

T. C.

Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı
Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha
Enstitüsü

TÜRK
HİJİYEN ve TECRÜBÎ
BİYOLOJİ DERGİSİ

Cilt : XXIII — Sayı : 2
(1963)

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY



REVUE TURQUE D'HYGIÈNE ET DE BIOLOGIE EXPÉRIMENTALE



TÜRKISCHE ZEITSCHRIFT FÜR HYGIENE UND EXPERIMENTELLE BIOLOGIE

(TURK. HYG. — EXP. BIOL)

Vol : XXIII — No. 2

ISSUED BY
PUBLIÉ PAR
HERAUSGEGEBEN VOM

REFİK SAYDAM MERKEZ HIFZISSİHHA ENSTİTÜSÜ (ANKARA)-
TARAFINDAN NEŞREDİLMİŞTİR

Senede üç defa çıkar.

The Bulletin is issued three times a year.

Revue paraissent trois fois par an.

Die Zeitschrift erscheint dreimal Jaerlich.

5 — Dr. A. Muvaffak AKMAN

| | |
|---------------------------------|-----|
| Şigella Antikorları : III | 202 |
| Shigella Antibodies : III | 215 |

6 — Dr. Enver ENGİN

| | |
|---|-----|
| Nocardia ve Streptomyces cinslerinin farklı gelişme karakteristikleri üzerinde çalışmalar | 220 |
| Further studies on the differential growth characteristics of Nocardia and Streptomyces species | 231 |

7 — Dr. C. GÖKBERK - Dr. K. BAYADAL

| | |
|---|-----|
| 1962 yılında Türkiye Sıtma Eradikasyonu Kampanyasında Entomolojik faaliyetler | 243 |
| Entomological activities in Malaria Eradication in Turkey in 1962 | 252 |

8 — Dr. Aral GÜRSEL

| | |
|---|-----|
| Tüberküloz bakteriyolojisinde antibiyotik ve antibakteriyellere karşı rezistans tayini testlerinin standardizasyonu lüzumu | 254 |
| Sur les besoin de standardiser les methodes bacteriologiques de titrage de la resistance de Mycobacteries aux antibiotiques et antibacteriels | 266 |

9 — Dr. Orhan ALTINKURT

| | |
|--|-----|
| 2 — Phenyl, 3 — Methyl, tetrahydro 1,4 oxazin Hcl (Phenmetrazine) in Herbivor hayvanlardaki karakter değişikliği yapan vasfı hakkında | 271 |
| A propos de changement des caracteres chez les animaux herbivores de 2 — phenyl, 3 — methyl tetrahydro 1,4 oxazine HCL (Phenmetrazine) | 276 |

10 — Dr. Şükrü KAYMAKÇALAN

| | |
|---|-----|
| Rifamycine hakkında 5 ve 6 Haziran 1963 günlerinde Milano'da toplanan internasyonal simpozyumdan notlar | 277 |
|---|-----|

İ Ç İ N D E K İ L E R

Sayfa

- 1 — **Dr. Necmettin GÜRHAN - Dr. Enver İZGÜ**
- Türkiye'de içme sularından meydana gelmiş kitle halinde Arsenik zehirlenmelerine ait araştırmalar 151
- Research on the taking place of the mass Arsenic poisoning from drinking waters in Turkey 163
- 2 — **Dr. Vedat ONAN**
- Kemik ve mafsalsal tüberkülozunda Mycobacterium tuberculosis tipleri 166
- The types of Mycobacterium tuberculosis in bone and joint tuberculosis 170
- 3 — **Bahriye ÖZSÖZ**
- Santonin - Fenolphtalein tabletlerinde santonin'in Spektrofotometrik tayıni 172
- Spectrophotometric method for the determination of Santonin in Santonin - Phenolphtalein tablets 176
- 4 — **Dr. Elhan ÖZLÜARDA - Dr. Zeki DURUSU - Dr. Azmi ARI**
- Memleketimizde 1962 yılında yapılan çiçeğe karşı kitle aşılması ve elde edilen sonuçlar 179
- The mass Smallpox vaccination campaign carried out in Turkey in 1962 and the results obtained 195
- Vaccination en masse contre la Variole en Turquie en 1962 et resultats obtenus 198

