | — % 78 | — % 86 |

(x) Değişme yüzdesi kan basıncı ortalamasına nispetle hesaplanmıştır.

Ortalama olarak adrenalin 9 mm Hg, noradrenalin 6 mm Hg ve ephe-drin 5 mm Hg değerinde yükselme yaptı. Kan basıncı yükselmelerinin devam süreleri de normaldekine kıyasla kclmstr. Pressor cevapta enversiyon görülmedi.

3. — Reserpin'in kan basıncına ve sempatikomimetik aminlere karşı pressor cevaba tesiri.

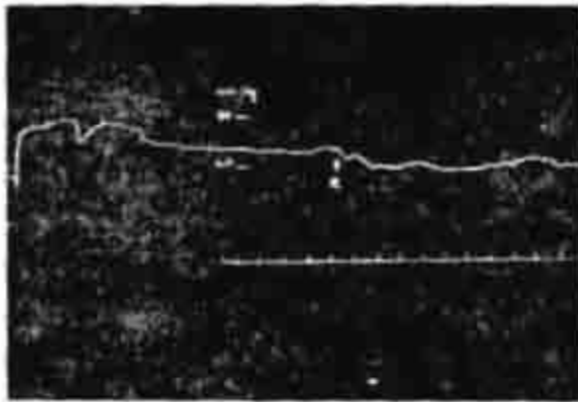
Tetkik sekiz sıçanda yapıldı. Entravenöz olarak 0,5 mg/kg dozunda verilen reserpin, kan basıncında chlorpromazin gibi üniform değil, çeşitli şekilli değişme husule getirdi. Bu değişiklik, ilaç verilmesini takip eden 30 dakika boyunca takip edildi. Sıçanlardan beşinde kan basıncı reserpin verilışinden sonra yavaş yavaş gelişen bir yükselme gösterdi. 10 - 15 dakikada yükselme azamı seviyesini buldu veya bu seviyede de-



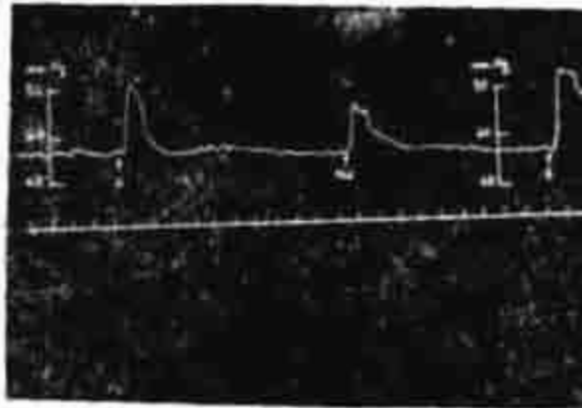
A



B



C



D

Besimeler: 4 — Reserpin'in sıçanla kan basıncına ve sempatikoinmetik analizlere karşı prosesor cevabı tesir. A — 0,3 mg/kg reserpin'den sonra kan basıncı yükselmesi (1. tipte tesir), B — 3. tipte tesir, C — 3. tipte tesir. D) — reserpin'den sonra adrenaletin, noradrenalin ve epinephrine karşı prosesor cevabı.

am etti veya yavaş gelifen küçük bir düşme gösterdi (1. tipte) (x). Kan basıncı yükselmesi 5 - 20 mm Hg arasında değisti, ortalaması 14 mm Hg dir. Sıçanlardan ikisinde reserpin verildiğini müteakip süratli bir kan basıncı düşüklüğü oldu. Bundan sonra kan basıncı birimde kontrol seviyesinde seyretti, diğerinde kontrol seviyesini 5 mm Hg kadar aşan bir yükselme göstererek seyretti (2. tipte). Bir sıçanda ise kan basıncı reserpin zerkinden sonra 10 mm Hg değerinde süratli düşme gösterdi ve u düşme devamlı oldu (tip 3).

TABLO 3

**SIÇANDA RESERPİN'İN KAN BASINCINA VE
SEMPATİKOMİMETİK AMİNLERE KARŞI PRESSOR CEVABA TESİRİ**

| Reserpin'in yaptığı değişme (mm Hg) | Adrenalin'e pressor cevap (mm Hg) | Noradrenalin'e pressor cevap (mm Hg) | Ephedrin'e pressor cevap (mm Hg) |
|--|---|--|--|
| Ortalama (metne bak) İntakt hay- vandaki neticelere göre değişme yüz- desi | 28 | 18 | 30 |
| | — % 38 | — % 34 | + % 36 |

Reserpin'le kan basıncı yükselmiş bir siçana entravenöz olarak 0.9 mg/kg papeverine verildi; bir değişme görülmedi. Aynı durumdaki bir diğere aynı yolla 0,25 mg/kg dozunda chlorpromazin verildi, kan basıncında süratli ve devamlı düşme oldu.

Reserpin'lenmiş siçanlardan beşinde reserpin zerkinden 30 dakika sonra entravenöz yol ile sempatikomimetik aminleri tatbik ettik. 5 mg/kg. dozunda verilen adrenalin ve noradrenalin, kan basıncında sırası ile 28 mm Hg ve 18 mm Hg olan yükselme husulc getirdiler. Bu duruma göre adrenalin'in yaptığı pressor tesir intakt hayvandakine göre % 38 noradrenalin'in yaptığı % 34 nisbetinde bir azalma göstermektedir. Yükselmenin devam müddeti 1 - 3 dakika arasında değişti, intakt hayvandakine göre farklı olmadı. 0.5 mg/kg dozunda verilen ephedrin 10 - 14 mm Hg arasında değişen bir kan basıncı yükselmesi yaptı. Ortalama değer 30 mm Hg dir. Yükselmenin devam müddeti 6 - 12 dakika arasında değişti. C halde reserpin'den sonra ephedrin'in kan basıncında yaptığı yükselme intakt hayvandakine göre şiddet itibariyle % 36 nisbetinde artma göstermiştir ve devam müddeti itibarı ile aşağı yukarı bir değişme olmamıştır.

4. — Meprobat'ın kan basıncına ve sempatikomimetik aminlere pressor cevaba tesiri :

Beş siçana entravenöz yol ile 3 mg/kg dozunda meprobat verildi ve hiç birinde kan basıncında herhangi bir değişme görülmedi. Meprobat'tan sonra verilen adrenalin ve noradrenalin kan basıncında sı-

(x) Tiplendirme cetvel tanziminde kolaylık ve resimlerle metni arasına bağlantı kurmak gibi pratik bir gaye ile yapılmıştır.

rası ile 31 - 36 mm Hg ve 19 - 24 mm Hg arasında değişen yükselme yaptılar. Ortalama yükselme değeri adrenalın için 33, noradrenalin için 22 mm Hg dir.

TABLO 4

SIÇANDA MEPROBAMATIN KAN BASINCINA VE SEMPATİKOMİMETİK AMİNLERE KARŞI PRESSOR CEVABA TESİRİ

| | Meprobamat'ın kan basıncında yaptığı değişme (mm Hg) | Adrenalin'e pressor cevap (mm Hg) | Noradrenalin'e pressor cevap (mm Hg) | Ephedrin'e pressor cevap (mm Hg) |
|--|---|---|--|--|
| Ortalama | 0 | 3 | 2 | 22 |
| İntakt hayvan- daki neticelere göre değişme yüzdesi | — | — % 27 | — % 19 | 0 |

0,5 mg/kg dozunda entavenöz yol ile ephedrin verildi, 18 - 33 mm Hg arasında değişen kan basıncı yükselmesi yaptı ortalaması 22 mm Hg dir. Bu duruma göre adrenalın ve noradrenalin'in yaptığı pressor tesirde intakt hayvandakine göre sırası ile % 27 ve % 19 nisbetinde bir azalma olmuştur. Ephedrin'in yaptığı kan basıncı yükselmesi ise gerek şiddet ve gerekse devamı bakımından intakt hayvandaki duruma göre fark göstermemiştir.

5. — Metakortikoid hipertansif sıçanlarda chlorpromazin'in kan basıncına ve sempatikomimetik aminlere karşı pressor cevaba tesiri :

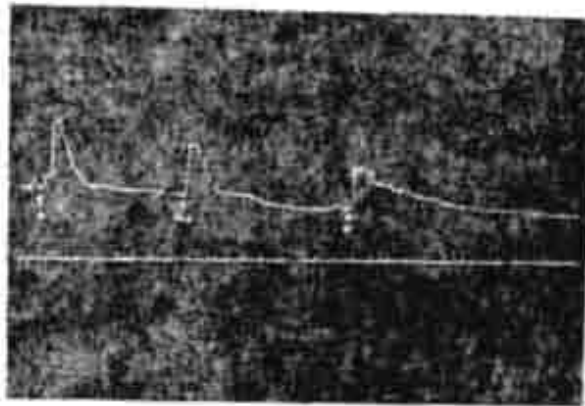
DOCA pelleti emplante edilerek hipertansif yapılmış altı sıçanda chlorpromazin'in kan basıncına tesirini tetkik ettik. Metakortikoid sıçanlarımızda başlangıç kan basıncı seviyesi 65 - 80 mm Hg arasında değişti; ortalama olarak 75 mm Hg idi. Buna göre intakt sıçanlardaki seviyeye göre aşikâr bir yükselme olmadı (x). Adrenalin ve noradrenalin kan basıncında İntakt hayvanlarınkinden daha büyük yükselme yaptılar. Burada ephedrin kullanılmadı. Kardiovasküler sistemin bu ajanlara karşı reaktivitesinde aşikâr bir artma oldu (xx). Neticeler Tablo 5 de gös-

(x) Bunun sebebi hakkında münakaşa bölümünde izahat verimmiştir.

(xx) Tecrübelerden ikisini DOCA emplantasyonundan sonra gelen 3 üncü ayda ve geri kalanlarını Diyarbakır'a yaptığımız bir tetkik seyahati dolayısı ile 4 üncü ayda yaptık. 3 ncü ayda tecrübeye sokulan sıçanlardaki reaktivite artması 4 ncü ayda sokululara göre daha büyüktü.



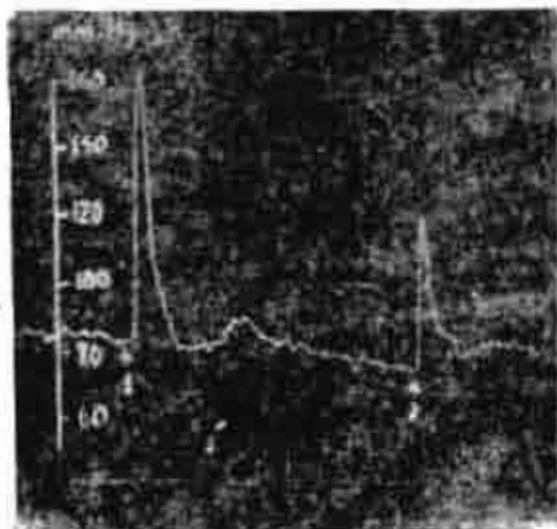
A



B

Resim : 5 — Heparösalat'ın kan basıncına (A) ve sempatikoinjektif aminlere karşıpressor cevaba tesiri.

terilmiştir. Altı Şişanda yapılan yedi tecrübeye 5 mg/kg adrenalin'in yaptığı kan basıncı yükselmeleri 38 - 137 mm Hg arasında değişti, ortalaması 81 mm Hg dir. Aynı Şişadaki noradrenalin'in yaptığı yükselmeler 26 - 64 mm Hg arasında değişti, ortalaması 47 mm Hg dir. Bu hayvanlardan dördünde entravendöz yolla 0,25 mg/kg dozunda chlorpromazin verildi. Kan basıncı derhal, süratli ve devamlı olarak düştü. Düşme değeri 10 - 26 mm Hg arasında idi. Ortalama 19 mm dir.



A



B



C

Resim : 9 — Metakortikoid hipertansif sırasında : A — 5 mg/kg adrenalin (1) ve noradrenalin'e (2) karşı pressor cevap, B—0—0,25 mg/kg chlorpromazin'in kas basıncında yaptığı düşme. C — chlorpromazin'den sonra aynı dozda adrenalin (3) ve noradrenalin'e (5) karşı pressor cevap.

**ADRENALİN VE NORADRENALİN'İN İNTAKT VE
METAKORTİKÖİD HİPERTANSİF SİÇANLARDAKİ
VAZOPRESSOR TESİRİNİN MUKAYESESİ**

| | Adrenalin'e pressor cevap (mm Hg) | Noradrenalin'e pressor cevap (mm Hg) |
|---|---|--|
| Metakortikoid hipertansif hayvan- da, intakt hayvandakine göre artma | % 80 | % 74 |

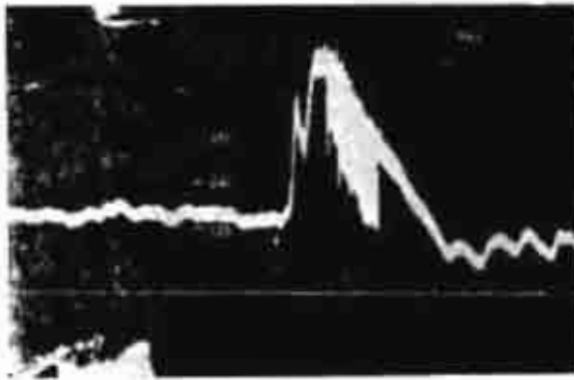
Chlorpromazin verildikten sonra üç siçanda 5 mcg/kg dozunda adrenalin ve noradrenalin zerkedildi. Adrenalin kan basıncında 12 - 40 mm Hg (ortalama 23 mm Hg) yükselme yaptı. Noradrenalin'in yaptığı yükselme 12 - 17 mm Hg (ortalama 15 mm Hg) oldu.

Bu değerler chlorpromazin vermeden önceki değerlere göre çok düşük fakat intakt siçanlarda chlorpromazin'den sonra tesbit edilenlere göre yüksektir.