TÜRKİYE'DE İÇME SULARINDAN MEYDANA GELMİŞ KİTLE HALİNDE ARSENİK ZEHİRLENMELERİNE AİT ARAŞTIRMALAR

Prof. Dr. Necmettin GÜRHAN (*)

Prof. Dr. Enver İZGÜ (**)

1962 yılı içinde Gülhane Askeri Tıp Akademisi Dermatoloji Kliniğine, Giresun İlinin Bulancak İlçesinin Piraziz bucağına bağlı Maden köyünden 5 hasta müracaat etmiştir. Bu 5 hastada deri belirtileri bakımından birbirine benzer bulgular görülmüştür. Bu hastalardan 4 tanesi yatırılarak, 1 tanesi de ayakta tedavi edilmiştir.

Bu hastalarda görülen müşterek bulgular özet olarak şöyledir:

Palmo - plantar bölgelerde keratodermi. Bilhassa göğsün üst kısımlarında daha şiddetli olmak üzere mercimek veya 1 kuruş büyüklüğünde benekli vasıfta melanodermi. Bundan başka hastalardan ikisinde el, ayak ve yüzlerinde ödem mevcuttu. Bir hastada ileri derecede nefes darlığı, ileri derecede iştahsızlık ve halsizlik mevcuttu. Ayrıca hastaların çoğunda el ve ayak sırtında verru şeklinde hiperkeratozik belirtiler de vardı.

Akkiz keratodermi sebepleri arasında, kendine özel manzara göstermesi ve deride yağmur damlası manzarası şeklinde pigmantasyon ile iştiraki bize bu hastaların arsenik ile temas etmiş olmaları ihtimalini düşündürdü.

Arsenik, gerek hekimlikte gerekse endüstri ve tarım alanlarında oldukça fazla kullanılan bir maddedir. Bu sebepten arsenik zehirlenmelerine sık tesadüf edilir. Hastalarımız tarımla uğraşmakla beraber başlıca geçim ve meşgaleleri fındık yetiştirmektir. Bunlardan birisi aynı zamanda bucakta terzilik yapmakla beraber bu köyde

(*) Gülhane Askeri Tıp Akademisi Cildiye Kliniği Direktörü

(**) Gülhane Askeri Tıp Akademisi Farmakoloji Enstitüsü Direktörü

ikamet etmektedir. Gecelerini ve boş zamanlarını köyde geçirmektedir. Tarım uzmanlarından öğrendiğimize göre, fındıklar için parazit mücadelesinde D.D.T. ihtiva eden ilâçlardan faydalanılmakta, arsenikli ilâçlar kullanılmamaktadır. Bu bilgiler bize arsenik ile temas imkânlarının gıdalarla ve bilhassa içme suları ile ilgili olup olmadığı araştırma lüzumunu hissettirdi. Köyden, hastalar vasıtası ile, kullandıkları sulardan nümuneler getirttik. Gülhane As. Tıp Akademisi Farmakoloji Lâboratuarında Gutzeit metodu ile ilk araştırmalar yapıldı. Bu sulardan bir kısmında normalin çok üstünde arsenik tesbit edildi. Bu araştırmalar bizi hastalığın sebep ve mahiyeti hakkında ışığa kavuşturdu. Keyfiyet şifahi olarak üst makamlara arz edildi.

Bulgularımızı teyid ve mahallinde başka hastalar bulunup bulunmadığını araştırmak maksadı ile üst makamların müsaadesi ile Maden köyüne araştırma yapmak üzere gittik. Bu araştırmaların neticelerini (ön rapor) şeklinde üst makamlara evvelce arz etmiştik.

Bu yazımızla tetkik ve tedavi edilen vak'aların müşahadeleri ile Maden köyünden alınan su nümunelerinde arsenik bakımından yapılan analizler hakkında bilgi verilecektir.

VAK'ALARIN KISA MÜŞAHADESİ :

1962 yılı içinde Gülhane Askeri Tıp Akademisi Deri Hastahkları Kliniğinde dördü erkek, biri kadın olmak üzere 5 arsenik entoksikasyonun belirtileri gösteren hasta tetkik ve tedavi edilmiştir. Hastaların yaşları 21 - 32 arasında değişmektedir.

Hastalarda görülen müşterek belirtiler şunlardır: Palmoplanter bölgelerde keratodermi. Keratodermi kirli sarı renkte, sert, yer yer mercimek cesametinde veya daha küçük punctué vasıf göstermektedir. Bundan başka, şiddetli olan 3 vak'ada el ve ayak sırtlarında mercimek cesametinde verrükö vasıfta lezyonlar mevcuttu. Bütün vak'alarda gayet vasıftar pigmantasyon görülmektedir. Bilhassa kapalı bölgelerde, göğsün üst kısımları ile sırtta şiddetli olmak üzere benekli manzarada leukomelanodermik vasıf (yağmur damlası manzarası) göstermektedir. En şiddetli vasıf gösteren iki vak'ada yüz ve ekstremitelerde ödem ve karında ascite mevcuttu. Şiddetli belirtiler gösteren 4 vak'ada tırnaklarda kalınlaşma ve esmer renkte transvers çiz-

çigiller vardı. Saçlar ve lenf ganglionları normal bulunmuştur. Üç vak'ada gastroentestinal bulgular tesbit edilmiştir. İki vak'ada hepato-megali, bir hastada şiddetli nefes darlığı ve dolaşım yetmezliği mevcuttu.

LÂBORATUAR MUAYENELERİ :

İdrar muayeneleri hepsinde normal idi. Üç vak'anın idrarında arsenik aranmış ve şu miktarlar bulunmuştur; % 0.175 mg., % 0.35 mg., % 0.16 mg.

Bir vak'ada saçlarda % 10 mg. arsenik tesbit edilmiştir.

Bir vak'ada hipokrom tipte anemi görüldü. Lökosit formüllerinde büyük bir değişiklik yoktu.

Diğer lâboratuar işlemlerinde kayda değer bir bulgu görülmemiştir.

TEDAVİ :

Tedavi olarak keratodermik lezyonlara keratolitik merhemler tatbik edilmiş, verrükö belirtiler elektrokoagülasyon ile tahrip edilmiştir. Dahili olarak bekompleks ve hiposülfid ihtiva eden ilaçlar verilmiştir.

Yukarıda müşahadeleri yazılı hastalarda görülen belirtiler ve bunların gelmiş olduğu bölgede yaptığımız incelemede, buralarda yaşayan bir çok kimselerin avuç ve tabanlarında vasıftar keratodermilerin bulunması, ayrıca derilerinde karakteristik yağmur damlası manzarasında pigmantasyonların bulunması, bize bu hastalığın sebebini arseniğe bağlı bir entoksikasyon olabileceği ihtimalini kuvvetle düşündürmüştür. Zira bu belirtileri yapabilecek başka bir olay yoktur. Nitekim mahallinde yapılan araştırmalarda bu husus teyid edilmiştir. Çünkü; Giresun ili, Bulancak ilçesi, Piraziz bucağına bağlı Maden köyü, 1930 dan bu yana, yavaş yavaş teessüs etmiş ve hastalıkta 20 yıldan beri bazı kimselerde görünmeğe başlamıştır. Hastalığın adı geçen köyde 20 - 25 yıl evvel kuyuların açılmasından ve bu kuyu sularının kullanılmağa başlamasından bir müddet sonra meydana çıktığı dikkatimizi çekmiştir. Bu şekilde, sebep olarak arsenik düşünöldükten sonra Gülhane Askeri Tıp Akademisi Farmakoloji

Lâboratuarı ile temasa geçilmiş ve arsenik bakımından lâboratuar araştırmalarına başlanılmıştır.

İlk deneyler, yukarıda müşahadeleri verilen hastaların vücut ve idrarlarında arsenik aramak sureti ile başlamış ve şu sonuçlar elde edilmiştir.

| | | | | | |
|--------------|---|----------|---|-------|-----|
| İzzet Bozat | : | İdrarda | % | 0.175 | mg. |
| | | Saçlarda | % | 10 | mg. |
| İsmail Bozat | : | İdrarda | % | 0.35 | mg. |
| Hamdi Mavi | : | İdrarda | % | 0.16 | mg. |

arsenik tesbit edilmiştir.

Bu bulgular, bizde, vak'aların arsenik zehirlenmesine duçar olduğu şüphesini kuvvetlendirmiştir. Bilâhare hastaların içtikleri sulardan nünuneler kendileri tarafından getirtilerek, bunlarda da arsenik yönünden gerekli tahliller yapılmıştır.