B. Kediye

1. — İntakt hayvanda sempatikomimetik aminlerin kan basıncına tesiri : Pentobarbital ile anestezisi yapılmış dört kediye yapılmış bes tecrübede adrenalin, noradrenalin ve ephedrin'in kan basıncına olan vazopressor tesirini tetkik ettik. Adrenalin 5 mcg/kg dozunda entavenöz yol





A



B

Resim : 7 — Kedide 5 mg/kg adrenalin (A), noradrenalin (B) ve 0,5 mg/kg ephedrin'in (C) kan basıncına tesiri.

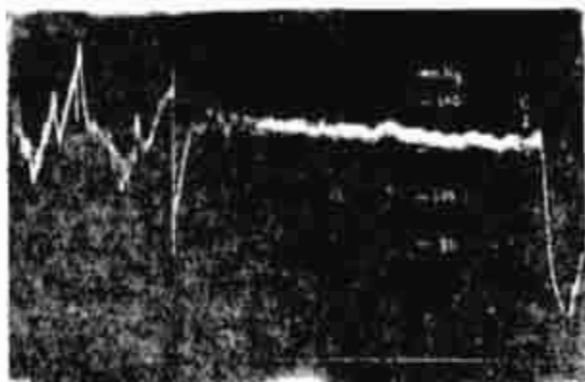
ile verildiğinde kan basıncının 51 - 80 mm Hg arasında değişen bir yükselme husule getirdi, ortalama yükselme 59 mm Hg dir. Aynı dozda aynı yol ile verilen noradrenalin 66 - 73 mm Hg arasında değişen yükselme yaptı, ortalama değer 64 mm dir. Adrenalin ve noradrenalin'in kan basıncında yaptığı yükselmenin devam müddeti 3 - 6 dakika arasında değişti. Ephedrin 0,5 mg/kg dozunda entravenez yol ile verildiğinde kan basıncında adrenalin ve noradrenalin'e göre daha yavaş seyreden bir yükselme yaptı. Kan basıncı trascezi 2 - 3 dak'ada kaybolan bir zirve yaptıktan sonra yavaş yavaş alçalan bir plato teşkil etti. Zirvedeki yükseklik kontrol seviyesine göre 50 - 78 mm Hg arasında oldu, ortalaması 63 mm Hg dir.

**INTAKT KEDİLERE SEMPATİKOMİMETİK AMİNLERİN
KAN BASINCINA TESİRİ**

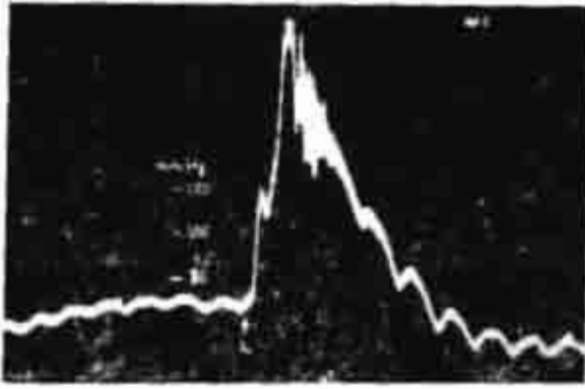
| | Adrenalin'e pressor cevap (mm Hg) | Noradrenalin'e pressor cevap (mm Hg) | Ephedrin'e pressor cevap (mm Hg) |
|----------|---|--|--|
| Ortalama | 69 | 64 | 63 (22) (x) |

Tesirin ortalama devam müddeti 22 dakikadır.

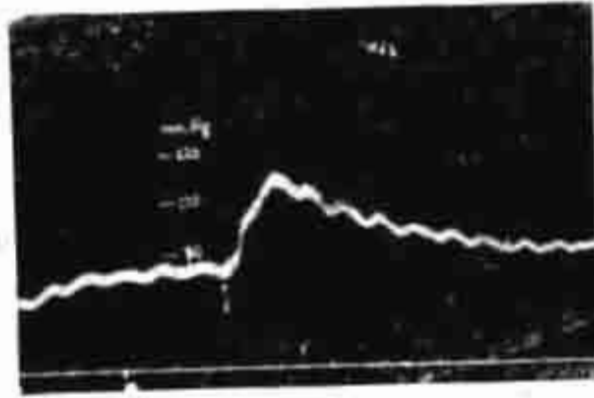
2 — Chlorpromazin'in kan basıncına ve sempatikomimetik **aminlere** karşı pressor cevaba tesiri :



B



A



B

Resim : B — Kediye 2 mg/kg chlorpromazolin kan basıncına tesiri (A) ; chlorpromazolinle sonra 5 mg/kg adrenalin (B) ; noradrenalin (C) ve ephedrin'e (0,5 mg/kg) (D) karşı prosesor cevap. Bu resim ve resim 7 aynı hayvanda yapılan tecrübeyle aittir, bu bakımdan mukayese edilebilirler.

Bu tecrübe 1. bölümde bahsedilen dört kedi üzerinde yapılmıştır. 2 mg/kg dozunda entavenöz yol ile verilen chlorpromazin kan basıncında hemen başlayan süratli bir düşme meydana getirdi. Düşme 52 - 84 mm Hg arasında değişti. C: talanması 70 mm Hg dir. Bu düşmeden sonra kan basıncı hafif bir yükselmeye gösterdi, fakat hiç bir zaman kontrol seviyesine yakın değerlere erişmedi ve sonra hafif bir düşme göstererek acıretti. Chlorpromazin verilisinden sonra kan basıncı 40 dakika boyunca takibedildi. Bu müddet zarfında adrenalin, noradrenalin ve ephedrin verildi. 5 mg/kg dozunda entavenöz yol ile verilen adrenalin chlorproma-

z'nden sonra 54 - 108 mm Hg arasında değişen bir yükselme yaptı, ortalama değer 79 mm Hg dir. Aynı dozda ve aynı yol ile verilen noradrenalin kan basıncında 60 - 122 mm Hg arasında değişen bir yükselme yaptı. Ortalama değeri 79 mm Hg dir.

TABLO 7

**KEDİDE CHLORPROMAZİN'İN KAN BASINCINA VE
SEMPATİKOMİMETİK AMİNLERE KARŞI
PRESSOR CEVABA TESİRİ**

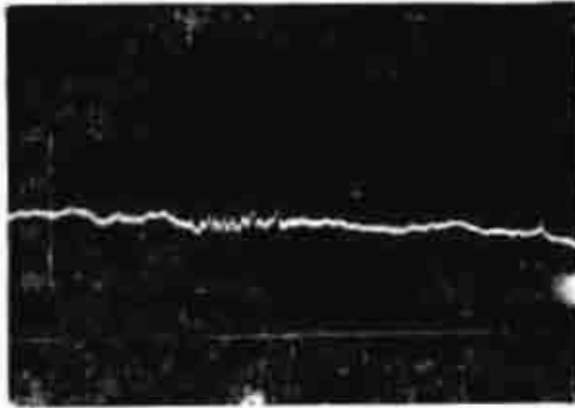
| | Chlorpromazin' in yaptığı de- ęişme (mm Hg) | Adrenalin'e pressor cevap (mm Hg) | Noradrenalin'e pressor cevap (mm Hg) | Ephedrine pressor cevap (mm Hg) |
|--|--|---|--|---------------------------------------|
| Ortalama | — 70 | 85 | 79 | 26 (9) |
| İntakt hayvan- daki neticelere göre değişme yüzdesi | — %59 (x) | % 23 | + % 23 | — %59 (—%59) |

Bu iki maddeye karşı pressor cevaptan sonra kan basıncında, normaldeki önemsiz tali reflektörük düşmenin' egzajerasyonu olarak kabul edebileceğimiz aşıkâr bir düşme görüldü ve bu düşme nisbeten yavaş düzelde. Pressor cevabın devam müddeti intakt hayvandaki gibi 3 - 6 dakika arasında değiştı. Bu duruma göre Chlorpromazin'den sonra, intakt hayvandaki neticelere nisbetle, adrenalin ve noradrenalin'e karşı pressor cevapta her ikisinde de % 0,5 mg/kg dozunda entavenöz yol ile verilen ephedrin'e karşı verilen pressor cevap 10 - 14 mm Hg arasında değiştı. Ortalaması 26 mm Hg dir. Yükselmenin devam müddeti kısa oldu. Ortalama değer 9 dakikadır. İntakt hayvandaki neticeye kıyasla chlorpromazin'den sonra ephedrin'e karşı pressor cevapta şiddet itibarı ile % 59, müddet itibarı ile de yine % 59 nisbetinde azalma olmuştur. Netice-ler tablo 6 da gösterilmiştir.

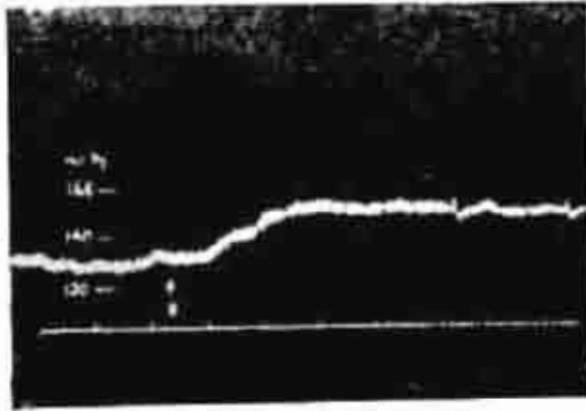
3. — Reserpin'in'in kan basıncına ve sempatikomimetik aminlere karşı pressor cevaba tesiri :

Üç intakt kediye entavenöz yol ile 0,25 mg/kg dozunda reserpin

(x) Kontrol kan basıncı ortalamasına göre chlorpromazin'in yaptığı düşmenin yüzde nisbetini gösterir.



A



B

Resim : 9 — 0,25 mg/kg reserpin'ın intact kedide (A) ve Ephedrinle kedide (B) kan basıncına tesiri.

verildi. Kan basıncı trasesi yarım saat takip edildi. Bir kedide herhangi bir değişme olmadı, birinde 12 mm Hg. lik yavaş gelişen bir yükselme görüldü ve üçüncüde yavaş gelişen 26 mm Hg değerinde bir düşme oldu. Önceden ephedrin verilmiş kediye aynı yol ile aynı dozda reserpin verilince kan basıncında orta sür'atle gelişen 25 mm Hg değerinde bir yükselme oldu ve 40 dakika devam etti.

Bu dört kedide reserpin verilisinden 30 - 40 dakika sonra sempatikominetik aminlerin tatabikine geçildi. 5 mcg/kg dozunda entavenöz yol ile verilen adrenalın kan basıncında 64 - 110 mm Hg arasında değişen

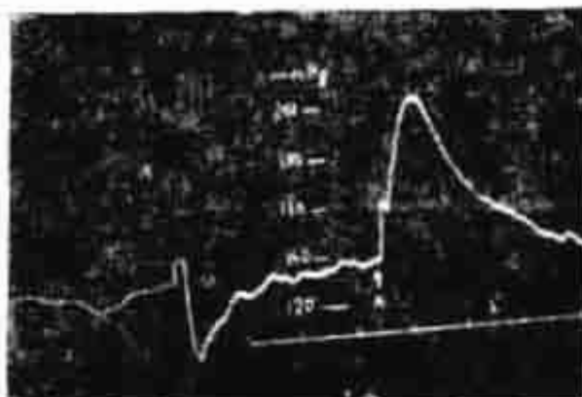
ve ortalaması 85 mm Hg olan bir yükselme husule getirdi. Aynı yoi ile aynı dozda verilen noradrenalin 54 - 100 mm Hg arasında değişen ortalaması 71 mm Hg olan bir yükselme yaptı. Adrenalin ve noradrenalin'in sebep oldukları yükselmeler 3-6 dakika devam etti. Bu duruma göre re-

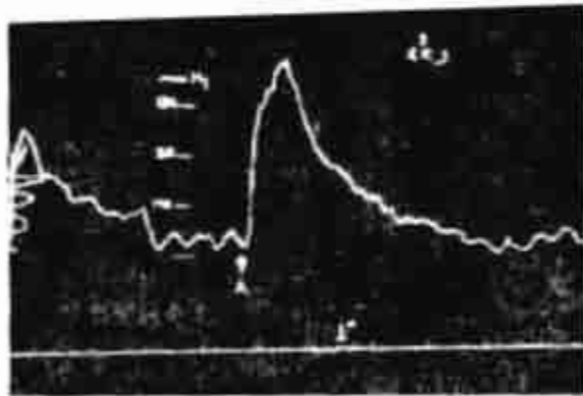
TABLO 8

KEDİDE RESERPİNİN KAN BASINCINA VE SEMPATİKOMİMETİK AMİNLERE KARŞI PRESSOR CEVABA TESİRİ

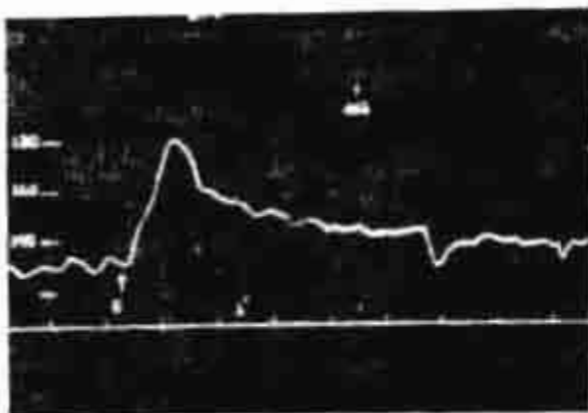
| | Adrenalin'e pressor cevap (mm Hg) | Noradrenalin'e pressor cevap (mm Hg) | Ephedrin'e pressor cevap (mm Hg) |
|---|---|--|--|
| Ortalama | 85 | 71 | 101 (53') |
| Intakt hayvanda- ki neticelere göre değişme yüzdesi | % 23 | % 11 | % 61 (—% 141) |

serpin'den sonra verilen adrenalin ve noradrenalin'in yaptıkları pressor cevapta intakt hayvandakine göre sırası ile % 23 ve % 11 nisbetinde bir artma olmuştur. Daha sonra 0.5 mg/kg dozunda entavenöz yol ile ephedrin verildiği kan basıncında adrenalin ve noradrenalin verildiği zaman olduğu şekilde şun'atlı ve dik yükeleş yaptı. Yükselme 80 - 133 mm Hg arasında idi. Ortalaması 101 mm Hg dir. Devam müddeti ortalama olarak 53 dakikadır. Buna göre reserpın'den sonra ephedrin'e karşı pressor cevapta intakt hayvandakine göre şiddet bakımından % 61, devam müddeti bakımından % 141 nisbetinde artma olmuştur. Neticeler tablo 8 de gösterilmiştir.