Bu tahliller neticesinde, bu suların bazılarında normalden fazla arsenik bulunmuş olduğundan, daha kesin ve ilmi bir sonuca varmak üzere, Maden köyüne bizzat gidilmiş, yerinde tetkikler yapılmış, usulüne göre alınan su nünuneleri lâboratuara getirilmiştir. Bu şekilde alınan su nünunelerine ait tahlil sonuçları şöyledir:

3-12-1962 günü saat 11.00 - 12.00 arasında, mezkûr köy sakinlerinden, hastaların kesif olarak bulunduğu bölgedeki kuyu, pınar ve çeşme sularından mahallinde yapılan araştırmaya ait husus ve özellikler Tablo 1 de gösterilmiştir.

TABLO : I (Suların yerinde yapılan fiziksel muayeneleri)

TABLO : I

| Suların Sıra No. | İli | İlçesi | Bucağı | Köyü | Clası | İsı (Hava) | İsı (Su) | Koku | Renk | Görünüş | Reaksiyon (PH) |
|------------------|-------|----------|---------|-------|-------|------------|----------|------|------------|----------------|----------------|
| I. | Gümüş | Bulancağ | Parazlı | Maden | Kuyu | 12 C. | 18 C. | Yok | Normal | Hafif Bulamık | 6.2 |
| II. | » | » | » | » | Çeşme | 12 C. | 11 C. | » | » | Çok hafif opal | 5.4 |
| III. | » | » | » | » | Kuyu | 12 C. | 11 C. | » | hafif sarı | Bulanık | 5.4 |
| IV. | » | » | » | » | Kuyu | 12 C. | 11 C. | » | Normal | Berrak | 5.4 |
| V. | » | » | » | » | » | 12 C. | 11 C. | » | » | Hafif opal | 6.0 |
| VI. | » | » | » | » | Pınar | 12 C. | 11 C. | » | » | » | 5.4 |
| VII. | » | » | » | » | » | 12 C. | 11 C. | » | » | Berrak | 6.0 |

Sıra numarası verilen bu suların köyde kimlere ait olduğu ve köyde alınmış mahalleri Tablo II de gösterilmiştir.

TABLO : II

| Suların sıra No. | Kimlere ait olduğu |
|------------------|--|
| I. | Hamdi MAVİ'nin bahçesindeki kuyu suyu |
| II. | Nail MAVİ'nin bahçesindeki pınar hazne suyu |
| III. | İsmail BOZAT'ın bahçesindeki kuyu suyu |
| IV. | Şükrü DEMİR'in bahçesindeki kuyu suyu |
| V. | Baştepe mahallesi kuyû suyu |
| VI. | Baştepe mahallesi pınar suyu |
| VII. | Madenköyü mahallesinde Pontus'lardan kalma akar çeşme. |

Not : Maden köyü, denizden takriben 100 metre yükseklikte tepeler üzerindedir. Kuyular da tepelerin üzerinde bulunmaktadır.

Bu yedi ayrı su nümunesi üzerinde lâboratuarda (GUTZEIT) metodu ile (") arsenik miktarı tayinleri yapılmıştır.

Arsenik miktar tayinlerinde elde edilen sonuçların grafiği Tablo III de görülmektedir.

TABLO : III

| Sular | Uzunluk | Bulunan miktarlar (%) |
|------------|---------|--------------------------|
| I. | 1,8 cm. | 0,026 mgr. |
| II. (1/4) | 1,5 cm. | 0,088 mgr. |
| III. (1/4) | 4,2 cm. | 0,240 mgr. |
| IV. | 4,4 cm. | 0,066 mgr. |
| V. | 0,1 cm. | eser |
| VI. | 0,1 cm. | eser |
| VII. | — | arsenik tesbit edilemedi |

STANDARTLAR

| | |
|---------------|---------|
| 1 — 0.01 mgr. | 0.6 cm. |
| 2 — 0.02 mgr. | 1.3 cm. |
| 3 — 0.03 mgr. | 2.1 cm. |

Not : 1 — Yukardaki miktarlar 100 ml. sudaki As. i göstermektedir.

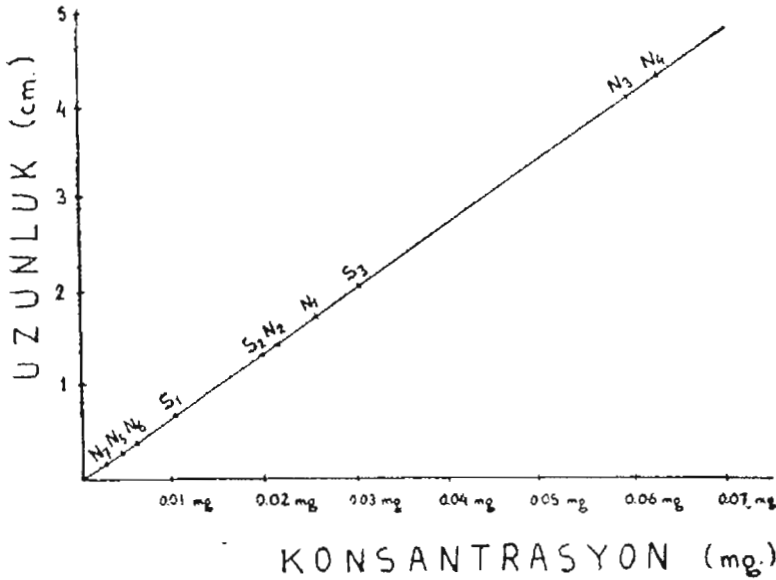
2 — Bazı sularda As. miktarı çok olduğundan 1 4 oranında sulandırılmıştır.

Amerikan Halk Sağlığı İdaresince sularda kabul edilen azami arsenik limiti litrede (0.05 mgr.) (") dir. Buna göre tahlil edilen sularda ise elde edilen arsenik miktarları tablo IV de gösterilmiştir. Bu husustaki Grafik ektir.

TABLO : IV

Suların sıra No.

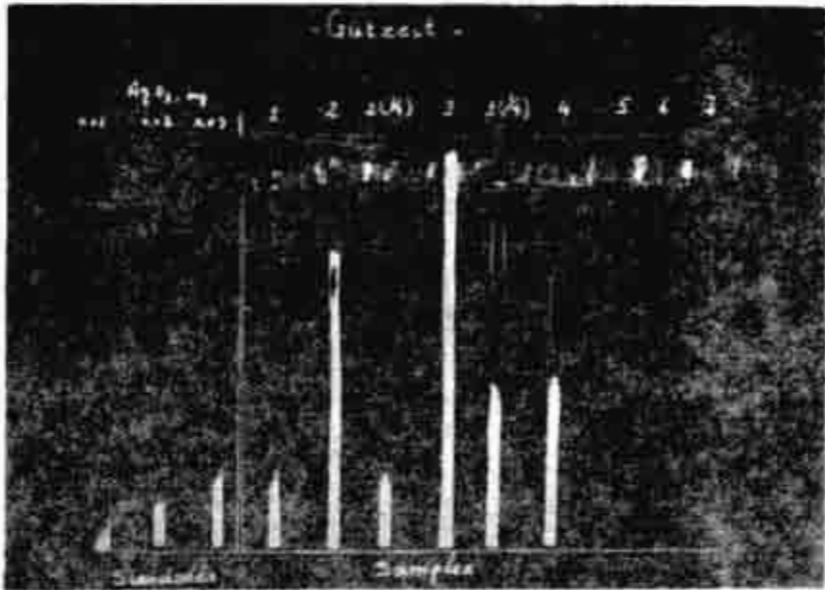
| | | |
|------|---------------------------------|------------|
| I. | Arsenik As 0: üzerinden litrede | 0.26 mgr. |
| II. | " " " " " " | 0.88 mgr. |
| III. | " " " " " " | 2.40 mgr. |
| IV. | " " " " " " | 0.66 mgr. |
| V. | " " " " " " | Limit altı |
| VI. | " " " " " " | Limit altı |
| VII. | " " " " " " | Yok |



S == Standart
N == Nümunce

GUTZEIT metodu ile yapılan bu sulam tahliline ait fotograf Tablo V de gösterilmiştir.

TABLO : V



Analizler daima standartlarla, içme ve şehir suarı ile mukayese olarak ve en az iki defa tekrar edilerek yapılmıştır.

Analiz esnasında Tablo IV de görüldüğü üzere (I, II, III, IV) numaralı sıklarda limitin çok üstünde ve hastalık üraya yapacak miktarlarda arsenik tesbit edilmiştir.