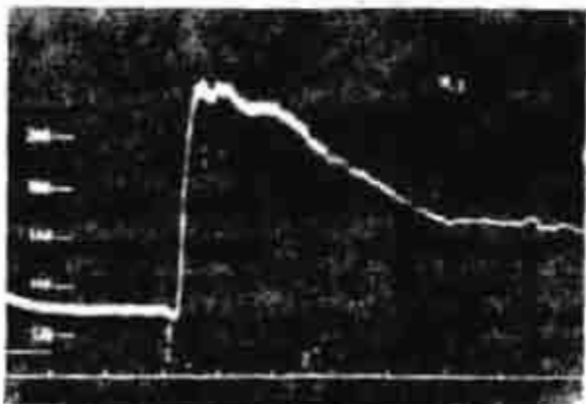




A — 2



B — 1



B — 2

Resim : 10 — A, reserpin'den önce (1) ve sonra (2) verilen adrenalin'e karşıpressor cevabın mukayesesi, B, reserpin'den önce (1) ve sonra (2) verilen adrenalin'e karşıpressor cevabın mukayesesi.

4. — MEPROBAMAT'IN ALTI ...
karşı pressor cevaba tesiri :

Dört kediye 6 mg/kg dozunda entravenöz yol ile meprobamat verildi. Hiçbirinde kan basıncında herhangi bir değişme olmadı. Sonra sempatikomimetik aminlerin tatbikine geçildi. Neticeler tablo 9 da gösterilmiştir.

Entravenöz yol ile 5 mcg/kg dozunda adrenalin zerk ederek dört kedide altı tecrübe yaptık; kan basıncında 44 - 64 mm Hg arasında değişme, ortalama 54 mm Hg değerinde yükselme oldu. Aynı dozdaki

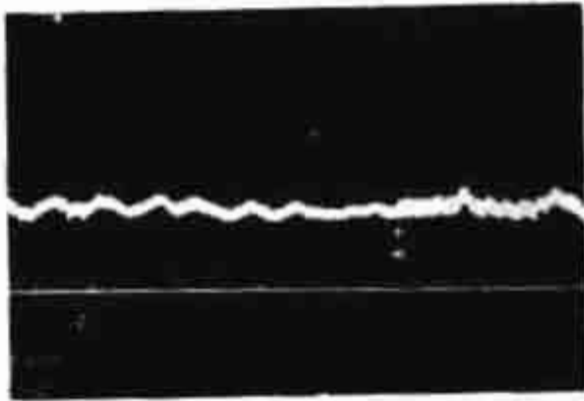
TABLO 9

MEPROBAMAT'IN KEDİDE KAN BASINCINA VE
SEMPATİKOMETİK AMİNLERE KARŞI
PRESSOR CEVABA TESİRİ

| | Meprobamat'ın yaptığı değişme (mm Hg) | Adrenalin'e pressor cevap (mm Hg) | Noradrenalin'e pressor cevap (mm Hg) | Ephedrin'e pressor cevap (mm Hg) |
|--|---|---|--|--|
| Ortalama | 0 | 54 | 49 | 48 (19') |
| İntakt hayvan- daki neticeye göre değişme yüzdesi | — | —% 22 | —% 23 | —% 24 (—% 14) |

noradrenalin ile yaptığımız 5 tecrübeye 44 - 68 mm Hg arasında değişen ve ortalama 54 mm Hg değerinde kan basıncı yükselmesi kaydedildi. Gerek adrenalin gerek noradrenalin'in yaptığı pressor cevabın devam süresi 3-5 dakika olmuştur. Meprobamat'tan sonra verilen adrenalin ve noradrenalin'e pressor cevapta normal hayvanlarınkine göre sırası ile % 22 ve % 23 nisbetinde bir azalma olmuştur. Dört kediden üçüne meprobamat verilmeyen önce adrenalin ve noradrenalin zerk edildi. Kan basıncında ortalama olarak 63 ve 52 mm Hg yükselme oldu. Bu üç kedide meprobamat'tan sonra adrenalin ve Noradrenalin'e pressor cevapta sırası ile % 13 ve % 8 nisbetinde azalma olmuştur.

Meprobamat'tan sonra 0,5 mg/kg dozunda ephedrin verince kan basıncında 35 - 54 mm Hg arasında değişen bir yükselme oldu ve 12 - 36 dakika devam etti. Ortalama yükselme 48 mm Hg ve ortalama devam süresi 19 dakikadır. İntakt hayvandaki duruma göre kan basıncı yükselmesi % 24, devam süresi % 14 nisbetinde azalmıştır.



Resim : 11 — Kedide 6 mg/kg meprobamat'ın kan basıncına tesiri

C. — Köpekte

Hayvan teminindeki güçlük dolayısı ile köpektaki tecrübelerimizi (chlorpromax'ın ile olan tecrübeler müstesna) ancak üçer hayvanda yapabildik.

1. — Chloralose ile anestezi yapılmış köpeklerde sempatikomimetik aminlere karşı pressor cevap.

120 mg/kg chloralose ve 1 mg/kg morphine ile anestezi yapılmış dört köpekte 5 mcg/kg dozunda adrenalin ve noradrenalin intravenöz yol ile tatbik edildi. Adrenalin kan basıncında 71 - 142 mm Hg arasında değişen ortalama olarak 94 mm Hg yükselme yaptı. Noradrenalin 26 - 80 mm Hg arasında değişen ortalama olarak 49 mm Hg yükselme yaptı.

Adrenalin ve noradrenalin'e karşı pressor cevabın devam müddeti 3 - 5 dakika arasında oldu.

TABLO 10

CHLORALOSE - MORPHINE İLE ANESTEZİ YAPILMIŞ KÖPEKTE SEMPATİKOMETİK AMİNLERİN KAN BASINCINA TESİRİ

| | Adrenalin'e pressor cevap (mm Hg) | Noradrenalin'e pressor cevap (mm Hg) | Ephedrin'e pressor cevap (mm Hg) |
|----------|---|--|--|
| Ortalama | 94 | 49 | 53 (11') |

Üç köpekte 0,5 mg/kg dozunda entavenöz yol ile verilen ephedrin, adrenalin ve noradrenalin'inine göre daha yavaş yükselen bir kan basıncı artması yaptı. Yükselme 35 - 56 mm Hg arasında değişti, ortalama olarak 53 mm Hg dir. Tesirin devam müddeti 7 - 15 dakika arasında olup ortalaması 11 dakikadır.

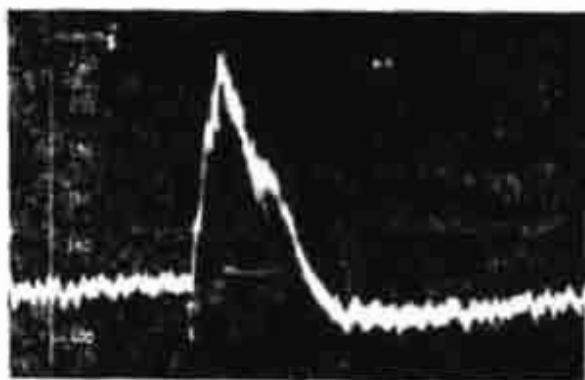
2. — Chlorpromazin'in kan basıncına tesiri ve sempatikomimetik aminlere karşı pressor cevaba tesiri :

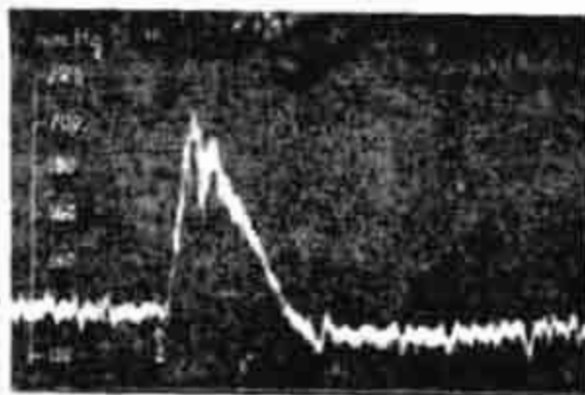
Chloralose ile anestezi yapılmış 3 köpeğe 2 mg/kg dozunda chlorpromazin verildi. Derhal başlayan ve sür'atli seyreden büyük bir düşme görüldü. Düşme şiddeti 50 - 85 mm Hg idi, ortalama olarak 65 mm Hg oldu. Kan basıncı bu ilk düşmeden sonra hafif yükselme gösterdi fakat 30 dakikalık müşahade müddeti zarfında hiçbirinde başlangıç seviyesine çıkmadı.

Bu müddet içinde sempatikomimetik aminler verildi, 0,5 mg/kg dozunda verilen adrenalin kan basıncında 19 mm - 56 mm Hg yükselme yaptı, ortalama olarak 44 mm Hg idi.

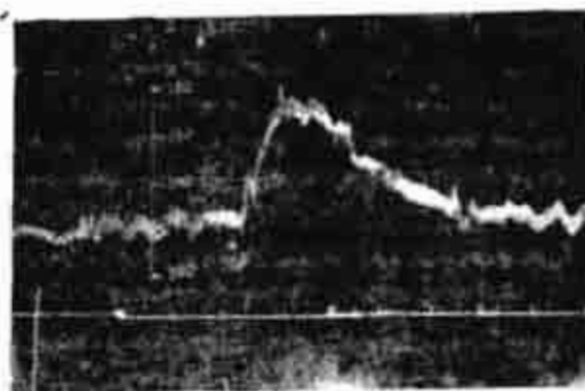
Aynı dozdaki noradrenalin 44 - 60 mm Hg yükselme yaptı; ortalama değer 51 mm Hg idi.

Her iki aminin tesirin'n devam müddeti 3 - 5 dakika idi. Her ikisine karşı olan pressor cevaptan sonra kan basıncında aşikâr bir düşme oldu ve birkaç dakikada düzeldi. Gerek adrenalin gerekse noradrenalin verilisinde kan basıncında yükselme başlamadan önce ufak bir düşme müşahade edildi.





B

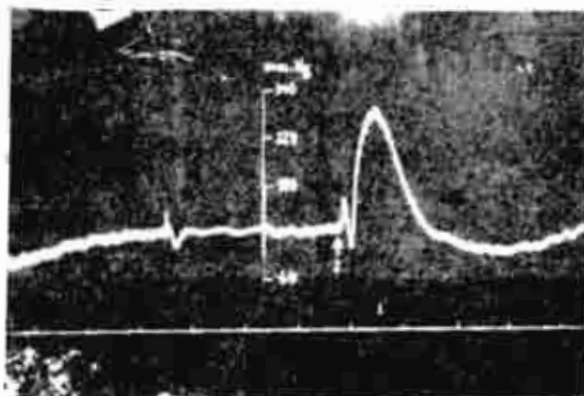
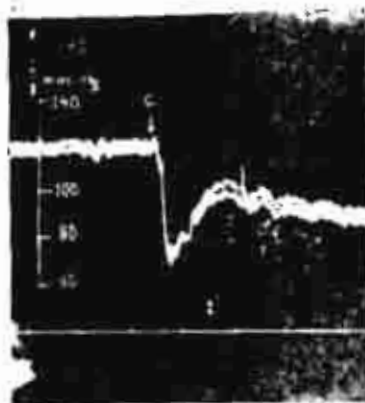


C

Resim 12 — Chloralose ile anestezli yapmış köpekte 5 mcg/kg adrenalin (A), noradrenalin (B) ve 0.5 mcg/kg isoprodrenalinin kan basıncına tesiri (C)

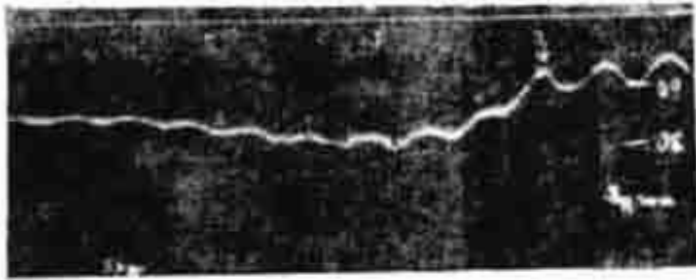
Ephedrin 0,5 mg/kg dozunda verildi, bir hayvanda kan basincında hic değişme yapmadı. Diğer ikisinde 12 ve 15 mm Hg yükselme yaptı ve tesir üçer dakika devam etti. Neticeler tablo 11 de gösterilmiştir.

Bir köpeğin chlorpromazin'e karşı cevabı bahsettiğimiz 3 köpektekine uymadı. 2 mg/kg dozunda chlorpromazin verince kan basincında bir değişme olmadı. Aynı dozu tekrarlayınca 23 mm Hg lik kısa süren bir düşme oldu. Sonra bildirilen doza adrenalin verildi; adrenalin tesirinde enversiyon oldu. Tekrar edilen verilişte de aynı hal görüldü. İki defa 5 mcg/kg dozunda noradrenalin verildi; enversiyon görülmeydi; fakat kan basinci yükselmesi ileri derecede azalmıştı (bak tablo 11); ephedrin tatbik edilmedi.





C



Resim : 18 — Köpekte : A, 2 mg/kg chlorpromazin'in kan basıncına tesiri, B, bundan sonra verilen 5 mg/kg adrenalin'e karşı pressor cevap, C, 5 mg/kg noradrenalin'e karşı pressor cevap, D, 0.5 mg/kg ephedrin'e karşı pressor cevap (Bu resim 12 defa tekrarlar aynı hayvanda yapılmıştır, utularında mukayese yapılabilir.)

TABLO 11

CHLORPROMAZİN'İN KAN BASINCINA VE SEMPATİROMİMETİK AMİNLERE KARŞI PRESSOR CEVABA TESİRİ

| | Chlorpromazina' | | | |
|--|----------------------------------|---|--|--|
| | in yaptığı değişme (mm Hg) | Adrenalin'e pressor cevap (mm Hg) | Noradrenalin'e pressor cevap (mm Hg) | Ephedrin'e pressor cevap (mm Hg) |
| Ortalama | — 65 | 4 | 50 | 9 (2') |
| İntakt hayvan- daki neticeye göre değişme yüzdesi | % 52 | — % 53 | * — % 2 | — % 83 (— % 82) |

3. — Pentobarbital ile anestezi edilmiş köpeklerde sempatikomimetik aminlerin kan basıncına tesiri.

Elimizde mevcut olan yarı otomatik tükenninai deneyini de köpeklerde diğer tecrübelerimiz gibi aynı şekilde ve aynı şartlarda hayvanlarda yaptık. Netice olarak aşağıdaki gibi oldu.



Besim : 14 — Köpekte 4 mg/kg chlorpromazinden sonra adrenalin'e karşı pressor cevabın tersine çevrilmesi. Köpek 12 kg, anestezi : pentobarbital 35 mg/kg; 3 de 2 mg/kg chlorpromazin, 4 de 2 mg/kg chlorpromazin, 1 de 5 mg/kg adrenalin, 2de 5 mg/kg noradrenalin verildi.

35 mg/kg dozunda entravendöz yolla verilen pentobarbital ile anestezi yapılmış köpeklerde mevcut bulunan sempatikomimetik aminlerle tecrübeler yapılmıştır. 5 mg/kg dozunda adrenalin 5 hayvanda, kan basıncında ortalaması 86 mm Hg olan hayvanlarda 116 mm Hg arasında değişim meydana gelmiştir.

Aynı dozda verilen noradrenalin 6 hayvanda ortalaması 68 mm Hg olan hayvanlarda 540 mm Hg arasında değişim meydana gelmiştir.

Her iki tükenninai de kan basıncına karşı 3 - 5 dakika kadar cevap etmiştir.

TABLO 12

PENTOBARBITAL İLE ANESTEZİ YAPILMIŞ KÖPEKLERDE SEMPATİKOMİMETİK AMİNERİN KAN BASINCINA TERSİ

| | Adrenalin'e pressor cevap (mm Hg) | Noradrenalin'e (mm Hg) pressor cevap | Ephedrin'e (mm Hg) pressor cevap |
|----------|---|--|--|
| Ortalama | 86 | 68 | 38 (22') |

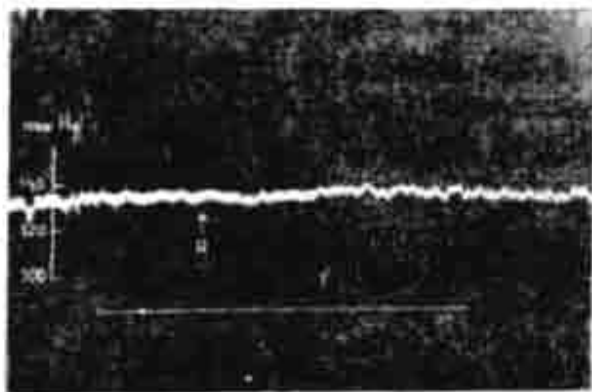
0,5 mg/kg dozunda verilen ephedrin'e dört hayvanda 26 - 52 mm Hg arasında değişen ve ortalaması 38 mm Hg olan kan basıncı yükselmesi yapılmıştır.

Bu yükselmenin devanı 12 - 33 dakika arasında değisti ve ortalama değer 22 dakikalık idi.

4. — Reserpin'in kan basıncına ve sempatik komünitik amüiere karşı pressor cevaba tesiri :

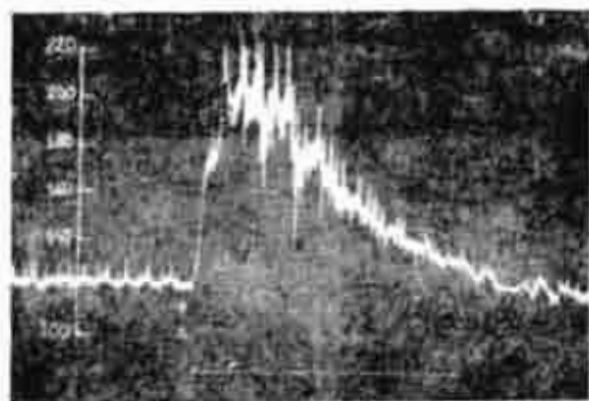
Bu mütakalede köpeğe 0,20 mg/kg dozunda reserpin verildi. Yarım saat müddetde kan basıncı azalmaya başladı ; hayvanların birinde kan basıncında düşüme görülmüşü. Değerinde 5 mm. lik bir düşme kaydedildi. Bunların dışında, diğer bir köpeğe önceden ephedrin verildi ve bunun yaptığı kan basıncı yükselmesi geçince bildirilen dozda reserpin verildi. Bu hayvanda reserpin 10 dakika zarfında 80 mm Hg ye bulan yavaş bir kan basıncı yükselmesine sebep oldu. Kan basıncı 30 dakika başlangıç seviyeye aydıt etti.

Eahsedilen hayvanlara reserpin verdikten 30 dakika sonra sempatik komünitik amüire tatlık edildi. Ortalama 5 mg/kg dozunda verildi, kan basıncında 62 - 125 mm Hg arasında değişen ve ortalaması 94 mm Hg olan bir yükselme yaptı. Aynı dozdaki noradrenalin 50 - 125 mm Hg arasında değişen ve ortalaması 55 mm Hg değerinde kan basıncı yükselmesi meydana getirdi.

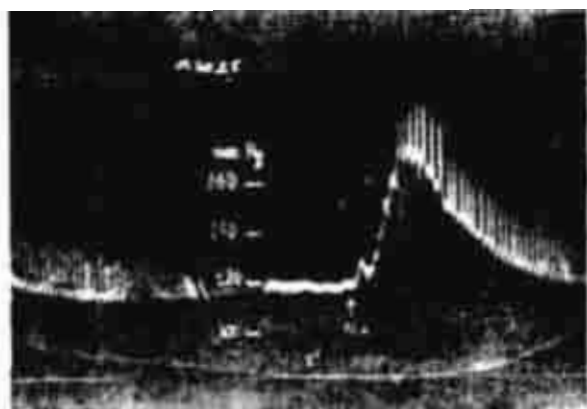




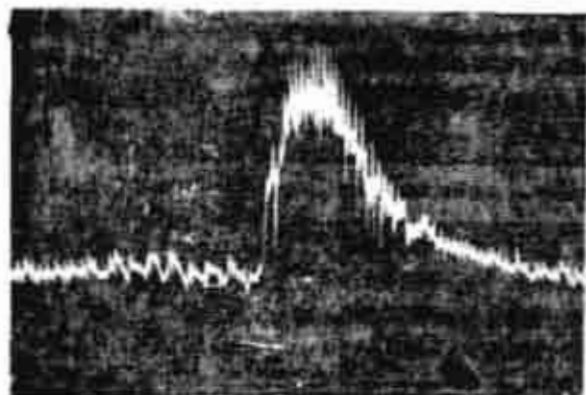
B — 1



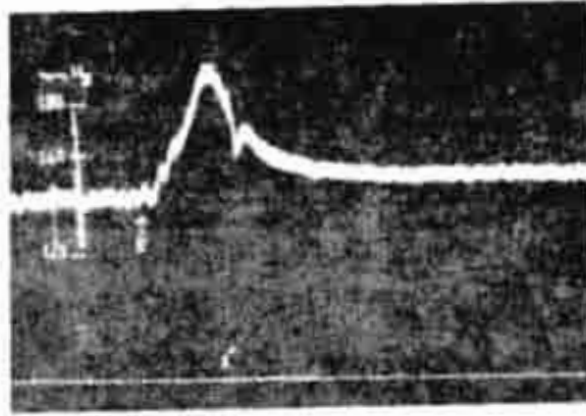
B — 2



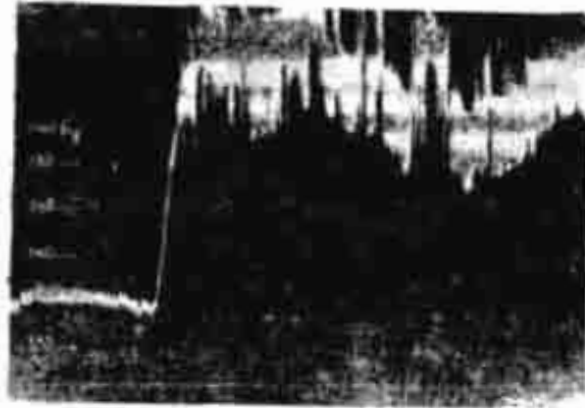
C-1



C-2



B — 1



D — 1

Resim : 15 — Pentobarbital ile anestez yapılmış köpekte :

- A. 0,25 mg/kg reserpinle kısa berrama testir.
- B. reserpin'den evvel (1) ve sonra (?) zerk edilen 5 mg/kg adrenalin'e karşıpressor cevap.
- C. Intakt köpekte (1) ve 0,25 mg/kg reserpin verilmiş köpekte (2) 5 mg/kg noradrenalin'e karşıpressor cevap.
- D. Intakt köpekte (1) ve 0,25 mg/kg reserpin verilmiş köpekte 0,5 mg/kg ephedrin'e karşıpressor cevap.

Üç köpeğe 0,5 mg/kg dozunda verilen ephedrin kan basıncında intakt olduğundan daha çabuk başlayan ve daha sür'atli çıkan bir yükselme yaptı; kan basıncı yükselmesi 69 - 122 mm Hg arasında değişmek üzere ortalama olarak 104 mm Hg değerinde idi. Devam müddeti 17 - 45 dakika arasında idi. Ortalama değeri 31 dakika oldu.

TABLO 13

RESERPİN'İN KAN BASINCINA VE SEMPATİKOMİMETİK AMİNLERE KARŞI PRESSOR CEVABA TESİRİ

| Reserpin'in yaptığı değişme | Adrenalin'e pressor cevap (mm Hg) | Noradrenalin'e pressor cevap (mm Hg) | Ephedrin'e pressor cevap (mm Hg) |
|--|-----------------------------------|--------------------------------------|----------------------------------|
| (Metne bak) Ortalama İntakt hayvandaki neticelere göre değişme yüzdesi | 94 | 86 | 104 (31') |
| | + % 9 | + % 26 | + % 174 (% 41) |

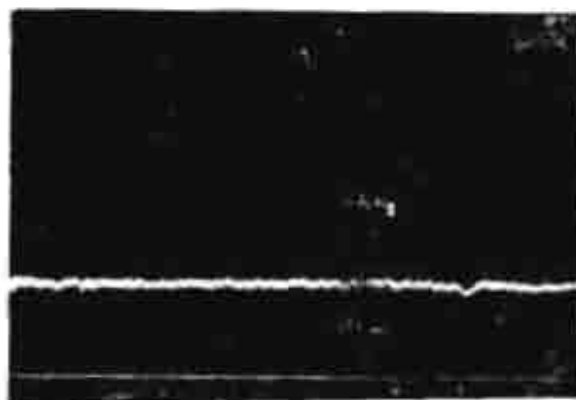
Bu duruma göre intakt hayvandaki miktarlara kıyasla reserpin'li hayvanda kan basıncında adrenalin % 9, nordrenalin % 26, ephedrin % 174 nisbetinde artan bir yükselme yaptılar. Ephedrin tesirinin devam müddeti de % 41 nisbetinde daha fazla oldu. Neticeler tablo 13 de gösterilmiştir.

5. — Meproamat'ın kan basıncına ve sempatikomimetik aminlere karşı pressor cevaba tesiri :

Üç köpeğe 6 mg/kg dozunda meproamat verildi. 5 dakika müddetle kan basıncı trasesi takip edildi. Hiç bir değişme olmadı. Bundan sonra sempatikomimetik aminler verilmeğe başlandı. Neticeler tablo 14 de gösterilmiştir.

5 mcg/kg dozunda verilen adrenalin kan basıncında 44 - 66 mm Hg arasında değişen yükselme yaptı, ortalaması 58 mm Hg oldu. Aynı dozda verilen noradrenalin ortalama değeri 45 mm Hg olmak üzere 34 - 52 mm Hg arasında değişen bir yükselme yaptı. Her ikisinin de yaptığı kan basıncı yükselmesi 3-5 dakika devam etti. Bu duruma göre önceden meproamat verilen köpeklerde, intakt hayvanlara nazaran adrenalin ve noradrenalin'e karşı pressor cevapta sırası ile % 33 ve % 34 nisbetinde azal-

ma olmuştur. Azalma 2 hayvanda, meprobamat'tan önce verilen noradrenalin ve adrenalin'in yaptığı pressor tesirle mukayese edilince de görülmektedir (tab'lo 14).



Besim : 16 — Köpekte : 6 mg/kg meprobamat'ın basıncına testi.

0,5 mg/kg dozunda verilen ephedrin kan basıncını 24 - 45 mm Hg derecesinde yükseltti; ortalaması 34 mm Hg oldu. Kan basıncı yüksekliği 20 - 24 dakika devam etti. Ortalama müddet 21 dakika idi. Önceden meprobamat verilen köpeklerde ephedrin'e karşı pressor cevapta, intakt hayvanlara kıyasla şiddet itibarı ile % 11, müddet itibarı ile % 5 nisbetinde azalma olmuştur.

TABLO 14

MEPROBAMATIN KAN BASINCINA VE SEMPATİKOMİMETİK AMİNLERE KARŞI PRESSOR CEVABA TESTİRİ

| | Meprobamat'ın yaptığı değişme (mm Hg) | Adrenalin'e pressor cevap (mm Hg) | Noradrenalin'e pressor cevap (mm Hg) | Ephedrin'e pressor cevap (mm Hg) |
|--|--|---|--|--|
| Ortalama | 0 | 58 | 45 | 34 (21') |
| İntakt hayvan- daki neticeleşe göre değişme yüzdesi | — | —% 33 | —% 34 | —% 11 (—% 5) |

Tecrübelerimizde chlorpromazin'in sıçan, kedi ve köpekte kan basıncını daima düşürdüğünü tesbit ettik. Düşme inisiyal kan basıncına kıyasla ortalama olarak sıçanda % 35, kedide % 59, köpekte % 52 dir. Kedi ve köpekte chlorpromazin verilmişinden hemen sonra görülen sür'atli düşmeyi müteakip kan basıncı inisiyal seviyeye erişmemekle beraber umumiyetle bir yükselme göstermiştir. Sıçanda, chlorpromazin verilmişinden sonra görülen düşme hiç değişmeden devam etmiştir. Sıçanda kullanılan 0,25 mg/kg dozunda veya buna yakın daha büyük dozlardaki chlorpromazin kedide (21, 37, 20) ve köpekte (38, 14) kan basıncında ya hiç değişme yapmamış veya hafif düşme husule getirmiştir. Bu duruma göre sıçanda kardiovasküler sistem kedi ve köpeğinkine nisbetle chlorpromazine daha hassastır. Kedi ve köpekte 2 mg/kg dozunda entavenöz yol ile verilen chlorpromazin'den sonra görülen düşmenin inisiyal kan basıncına nisbeti aşağı yukarı aynı olmuştur. (sırası ile % 59, % 52) Kan basıncı trasesinin düşmeden sonraki seyri de bu iki hayvan cinsinde aşağı yukarı aynı olmuştur. Bu duruma göre bu dozdaki chlorpromazin'e karşı kan basıncının cevabı kedi ve köpekte birbirine benzer.

Çeşitli hayvan cinslerinde chlorpromazin verilmişinden sonra görülen hipotansiyonun mekanizmasının farklı olduğu zannedilmektedir. Nazari olarak bunu izah edecek belli başlı üç tesir akla gelir: Santral sinir sistemine tesir, periferik otonom sinir sistemine tesir, kardiovasküler sisteme direkt tesir.

Jourdan ve ark. (38, 39), köpekte yaptıkları çalışmalarda kan basıncı düşüklüğünün, chlorpromazin'in santral sinir sistemindeki vazomotor merkezlere yaptığı depresyona bağlı olduğunu tesbit etmişlerdir. Kedide durum tamamiyle farklıdır. Bunlarda chlorpromazin'in vazomotor merkezlere yaptığı inhibisyon önemsizdir. (15, 21).

Chlorpromazin'in hipotansif tesirini izah edebilecek periferik asabi bir tesiri olabilir. Ganglioplejik tesirini bazı otörler kabul ederler (46, 70). Sherif ve ark. (70) kedide, 1 mg/kg dozunda verilen chlorpromazin'in ganglioplejik tesir yaptığını tesbit ettiler. Halbuki Courvoisier ve ark. (14) kedi ve köpekte üst boyun ganglionunda yaptıkları tecrübelerde chlorpromazin'in transmisyonu bloke ettiğine dair bir delil bulamadılar.

Chlorpromazin'in hipotansif tesirinin husulünde kalb ve damar müskülaturü üzerine yaptığı direkt tesir muhakkak ki büyük bir rol oynar (20, 21, 22, 37, 51). Chlorpromazin'in damar müskülaturü üzerine vazodilatasyon tesiri yaptığı insanda (22, 24) ve tavşanda (14) gösterilmiştir. Köpekte durum aydınlanmamıştır; Courvoisier ve ark. (38) ise ol-

maduğını iddia ederler. Kedide chlorpromazin damar muskuvaturu *uzerine* direkt tesir ile vazodilatasyon yapar (21).

Chlorpropromazin'in kedide husuie getirdiği hipotansiyonda bahsedilen vazodilatator tesiri yanında orđan daha fazla rol alan bir komponent de miyokarda yaptiği depresyon tesiridir (21).

Chlorpromazin'in hipotansif tesirinde rol oynaması muhtemel diğer bir hususiyeti de adrenolitik olmasıdır. Bu hususiyeti (21) köpek (14, 17, 38, 51) ve insanda (19, 22, 24) gösterilmiştir.

Siçanda chlorpromazin'in kan basıncına yaptiği tesir hakkında her hangi bir referansa tesaduf edemedik. Bu bakımdan bu hususu ilk defa tetkik edenlerden biri olmamız muhtemeldir. Siçandaki hipotansif tesirin mekanizmasını izah için daha ileri çalışmalara lüzum vardır. Mamafih chlorpromazin'in 0,25 mg/kg gibi küçük dozu adrenalin ve noradrenalin'e karşı pressor cevabı aralarında differansiyasyon göstermeden ileri derecede küçülttüğüne göre hipotansif tesirin meydana gelmesinde adrenolitik tesirin ve damar muskuvaturu *uzerine* direkt felcedici tesirin rolü olabileceği akla gelmektedir.

Kedi ve köpekte chlorpromazin adrenaline karşı pressor cevabı tersine çevirir. Noradrenalinin yaptiği pressor cevabı küçültür fakat tersine çevirmez (14, 17, 51). Chlorpromazin ephedrin'in yaptiği pressor cevabı da tersine çevirir. Bu bakımdan sadece adrenalin'e karşı pressor cevabı tersine çeviren fakat ephedrin'e karşı olana tesir etmeyen ergotamin, ergotoxin ve dibernamin gibi sempatikolitiklerden ayrılır.

Biz tecrübelerimizde köpekte 2 mg/kg dozunda chlorpromazin'den adrenalin'e karşı pressor cevabın ortalama olarak aşağı yukarı yarıya- rıya (% 35) azaldığını tesbit ettik. Tersine çevrilme görülmedi. Noradrenalin'e bağlı hipertansiyonda aşağı yukarı değişme olmadı (+ % 2). Ephedrin'e bağlı hipertansiyon ise şiddet itibarı ile % 83, devam müddeti itibarı ile % 82 nisbetinde azaldı. Bir tecrübeye ephedrin hiç bir yükselme yapmadı. 4 mg/kg dozunda chlorpromazin'den sonra adrenalin'e karşı pressor cevapta tersine çevrilme ve noradrenalin'e karşı olanda ise ileri derecede küçülme müşahede ettik.

Chlorpromazin'in adrenolitik tesiri konusunda Delga ve Hazardın (18) fikrine iştirak ediyoruz. Tecrübelerimizde mevcut bazı referanslara uynaz gibi görünen taraflar bu şekilde izah edilebilir. Bu otörler köpekte yaptıkları tecrübeler ile önceden chlorpromazin ile muamele edilmiş hayvanda adrenalin dozu küçük ise tersine çevrilme görüldüğünü fakat doz artırılınca adrenalin'in vazokonstriktör tesirinin ranversiyonu maske edip kan basıncını yükselttiğini yani diğer bir ifade ile chlorproma-

bloke ettiğini ve bunun kâfi dozda adrenalin ile kaldırılabildiğini göstermişlerdir. Netice olarak adrenalin'in kan basıncına tesirinin istikameti zerk edilen adrenalin ve adrenolitik maddelerin dozunu nisbetine bağlıdır. Bu görüş Hermann (20) tarafından da teyit edilmiştir. Biz chlorpromazin den sonra köpeğe adrenalin zerkederken kan basıncında önce bir düşme olup müteakiben yükselmenin başladığını müşahade ettik. Bu nokta yukarıda bildirilen görüşle izah edilebilir. Hatta aynı durumu noradrenalin zerkinde de görüldü.

Kedide 2 mg/kg dozunda verilen chlorpromazin'den sonra adrenalin ve noradrenalin'e verilen cevapta her ikisinde de % 23 nisbetinde bir artma husule geldi. Ephedrin'e bağlı hipertansiyon ise chlorpromazinden sonra gerek devam müddeti gerekse şiddeti itibariyle aşağı yukarı yarı yarıya (% 59) azaldı. Feldman ve ark. (20) da chlorpromazin'den sonra kedide noradrenalin'e bağlı hipertansiyonda artma tesbit etmişlerdir. Bunda muhtemelen ki düşük kan basıncı üzerine adrenalin ve noradrenalin'in yüksek kan basıncı üzerine olandan daha şiddetle tesir etmesinin rolü vardır. Bu husus Heymans ve ark. (31) nin görüşleri ile teyit edilebilir. Ayrıca, chlorpromazin'in muhtemel ganglioplejik tesirinden dolayı tanpon reflekslerinin bozulmasının da hissesi mevcut olabilir. Bu hususlar ephedrin'e bağlı kan basıncı yükselmesinde müsbet tesir yapmış ve tansiyoflaksiye bağlı menfi tesiri muhtemelen ifna etmiştir.

Sıçanda chlorpromazin verilışinden sonra zerk edilen sempatikomimetik aminlere karşı pressor cevap keyfiyet itibarı ile kedi ve köpektenine benzer; fakat kemiyet itibarı ile ondan çok farklıdır. Bu hayvan cinsinde çok küçük dozda (0,25 mg/kg) chlorpromazin'den sonra adrenalin, noradrenalin ve ephedrin'e karşı pressor cevapta ileri derecede azalma olmuştur. Bu husus sıçanda adrenalin ve noradrenalin'e ait vazokonstriktör reseptörlerini chlorpromazin'e karşı çok hassas olduğunu düşündürür.

Metakortikoid hipertansiyonlu sıçanlarda kan basıncı seviyesi intakt hayvanlardakinden fazla yüksek olmadı (ortalama 65 mm Hg ye karşı 75 mm Hg). Bunda heparin'in DOCA ile hipertansif yapılmış sıçanlardaki kan basıncını düşürücü tesirinin rolü vardır. Keller (41) sıçanlarda 1 mg/kg heparin'in kan basıncında devamlı düşme yaptığını tesbit etmiştir. Bizim tecrübelerimizde olduğu gibi, metakortikoid hipertansif sıçanda sempatikomimetik aminlere karşı kardivasküler sistemde aşırı reaktivite görülür (71). Vacet (74) metakortikoid hipertansif tavşanlardan alınan izole aorta üzerinde yapılan tecrübelerde aortanın adrenalin'e karşı hassasiyetinin artmış olduğunu görmüştür. Böyle hayvanlarda aorta dokusunun sodyum (73) ve potasyum (27) muhtevasının arttığı tesbit

edilmiştir. Damar düz adalesinin kontraktilesinin artmasını bu ilaaca ve bağlı olduğu düşünülmektedir. Chlorpromazin'in bunlarda kan basıncına tesiri intakt hayvandakine göre biraz azalmıştır. Bu durumu Schüller ve ark. (64) nin önceden ACTH ile muamele edilmiş hayvanlarda dibenzylin'in adrenerjik sınırları bloke edici tesirinin azalmış olduğu hakkındaki tebliğine uyar. Bu nokta kardiovasküler sistemdeki aşırı reaktivite, tecrübelerimizde chlorpromazin'den sonra adrenalin ve noradrenalin'e verilen pressor cevabın intakt hayvandakinden daha yüksek olmasını da izah eder.

II

RESERPİN İLE YAPILAN TECRÜBELERİN MÜNAKAŞASI

Reserpin'in husule getirdiği hipotansiyon, hem merkezi ve hemde periferik yol ile sempatik sistemin tonüsünü azaltıcı tesirine bağlıdır. Reserpin'in beyin, kalp damar cidarı, sürrenal medüllası ve sempatik sinir uçları gibi çeşitli kısımlardan adrenalin ve noradrenalin'i açığa çıkararak bunların bu yerlerdeki kesafetini düşürdüğü (depletion) gösterilmiştir (6, 10, 13, 32, 34, 35, 45, 47, 56, 57, 58, 60). Bu hal damar tonüsünün dolayısı ile periferik rezistansın azalmasını mucip olur. H. Schmitt ve ark. (65) periferik rezistansın azalmasını merkezi veya direkt periferik tesirden ziyade kan basıncını tanzim eden merkezleri inhibe eden periferik menşeli refleks mekanizmaların reserpin tarafından tenbih edilmesine bağlarlar. Bu noktayı izole baş metodu ile köpekte yaptıkları tecrübelerle göstermişlerdir.

Reserpin hipotalamus ve bulbustaki vazokonstriktör merkezleri üzerine inhibisyon tesiri yaparak bu merkezlerin tenbihine bağlı vasopressor cevapları azaltır. (1, 2, 9, 29, 36, 55). Bein (5), hipotansiyon tevliidi veya hipertansif refleksleri inhibe etmek için decerebre kedide intakt hayvandakinden çok daha fazla reserpin verilmesine ihtiyaç olduğunu göstermiştir. Reserpin spinal merkezlerin tenbihine bağlı pressor cevabı inhibe etmez. Schneider ve ark. (68), kedide yaptığı tecrübeler neticesinde reserpin'in diensefalik sempatik merkezler üzerine direkt olarak tesir yapardıktan değil sempatik faaliyeti normal olarak tenbih eden afferent impulsları merkezi olarak inhibe veya bloke etmek suretiyle tesir ettiğini iddia eder. Merkezi inhibisyona bağlı olarak carotis oklüzyonundan mütevellit pressor cevap reserpin verilmesinden sonra azalır veya kaybolur (36, 68). Keza reserpin'in bu merkezi tesirinin indirekt olarak yani, inhibitör mekanizmaları tenbih etmek suretiyle olduğu hakkındaki hipotezde reddedilmektedir. (79).

Bu ilâçlarımızı 0,25 mg/kg dozunda entavenöz olarak reserpin verilen iki köpekte yarım saatlik müşahede periodu zarfında kan basıncında değişme olmadı, diğerinde 5 mm Hg lik bir düşme oldu. Kedilerde aynı dozda aynı yolla verilen reserpin, yarım saat içinde birinde 26 mm Hg lik düşme, diğerinde 12 mm Hg lik yükselme yaptı; üçüncüde hiç bir değişme yapmadı. Bir kedide tesbit ettiğimiz yükselmenin **ârızî** olması muhtemeldir. Mamafih burada reserpin'in sebep olduğu noradrenalin ve adrenalin deşarjının rol oynaması muhtemeldir. Bu noktaya ileride, sıcaudaki vasopressor tesir verilmesi ile temas edilecektir. Reserpin'in normotensif köpeklerdeki vasodepressor tesiri umumiyetle kedi ve tavşanlardakine nisbetle daha az aşikârdır. Hattâ reserpin verilen normotensif köpeklerin % 25 inde kan basıncında herhangi bir düşme görülmemiştir (4).

Reserpin'in santral tesirlerinin meydana gelmesinde beyin dokusundaki serotonin'in açığa çıkarılması rol oynar. Serotonin reserpin'in santral tesirlerinin husule gelmesinde mediator rolü oynar (32, 34, 57, 58, 60). Burada noradrenalin'in serbest hale gelmesi de rol oynayabilir. Zira reserpin'in merkezi tesirlerine antagonizm, noradrenalin potantiatiyon'u ile ilgilidir (58, 61). Serotonin'in beyin fizyolojisinde mühim rolü vardır. (32, 60). Kuntzman ve ark. (32) reserpin'in primer tesirinin hücrelerin serotonin bağlama kapasitesini azaltmak olduğunu ileri sürerler. Neticede beyinde normal olarak bağlı vaziyette mevcut serotonin serbest hale geçer ve monoamino oksidase'in tesiri ile parçalanır. Beyin hücrelerinde bağlı serotonin eksikliği reserpin'in santral tesirlerinden sorumludur ve reserpin'in tesiri hücrelerin serotonin bağlama kapasitelerini yeniden kazanana kadar devam eder. Bu duruma göre reserpin, çeşitli merkezi tesirlerini per se husule getirmez. Hess ve ark. (32) tavşanda yaptıkları çalışmalarıyla entavenöz olarak verilen reserpin'den sonra beyinde 15 dakika azamî ilâç konsantrasyonuna erişildiğini, bundan sonra sür'atli düşme başladığını, 4 saat içinde beyinden tamamiyle kaybolduğunu tesbit etmişlerdir. Sedation ve merkezi menşeli otonomik muvazene değişiklikleri (myozis, nict. membran'da gevşeme ve kan basıncı düşmesi gibi) ilâç verilışinden 15 dakika sonra görülmeye başlar, 2 saat içinde daha aşikâr olur. Reserpin beyin dokusundan kaybolduktan sonra uzun müddet devam eder. Buna göre reserpin ile yapılan tecrübelerimizde kabul ettiğimiz yarım saatlik müşahede müddeti kısa olmakla beraber reserpin'in merkezi tesirlerinin görülmeye başlaması için kâfi bir müddettir. Reserpin tarafından serbest hale geçirilen ve dolaşıma geçen serotonin reserpin tesirinden sorumlu değildir.

Reserpinin merkezî tesirlerinden tamamiyle farklı olan periferik tesirleri de vardır :

Yukarda reserpin'in sempatik postanglioner sinirlerin ucundaki noradrenalin'i serbest hale getirerek kesafetini azalttığından bahsedilmişti. Bu şekilde organlardaki sempatik tonusunu azaltan yani sempatikolitik olan periferik tesirin yanında reserpin bunun tamamiyle zıddı olan diğer bir periferik tesire sahiptir. Maxwell ve ark. (47, 48) spinal köpekte veya pentobarbitalle anestezî edilmiş intakt köpekte önceden hexamethonium verildikten sonra reserpin verildiğinde kan basıncının derhal ve nisbeten kısa bir süre için yükseldiğini gördüler. Bu tesir ganglion blokajı halinde de görüldüğüne göre periferik tesir olarak mütalâa edilebilir. Adeleye direkt tenbih ihtimal dahilinde değildir. Regitin ile bu presor tesir ortadan kaldırıldığına göre sempatik humoral bir faktör ile karışır. Muhtemelen sürrenal medullasından reserpin tesiri ile adrenalin deşarjının büyük rolü vardır. Reserpin'in sürrenal medullasında adrenalin depletion'u yaptığı bir çok araştırmacılar tarafından tesbit edilmiştir (13, 34, 44, 45). Reserpin'in bu tesirinde ganglion stimüle edici bir tesirinin de rolü vardır (47). Cocainisé köpeklerde reserpin'in hipertansör tesir etmesinde de (35, 66) bu sempatikomimetik tesirinin rolü vardır. Adrenalektomize hayvanda cocaine - reserpine hypertensionun büyük ölçüde azalması (35) burada sürrenal medullasından olan adrenalin deşarjının büyük rolü olduğunu teyit eder. ali plânda olarak sempatik postganglioner sinir uçlarındaki bağı adrenalin'in serbest hale geçmesi rol oynayabilir.

Biz sıçanlardaki tecrübelerimizde 8 sıçandan 6 sunda reserpin'in 0.5 mg/kg dozunda entavenöz olarak verilmesini müteakip (birinde Bezold-zarisch tesirine benzer bir cevabı müteakip olmak üzere) kan basıncında 6 - 20 mm Hg arasında değişen bir yükselme tesbit ettik. Bunda reserpin'in bahsedilen sempatikomimetik tesirinin rolü olması kuvvetle muhtemeldir. Salmoiraghi ve ark. (63) sıçanda serotonin vererek kan basıncında tesbit ettikleri değişmeler reserpin'in kine benzerse de bu reserpin'in sıçanda kan basıncı üzerindeki tesirinin serotonin vasıtası ile olduğunu düşünmeye kâfi gelmez. Kan basıncı yükselmesi papaverine ile düşmediği halde chlorpromazin gibi adrenolitik bir maddenin zerkini müteakip sür'atle düşmesi de bu yükselmenin sempatikomimetik tesirden olması lehine bir bulgudur. Sıçanda reserpin verilisini müteakip adrenalin deşarjı Camanni ve ark. (13); Kronebarg ve ark. (44) ve Holtz ve ark. (34) tarafından tesbit edilmiştir. Reserpin'in sıçandaki bu tesiri tavşanda olduğu gibi santral değil periferiktir; zira splanknik sinirlerin kesilmesinden sonra da görülür. Tecrübelerimizde intakt kedilerden birinde tesbit

edilen kan basıncı yükselmesinde de böyle bir tesirin rol oynaması muhtemeldir.

Tecrübelerimizde köpek, kedi ve sıçanda reserpinden sonra verilen ephedrin'e karşı pressor cevapta gerek şiddet ve gerekse devam müddeti itibarı ile hayvan cinsine göre nisbette az veya çok bir artma olduğunu tesbit ettik. Artma en fazla köpekte oldu; pressor cevabın şiddeti intakt hayvandakine göre ortalama olarak % 174, devam müddeti % 41 nisbetinde arttı. Bu nisbetler kedide sırası ile % 61, % 41 oldu. Sıçanda pressor cevabın şiddeti ortalama olarak % 36 nisbetinde arttı, devam müddetinde aşikâr bir değişme olmadı. Önceden ephedrin verilmiş hayvanlarda, ephedrin'in yaptığı kan basıncı yükselmesi geçtikten sonra verilmiş olmasına rağmen 0.25 mg/kg dozunda reserpin, bir köpekte azamî 80 mm Hg yi bulan 30 dakika süren, bir kedide 25 mm yi bulan 40 dakika devam eden bir hipertansiyon husule getirdi. Horita (35) nin kokainize köpekte reserpin ile yaptığı tecrübelerde hipertansiyon 20 - 60 dakika sürmüştür, bu bakımdan bizimkine uymaktadır. Bu müddet reserpinden sonra kateşolaminlerin deşarjının devam müddeti hakkında fikir verebilir. Buna göre ani bir deşarj olmadığını deşarjın süresinin en aşağı pressor cevabın devam müddeti kadar olduğunu söyleyebiliriz.

Bejrablaya ve ark. (6), Burn ve ark (11, 12) reserpinle muamele edilmiş köpeğin kalp - akciğer preparatında, spinal kedide ve gene reserpinle muamele edilmiş tavşanın perfüzyon yapılan izole kulağında ephedrin ve tyramin gibi sempatikomimetiklerin vasokonstriksiyon ve kan basıncında yükselme meydana getirmediklerini veya bu tesirlerin çok az olduğunu tesbit etmişlerdir. Bu durum yukarıda ephedrin ve reserpin hakkında söylenen ve bizim tecrübelerimizde tesbit etmiş olduğumuz durumla tam bir tezat teşkil eder. Yalnız bu İngiliz araştırmacılarının tecrübelerinde ephedrin ve tyramin tatbiki hayvanlara bir kaç gün devamlı olarak reserpin verildikten sonra yapılmıştır. (12). Bu durumda kardiovasküler sistem noradrenalin ve adrenalin'den çok fakir bir duruma geldiğinden tesiri için bu maddelere muhtaç bulunan (25, 40) ephedrin tesir gösteremez.

Ephedrin'in reserpimize hayvanda kan basıncında normalden daha şiddetli tesir yapması veya hiç yapmaması gibi birbirine tamamen zıt durum kanaatimizde aynı hâdiseye bağlıdır. Reserpin'in sürrenal medullasından ve periferik sempatik dokudan noradrenalin ve adrenalin deşarjı yapmasına bağlanan inital sempatikomimetik tesiri ile ilâç verilisinden hemen sonra başlar ve kısa sürer (84). Bu esnada ephedrin verilirse kan basıncında şiddetli pressor cevap husule gelir. Bu deşarjı müteakip sürrenal medüllasındaki ve sempatik postganglioner sinirlerin ni-

hayetlerindeki noradrenalin ve adrenalin mevcudu azalır. Reserpin verilmede devam edilirse bu azalma daha da artar. Ephedrin zerki tesirsiz kalır. O halde reserpin verilisinden sonra hemen ve çabuk kaybolan bir sempatikomimetik tesir safhası ve bunu takip eden uzun süreli, merkezi ve periferik iki komponenti bulunan sempatikolitik tesir safhası görülür. Bu nazari mütalâamızın teyidi için ikinci bir çalışma yapmamız yerinde olacaktır.

Çalışmalarımızda reserpin'den sonra verilen adrenalin ve noradrenalin'e karşı pressor cevapta köpek ve kedide artma, sıçanda ise azalma bulunmuştur. Harrison ve ark. (25) ve Be'n ve ark. (5) yaptıkları tecrübelerde reserpin verilisinden kısa zaman sonra sempatik mediatörlere karşı dolaşım sisteminde hassasiyet meydana geldiğini görmüşlerdir. Bu iki pressor maddeye karşı reaktivitenin artmasında biri müsbet diğeri menfi iki faktör rol oynar. Ephedrin'e karşı reaktivitenin artmasından anlaşılacağı üzere tecrübelerimizde noradrenalin ve adrenalin zerkinin bir iki maddenin dokulardan mobilizasyonun fazlalaşmış olduğu bir safhada yaptık. Bu mobilize olan noradrenalin ve adrenalin damarlardaki reseptörlerin bir kısmını işgal ederek dışardan verilen noradrenalin ve adrenalin'in tesirini azaltır (6). Bu menfi faktörü teşkil eder. Reserpin'in merkezi vasomotor merkezleri inhibe ettiğini söylemiştik. Buna bağlı olarak reserpin karot's oklüzyonundan ve kesilmiş vagus'un santral ucunun tenbihinden mütevellit pressor cevabı kaldırır. Bu duruma göre reserpin'in chlorpromazine de olduğu gibi tampon reflekslerini ortadan kaldırdığını söyleyebiliriz. Bu kan basıncında her iki yöndeki değişmelerin egzajerasyonunu mucip olur. Bu noktada da müsbet faktörü teşkil eder. Tecrübelerimize dayanarak noradrenalin ve adrenalin'e karşı cevapta reserpin'den sonra husule gelen değişme konusunda kedi ve köpek müsbet faktörün sıçanda ise menfi faktörün hakim durumda olduğunu söyleyebiliriz.

Reserpin'den sonra ephedrin'e cevapta görülen tezadlı iki durumda olduğu gibi, bahsedilen menfi faktör dokuların noradrenalin ve adrenalin'den fakiricimleri ile bu iki maddeye karşı reaktivite müsbet tesir gösterir. Böylece reserpin'den sonra noradrenalin ve adrenalin'e karşı husule gelen periferik doku hassasiyeti izah edilmiş olur. Tabiiyle bu mesele bizim tecrübelerimizde mevzubahis olamaz.

MEPROBAMAT İLE YAPILAN TECRÜBELERİN MÜNAKAŞASI

Meprobamat'ın periferik tesirleri çok az tetkik edilmiştir. Berger'in tranquilizanları otonomik supressant ve merkezi rölaksant diye ikiye ayıran tasnifinde meprobamat merkezi rölaksant gurubuna ithal edilmiştir (23). Berger'e göre Meprobamat sıçanda büyük dozlarda kalp, solunum ve diğer otonomik fonksiyonlara kayde değer bir şekilde dokunmadan reversibl iskelet kası paralizisi yapar. Küçük dozlar sedasyon ve adali rölaksasyon husule getirir (7). Mercier ve ark. (54), meprobamat'ın kedide periferik ve merkezi, çeşitli nöral strüktürlerin elektriki tenbihi ile husule gelen hipertansif reaksiyonlar üzerine tesirini araştırmışlardır. Meprobamat'ın beyin sapındaki retiküler maddenin, arka hipotalamus'un ve sıyoatik sinirin merkezi ucunun tenbihine bağlı olarak meydana gelen hipertansiyonu azalttığı, buna mukabil vagus'un merkezi ucunun tenbihi ile husule gelen hipertansif cevapta çok az değişme yaptığı görülmüştür. Bu araştırmalarda kullanılan doz 20 - 50 mg/kg dır. Bu neticeler, bu dozdaki Meprobamat'ın hipotalamus ve bulbustaki vazokonstriktör merkezler üzerine depresif tesir yaptığını gösterir. 20 - 60 mg/kg dozunda meprobamat köpeklerde karotis arteri okliasyonuna bağlı pressor cevabı küçültür veya tamamıyla ortadan kaldırır. Köpeklerde meprobamat'ın ganglion bloke edici tesiri haiz olduğu tesbit edilmiştir (23). Meprobamat antispazmotik tesire de sahip görünmektedir. Fakat bu ancak yüksek kesafetlerde görülür (7, 23, 69).

Vazomotor merkezler üzerine olan tesiri, ganglion bloke edici tesiri ve daha geri plânda olarak antispazmotik tesiri dolayısıyla büyük dozda verilen meprobamat'ın kan basıncında düşüklük yapabileceği neticesine varılır. Biz tecrübelerimizde sıçanda 3 mg/kg, köpek ve kedide 6 mg/kg dozunda entravenöz yol ile tatbik ettiğimiz meprobamat'ın kan basıncında herhangi bir tesir husule getirmediğini tesbit ettik. Bizim kullandığımız dozlar yukarıda bahsedilen tesirleri husule getiren dozlara göre oldukça düşüktür. Kan basıncındaki muhtemel düşmenin husule gelmesinde bunun rolü olabileceği akla gelir.

Meprobamat 20 - 50 mg/kg miktarında verilince kedide adrenalin ve noradrenalin'in kan basıncını yükseltici tesirini değiştirmemiştir (54). Bu diğer otörler tarafından da teyit olunmuştur (3,7). Biz tecrübelerimizde meprobamat'ın yukarıda bildirilen dozlarda kedi ve köpek'te adrenalin, noradrenalin ve ephedrin'in kan basıncı yükseltici tesirlerinde farklı nisbetlerde olmak üzere küçük ölçüde azalma yaptığını tesbit ettik. Sıçanda ephedrin'in kan basıncını yükseltici tesiri meprobamat'tan

sonra değişmedi; adrenalin ve noradrenalin'inde azalma oldu. Meprobamat'ın sempatikomimetik aminlere karşı, pressor cevaba karşı tesiri mevzuu üzerinde çok az çalışıldığından bunun üzerinde mütalâa yürütmek için daha geniş tamamlayıcı çalışmalara ihtiyaç vardır. Bu sebepten biz sadece neticelerimizi bildirmekle iktifa ediyoruz.

H Ü L A S A

- 1 — 0,25 mg/kg chlorpromazin, sıçanda kan basıncını devamlı olarak düşürdü. Bundan sonra verilen sempatikomimetik aminlere karşı pressor cevap büyük ölçüde olmak üzere azalmıştır.
- 2 — 2 mg/kg chlorpromazin kedi ve köpekte kan basıncını düşürdü. Başlangıçtaki düşmeden sonra kan basıncı biraz yükseldi; fakat hiç bir zaman inisiyal seviyeye erişmedi. Chlorpromazinden sonra verilen adrenalin ve noradrenalin, kedide intakt hayvandakinden daha büyük pressor tesir yaptılar. Köpekte adrenalin'e karşı pressor cevap küçüldü, noradrenalin'e karşı olan aşağı yukarı değişmedi. Her iki hayvan cinsinde de ephedrin'in yaptığı kan basıncı yükselmesi chlorpromazin'den sonra önemli derecede azaldı.
- 3 — Reserpin sıçanda kan basıncında umumiyetle yükselme yaptı. Reserpin'den sonra verilen adrenalin ve noradrenalin'in yaptığı kan basıncı yükselmesi intakt hayvandakine nisbetle az oldu.
- 4 — Kedi ve köpekte 0,25 mg/kg reserpin kan basıncında umumiyetle bir değişiklik yapmadı veya hafif düşürdü. Reserpin'den sonra adrenalin ve noradrenalin'in yapmış olduğu kan basıncı yükseltmesinde biraz artma husule geldi.
- 5 — Reserpinlenmiş kedi ve köpekte ephedrin'in yaptığı kan basıncı yükselmesi gerek şiddet gerek devamı bakımından büyük nisbette fazlaladı. Sıçanda sadece şiddet bakımından % 36 nisbetinde artma görüldü. Devamı reserpin'den sonra aşağı yukarı değişmedi.
- 6 — Efedrinize kedi ve köpekte reserpin kan basıncında aşıkâr ve devamlı yükselme yaptı.
- 7 — Sıçana verilen 3 mg/kg, kedi ve köpeğe verilen 6 mg/kg Meprobamat kan basıncında bir değişme yapmadı. Meprobamat'tan sonra adrenalin noradrenalin ve ephedrin'in yaptığı kan basıncı yükselmeleri aynı kaldı veya hafif azaldı.

- 3 -- Metakortikotid hipertansiyonlu sıçanlarda adrenalin ve noradrenalin'in yapmış olduğu kan basıncı yükselmesi intakt sıçanlardakine göre çok fazla oldu. Chlorpromazin, bunlarda, kan basıncında intakt hayvandakinden daha küçük düşme yaptı. Kan basıncı chlorpromazin'den sonra da adrenalin ve noradrenalin'e karşı hiperreaktif durumunu muhafaza etti.
- 9 -- Neticeler elimizde mevcut referanslar muvacehesinde münakaşa edildi.

R E F F E R A N S L A R

- 1 -- Achelis, J. D. ve Kroneberg, G. *Arzneimittel Forsch.*, 4: 204, 1955.
- 2 -- Aand, B. K., Dua, S. ve Malhotra, Cl. *Brit. J. Pharmacol.*, 12: 8, 1957.
- 3 -- Beckman, H. *Drugs*, Saunders, Philadelphia, 1958.
- 4 -- Bein, H. J. *Pharmacol. Rev.*, 8: 435, 1956.
- 5 -- Bein, H. J. *Experientia*, 9: 107, 1953.
- 6 -- Bejrablava, D., Burn, J. H. ve Walker, M. *Brit. J. Pharmacol.*, 13: 461, 1958.
- 7 -- Berger, F. M. *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, 112: 413, 1954.
- 8 -- Bhargava, K. P. ve Borison, H. L. *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, 115: 464, 1955.
- 9 -- Bhargava, K. P. ve Borison, H. L. *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, 119: 395, 1957.
- 10 -- Burn, J. H. ve Aand, M. J. *Lancet*, 2: 1097, 1957.
- 11 -- Burn, J. H. *Brit. J. Pharmacol.*, 13: 471, 1958.
- 12 -- Burn, J. H. *Lancet*, 1: 673, 1958.
- 13 -- Camanni, F., Losaua, O., Molinatti, G. M. ve Olivetti, M. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 123: 430, 1960.
- 14 -- Courvoisier, S., Fourmel, J., Ducrot, R., Kolsky, M. ve Koetschet, P. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 92: 305, 1953.
- 15 -- Dasgupta, S. R. ve Verner, S. *Brit. J. Pharmacol.*, 9: 383, 1954

- 16 -- Dasgupta, S. R., Mukherjee, K. L. ve Verner, G. Arch. int. Pharmacodyn., 97: 149, 1954.
- 17 — Delga, J. ve Hazard, R. Arch. int. Pharmacodyn., 109: 446, 1957.
- 18 — Delga, J. ve Hazard, R. Arch. int. Pharmacodyn., 117: 88, 1958.
- 19 — Duff, R. S. ve Ginsburg, J. Brit. J. Pharmacol., 11: 318, 1956.
- 20 -- Feldman, Sh. ve Kidron, D. P. Arch. int. Pharmacodyn., 111: 70, 1957.
- 21 — Feldman, Sh. ve Eliakim, M. Arch. int. Pharmacodyn., 116: 340, 1958.
- 22 — Foster, C. A., O'Mullane, E. J., Caskeli, P. ve Churchill - Davidson, H. C. Lancet, 287: 614, 1954.
- 23 -- Garrett, J., Osswald, W. ve Ferraz jr., A. Arzneimittel Forsch., 8: 511, 1958.
- 24 — Ginsburg, J. ve Duff, R. S. Brit. J. Pharmacol., 11: 180, 1956.
- 25 — Goodman L. S. ve Gilman, A. The Pharmacological Basis of Therapeutics, 2 nd Ed., Macmillan, New York, 1956.
- 26 — Gross, F. Arch. für Exp. Path. u. Pharmacol., 232: 161, 1958.
- 27 — Gross, F. ve Schmidt, H. Arch. für Exp. Path. u. Pharmacol., 233: 311, 1958.
- 28 -- Gyeimek, L., Lazar, I. ve Csak, A. Zs. Arch. int. Pharmacodyn., 107: 62, 1956.
- 29 — Harrison, F. ve Goth, A. J. Pharmacol. Exper. Therap., 116: 262, 1956.
- 30 — Herman, H., Chatonnet, J. ve Vial, J. Arch. int. Pharmacodyn., 117: 203, 1958.
- 31 — Heymans, C., de Schaepdryver, A. F. ve King, T. O. Arch. int. Pharmacodyn., 107: 479, 1956.
- 32 — Hess, S. M., Shore, P. A. ve Brodie, B. B. J. Pharmacol. Exper. Therap., 118: 84, 1956.
- 33 — Hilton, J. G. ve Brown, R. V. Arch. int. Pharmacodyn., 109: 487, 1957.
- 34 — Holtz, P., Balzer, H. ve Westermann, E. Arch. für Exp. Path. u. Pharmacol., 231: 361, 1957.

- 35 — Horita, A. J. *Pharmacol. Exper. Therap.*, 122: 474, 1958.
- 36 — Horwitz, B., Kuskin, S. ve Wang, S. C. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 120: 229, 1959.
- 37 — Huidobro, F. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 98: 308, 1954.
- 38 — Jourdan, F., Duchène - Marullaz, P. ve Boissier, P. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 101: 253, 1955.
- 39 — Jourdan, F. ve Duchène - Marullaz, P. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 107: 307, 1956.
- 40 — Kantemir, İ. *Tedavin'in esası Farmakoloji. 2 inci Bas., A. Ü. Tıp Fakültesi Yayınlarından, Ankara, 1960.*
- 41 — Keller, R. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 107: 382, 1956.
- 42 — Kopera, J. ve Armitage, A. K. *Brit. J. Pharmacol.*, 9: 402, 1954.
- 43 — Kreindler, A., Zuckerman, E., Steriade, M. ve Chimion, D. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 120: 203, 1959.
- 44 — Kroneberg, G. ve Schumann, H. J. *Arch. für Exp. Path. u. Pharmacol.*, 231: 349, 1957.
- 45 — Kroneberg, G. ve Schumann, H. J. *Arzneimittel Forsch.*, 7: 279, 1957.
- 46 — Laborit, H. ve Huguenart, P. *Presse Médicale*, 59: 46, 1951.
- 47 — Maxwell, R. A., Plummer, A. J., Osborne, M. W. ve Ross, S. D. *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, 116: 42, 1956.
- 48 — Maxwell, R. A., Ross, S. D., Plummer, A. J. ve Sigg, E. B. J. *Pharmacol. Exper. Therap.*, 119: 69, 1957.
- 49 — Maxwell, R. A., Sylvestrowicz, H., Plummer, A. J., Povalski, H. ve Schneider, F. J. *Pharmacol. Exper. Therap.*, 128: 140, 1960.
- 50 — Meier, R. ve Litchten, L. *Arch. für Exp. Path. u. Pharmacol.* 232: 137, 1958.
- 51 — Melville, K. I. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 115: 278, 1958.
- 52 — Melville, K. I. ve Drapeau, J. V. *Arch. int. Pharmacodyn.*, 115: 306, 1958.
- 53 — Mercier, J., Schmitt, J., Navarro, J., Gavend, M - R. ve Gavend M. *Arch. int. Pharmacodyn.* 113: 336, 1957.

- 54 — Mercier, J. ve Dessaigne, S. Arch. int. Pharmacodyn., 121: 38, 1959.
- 55 — Moffitt, L. ve Glass, H. G. J. Pharmacol. Exper. Therap., 113: 33, 1955.
- 56 — Muscholl, E. ve Vogt, M. Brit. J. Pharmacol., 12: 535, 1957.
- 57 — Orlans, F. B. H., Finger, K. F. ve Brodie, B. B. J. Pharmacol. Exper. Therap., 128: 131, 1960.
- 58 — Paasonen, M. K. ve Dewes, P. B. Brit. J. Pharmacol., 13: 84, 1958.
- 59 — Page, I. H. J. Pharmacol. Exper. Therap., 105: 58, 1952.
- 60 — Pletscher, A., Shore, P. A. ve Brodie, B. B. J. Pharmacol. Exper. Therap., 116: 84, 1956.
- 61 — Plummer, A. J., Maxwell, R. A., Ross, S. ve Furness, P. J. Pharmacol. Exper. Therap., 122: 62 A, 1957.
- 62 — Riebeling, C. Arzneimittel Forsch., 7: 181, 1957.
- 63 — Saldiraghi, G. C., Page, I. H. ve McCubbin, J. W. J. Pharmacol. Exper. Therap., 118: 477, 1956.
- 64 — Schiller, A. A. ve Henley, E. D. Arch. int. Pharmacodyn., 110: 433, 1957.
- 65 — Schmitt, H. ve Schmitt, H. Arch. int. Pharmacodyn., 117: 374, 1958.
- 66 — Schmitt, H. ve Schmitt, H. Arch. int. Pharmacodyn., 120: 251, 1959.
- 67 — Schneider, J. A. ve Yonkman, E. F. J. Pharmacol. Exper. Therap., 11: 84, 1954.
- 68 — Schneider, J. A. Am. J. Physiol., 181: 64, 1955.
- 69 — Schneider, J. A. ve Rinehart, R. K. J. Pharmacol. Exper. Therap., 116: 51, 1956.
- 70 — Sherif, M. A. F., Chata, M. K. ve Madkour, M. K. Arch. int. Pharmacodyn., 115: 269, 1958.
- 71 — Sturtevant, I. M. ve Radcliffe, M. J. Arch. int. Pharmacodyn., 118: 70, 1959.
- 72 — Tripod, J., Bein, H. J. ve Meier, R. Arch. int. Pharmacodyn., 96: 406, 1954.
- 73 — Vacek, L. Arch. int. Pharmacodyn., 120: 97, 1959.
- 74 — Vacek, L. Arch. int. Pharmacodyn., 124: 461, 1960.

**FARE VE SIÇANLARDA, STRYCHNİNE VE CARDIAZOL'LE
HUSULE GELEN KRAMLARA KARŞI CHLORPROMAZİNE,
RESERPİNE VE MEPROBAMATE KULLANILMASI
HAKKINDA TECRÜBİ ARAŞTIRMALAR**

Dr. Ekrem ATABAY

Analeptiklerin, muayyen dozlarda, fare ve sıçanlarda kramp tevlit ettiğini biliyoruz. Bu tesir bilhassa STRYCHNİNE ve CARDIAZOL'de daha tipik olarak görülmektedir. Biz de tecrübelerimizde tercihan bu iki analeptiği kullandık ve antagonist olarak da CHLORPROMAZİNE, RESERPİNE ve MEPROBAMAT'ı denedik. Çalışmalarımıza önce, Strychnine ve Cardiazol'un fare ve sıçanlarda, kramp ve letal dozunu tesbitle başladık. Handbook of Toxicology'de (1), Strychnine için MLD (minimum lethal dose), subcutan yolla, farelerde; 0,50 - 1,25 mg/kg; sıçanlarda da, 3 mg/kg olarak bildirilmektedir. Bu dozları esas alarak, çalışmalarımıza 0,50 mg/kg la başladık ve 3 mg/kg'a kadar çıktık; elde ettiğimiz neticeler, aşağıda, tablo 1 de gösterilmiştir.

TABLO : I

| Verilen ilaç ve miktarı | Tecrübe hayvanı ve adedi | Sontuç | |
|-------------------------|--------------------------|--------|------|
| | | Kramp | Ölüm |
| Strychnine 0,50 mg/kg. | 8 Fare | — | — |
| Strychnine 0,75 mg/kg. | 9 Fare | 2 | — |
| Strychnine 1 mg/kg. | 13 Fare | 13 | 5 |
| Strychnine 1,5 mg/kg. | 10 Fare | 10 | 10 |
| Strychnine 0,50 mg/kg. | 7 Sıçan | — | — |
| Strychnine 1 mg/kg. | 14 Sıçan | 6 | 1 |
| Strychnine 1,5 mg/kg. | 8 Sıçan | 8 | 4 |
| Strychnine 2 mg/kg. | 10 Sıçan | 10 | 10 |
| Strychnine 3 mg/kg. | 5 Sıçan | 5 | 5 |

Yukarıda da görüldüğü gibi, 40 fare ve 44 sıçan üzerinde yaptığımız tecrübelerde, farelerde 1 mg/kg; sıçanlarda da 1,5 mg/kg miktarında cilt altından verdiğimiz Strychnine'in mutlak kramp husule getirdiğini ve % 50 ölüm tevlit ettiğini (LD₅₀) tesbit ettik.

Cardiazol için LD₅₀ Handbook of toxicology'de, farelerde 80 mg/kg, sıçanlarda 75 - 150 mg/kg olarak gösteriliyor (cilt altı). Biz, 32 fare ve 30 sıçan üzerinde yaptığımız tecrübeler sonunda, cilt altından zerk suretiyle Cardiazol'un kramp ve letal dozunun farelerde: 50 - 60 mg/kg; sıçanlarda da 100 mg/kg olduğunu tesbit ettik (tablo II) ve müteakip çalışmalarımızda hep bu dozları tatbik ettik.

TABLO : II

| Verilen ilaç ve miktarı | Tecrübe hayvanı ve adedi | Sonuç | |
|-------------------------|--------------------------|-------|------|
| | | Kramp | Ölüm |
| Cardiazol 40 mg/kg. | 10 Fare | — | — |
| Cardiazol 50 mg/kg. | 12 Fare | 12 | 9 |
| Cardiazol 60 mg/kg. | 10 Fare | 10 | 10 |
| Cardiazol 60 mg/kg. | 10 Sıçan | 1 | — |
| Cardiazol 75 mg/kg. | 12 Sıçan | 12 | 2 |
| Cardiazol 100 mg/kg. | 8 Sıçan | 8 | 8 |

Chlorpromazine, Reserpine ve Meproamate'a gelince: Her üçünün de intraperitoneal yolla derin sedasyon yapan miktarları kullanıldı. Bu dozları fare ve sıçanlarda, Chlorpromazine için 20 mg/kg; Reserpine için de 30 mg/kg olarak kabul ettik (2). Meproamate'ı ise, Propylene Glycol'deki mahlülünü 150 mg/kg hesabıyla verdik (3). Şimdi bu üç ilaçla, Strychnine ve Cardiazol kramplarına karşı elde ettiğimiz neticeleri görelim:

A — FARELERDE :

- 1 — CHLORPROMAZİNE - STRYCHNINE : 8 dişi ve erkek fareye 1 mg/kg Strychnine zerkinden sonra 20 mg/kg LARGACTİL ip. verildi. 8 inde de tipik kramplar müşahade ettik; 6 sı öldü: Diğer 6 fareye önce 20 mg/kg Largactil ve 1/2 saat sonra 1 mg/kg Strychnine verildi. 6 sında da kramp görüldü: 4 ü öldü.

- 2 — RESERPINE - STRYCHNINE : 6 fareye 1 mg/kg Strychnine zerkinden sonra 30 mg/kg hesabı ile Serpasil verildi. 6 sında da kramplar husule geldi; 4 ü öldü. Diğer 8 fareye de önce; aynı miktar Serpasil ve 1/2 saat sonra Strychnine zerkettik ; Husule gelen krampları müteakip hepsi öldü.
- 3 — MEPROBAMATE - STRYCHNINE : 10 fareye önce 150 mg/kg Meprobamate ve 1/2 saat sonra Strychnine zerkedildi. 6 sında kramp görüldü: 2 si öldü. Diğer 8 fareye de önce Strychnine, bilahare Meprobamate verildi. 4 ünde kramp müşahede ettik; 3 ü öldü.

B — SIÇAN'LARDA :

- 1 — CHLORPROMAZINE - STRYCHNINE : 12 siçan'a aynen, farelerde olduğu gibi, evvel ve sonra olmak üzere 1,5 mg/kg hesabı ile Strychnine ve 20 mg/kg Chlorpromazine verdik. Hepsinde kramp husule geldi ve 9 u öldü.
- 2 — RESERPINE - STRYCHNINE : 14 siçan'a yine evvel ve sonra olmak üzere, 1,5 mg/kg Strychnine ve 30 mg/kg Serpasil zerkettik; hepsi de tipik kramplar gösterdi ve 9 tanesi öldü.
- 3 — MEPROBAMATE - STRYCHNINE : 16 erkek ve dişi siçan'a aynı metotla 150 mg/kg Meprobamate ve 1,5 mg/kg Strychnine zerkedildi; 7 sinde kramp hali görüldü. Bunların 4 ü ve kramp göstermeyenlerin 1 i, cem'an 5 tanesi öldü.

SONUÇ : Chlorpromazine ve Reserpine, Strychnine'e karşı tamamen tesirsizdir. Fakat Meprobamate'nin, hafif de olsa, bir anti-strychnine tesiri düşünülebilir. Bu çalışmalar Tablo III de gösterilmiştir.

TABLO : III

| Tecrübe hay- vanı ve adedi | Verilen ilaç ve miktarı | SONUÇ | |
|----------------------------------|---|-------|------|
| | | Kramp | Ölüm |
| 14 Fare | Strychnine (1 mg/kg) — Chlorpromazine (20 mg/kg). | 14 | 10 |
| 12 Sığan | Strychnine (1,5 mg/kg) — Chlorpromazine (20 mg/kg). | 12 | 9 |
| 14 Sığan | Strychnine (1 mg/kg) — Reserpine (30 mg/kg). | 14 | 12 |
| 14 Fare | Strychnine (1,5 mg/kg) — Reserpine (30 mg/kg). | 14 | 9 |
| 18 Fare | Strychnine (1 mg/kg) — Meprobamate (150 mg/kg). | 10 | 5 |
| 16 Sığan | Strychnine (1,5 mg/kg) — Meprobamate (150 mg/kg). | 7 | 5 |

Şimdi, Cardiazol'le yaptığımız tecrübeleri görelim :

A — FARE'LERDE :

- 1 — CHLORPROMAZİNE - CARDİAZOL : 12 fare'ye 60 mg/kg Cardiazol cilt altından, 20 mg/kg Chlorpromazine de intraperitoneal zerkedildi (evvel ve sonra). Hepsinde krampolar görüldü ve 10 u öldü.
- 2 — RESERPİNE - CARDİAZOL : 10 fare'ye 60 mg/kg Cardiazol ve 30 mg/kg Reserpine verildi (evvel ve sonra). Hepsi de tipik krampoları müteakip öldü.
- 3 — MEPROBAMATE - CARDİAZOL : 16 dişi ve erkek fare'ye, aynı metod ve yolla, 150 mg/kg Meprobamate, 60 mg/kg Cardiazol verdik. 3 ünde krampolar görüldü; 4 tanesi öldü.

B — SIĞAN'LARDA :

- 1 — CHLORPROMAZİNE - CARDİAZOL : 10 siğan'a, yine evvel ve sonra tatbik edilmek sureti ile, 100 mg/kg hesabı ile Cardiazol ve 20 mg/kg olarak Chlorpromazine verdik; hepsi de tipik krampoları müteakip öldü.

- 2 — RESERPINE - CARDIAZOL : Yine 10 sıçan'a, aynı şekilde, 100 mg/kg Cardiazol cilt altından ve 30 mg/kg Reserpine i. p. verildi. Hepsinde kramp görüldü; 8 i öldü.
- 3 — MEPROBAMATE - CARDIAZOL : 20 dişi ve erkek sıçan'ın 12 sine önce 150 mg/kg Meprobamate ve 1/2 saat sonra 100 mg/kg cardiazol, 8 ine de önce Cardiazol ve hemen sonra Meprobamate yaptık. Hiçbirinde kramp da görülmedi, ölen de olmadı. Bu çalışmalar da tablo IV de gösterildi.

TABLO : IV

| Tecrübe hayvan ve adedi | Verilen ilaç ve miktarı | SONUÇ | |
|-------------------------|---|-------|------|
| | | Kramp | Ölüm |
| 12 Fare | Cardiazol (60 mg/kg) — Chlorpromazine (20 mg/kg) | 12 | 10 |
| 10 Sıçan | Cardiazol (100 mg/kg) — Chlorpromazine (20 mg/kg) | 10 | 10 |
| 10 Fare | Cardiazol (60 mg/kg) — Reserpine (30 mg/kg) | 10 | 10 |
| 18 Sıçan | Cardiazol (100 mg/kg) — Reserpine (30 mg/kg) | 10 | 8 |
| 16 Fare | Cardiazol (60 mg/kg) — Meprobamate (150 mg/kg) | 3 | 4 |
| 20 Sıçan | Cardiazol (100 mg/kg) — Meprobamate (150 mg/kg) | — | — |

HÜLÂSA VE SONUÇ

Fare ve sıçanlarda yaptığımız deneylerde, Cardiazol ve Strychnine'in cilt altı kramp ve letal dozunı tesbit edilmiş ve bu dozlarla tevlit edilen kramplara karşı Chlorpromazine, Reserpine ve Meprobamate'nin antagonist tesiri olup olmadığı araştırılmıştır. Yukarıda bildirilen tecrübelerimize göre :

Reserpine ve Chlorpromazine, Strychnine ve Cardiazol'un öldürücü ve kramp dozlarına karşı, tamamen tesirsizdir. Meprobamate ile, Strychnine ve Cardiazol arasında, muayyen bir antagonizme tesbit edilmekte ise de, bu tesir, Cardiazol'e karşı daha belirgin olarak görülmüştür.

SUMMARY AND CONCLUSION

During our experiments, we have determined the convulsion and lethal doses of Cardiazol and Strychnine in rats, by subcutaneous injection. Through this method we have searched the antagonisme of Chlorpromazine, Reserpine and Meprobamate against both drugs. The result of experiments is such as the following :

Reserpine and Chlorpromazine have no effect against the convulsion and lethal doses of Cardiazol and Strychnine. But, although an antagonism existe between Meprobamate, Strychnine and Cardiazol, This effect is more observable against Cardiazol.

L I T E R A T U R

- 1) — HANDBOOK OF TOXICOLOGY (Vol: 1 — Acute toxicities — W. S. Spector, 1956)
- 2) — HANDBOOK OF TOXICOLOGY (Vol: IV — Tranquilizers — M. Gordon — R. F. J. Mc Candless — S. W. Lipsman, 1959).
- 3) — THE JOURNAL OF PHARMACOLOGY And EXPERIMENTAL THERAPEUTICS (Vol: 129 — No: 1 — May 1960).
- 4) — BRITISH JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND CHEMOTHERAPY (Vol: 14 — No: 1 — March 1959).