ARSENİK ZEHİRLENMELERİNDE GENEL BELİRTİLER

Oldukça sık rastlanan zehirleme şekillerinden biri de arsenik zehirlenmeleridir. Maden ocaklarında, altın ve bakır ocaklarında madenlerin eritilmesi esnasında meydana gelen buharlar bir miktar arsenik ihtiva ederler. Kurşun arsenit, kalsiyum arsenit, Paris yeşili fare zehiri olarak kullanılmaktadır. Bundan başka bir çok arsenik bileşikleri ziraatte insektisit olarak kullanılır. Çeşitli arsenik bileşimleri boya sanayisinde de kullanılır.

Eskiden hekimlikte ilâç olarak çok kullanılması, zehirlenmelerin sık sebeplerinden biri idi. Dünyada kitle halinde binlerce insanın arsenik zehirlenmelerine musab olduğu da görülmüştür. (')

1830 da Pariste takriben 40.000 kişide böyle bir epidemi zuhur etmiş ve bunlara Acrodynia teşhisi konulmuştur. Sonradan bu vakaların arsenik zehirlenmeleri olduğu modern kimyanın araştırma metodları ile meydana çıkmıştır. (''')

Bağlarda üzümeleri korumak için serpilten arsenik bileşikleri ile üzümelerin bulaşması ve bunlardan yapılan şaraplarla arsenik zehirlenmelerinin meydana geldiği tesbit edilmiştir. İngilterede 1900 yılında arsenik ihtiva eden sulfirik asit ile şeker kamışını muameleye tâbi tutarak şeker elde ediliyordu. Bu şekildeki şeker ve bu ameliye esnasında elde edilen diğer maddeler bira imalinde o tarihlerde kullanılırken kitlevi arsenik zehirlenmelerine sebebiyet vermiştir.

Bazı bölgelerde içme sularının toksik miktarlarda arsenik ihtiva etmesi zehirlenmelere sebep olur. Bu bölgelerde yaşlıyaularda arseniğe bağlı kronik deri tezahürleri çok görülür. Silezyada küçük bir madden köyü olan Reichstein'de böyle bir epidemiye tesadüf edilmiştir. (''')

Dünyada bu şekilde epidemilerin görülmesi 6 zamanların ünlü dermatologları tarafından iyice mütalâa edilmesine imkân vermiştir. Böylece insanda görülen arsenik zehirlenmelerinin klinik tabloları iyice bilinen hastalıklardan biri olmuştur.

Arsenik zehirlenmelerinin belirtileri şu şekillerde olur:

I — Akut arsenik zehirlenmesinde, kolera'ya benzer şekilde şiddetli ishal ve gastro - intestinal belirtiler olur. Şiddetli göz yaşarması ve öksürük görülür. Bir kaç saat zarfında ölüm husule gelir. (')

II — Orta şiddetteki zehirlenmelerde bir kaç gün veya hafta içinde paralizi ile birlikte polinevrit'ler ve deri belirtileri meydana gelir. Ayrıca karıncalanma, kaşıntı, uyuşukluk ve tabes'e benzer şekilde nörolojik belirtiler meydana gelir. Bazen klinik büyük belirtiler görülmez. Fakat psikoz ve agranulositoz meydana gelebilir. Genel olarak nörolojik ve deri belirtileri sık görülür.

III — Kronik arsenik zehirlenmelerinde bu belirtiler esas klinik tabloya hâkim olmaz, fakat deri belirtileri görülür.

ARSENİK ZEHİRLENMELERİNDE DERİ BELİRTİLERİ

Arsenik zehirlenmelerinde en erken görülen deri belirtisi kaşıntıdır. Bu hal bazı vak'alarda el ayaları ve tabana inhisar eder. Konjonktivitis, nezle, göz kapaklarında ödem de erken belirtiler olabilir. Ayrıca palmo - planter bölgelerde eritem de oldukça sık görülür. Arseniğin ter bezlerinde toplanması veya arsenofil olarak epiderminin keratotik tabakasında toplanması bu eritemlere sebep olur. Ağır vak'alarda glossit, ülseratif stomatit görülür. Keza saçlarda alopesi, tırnaklarda bozulmalar meydana gelebilir. (1,4,5,6,7,8)

İÇME SULARINDA ARSENİK SEBEBİ İLE HUSULE GELEN ZEHİRLENMELER :

Bu şekilde halkın bazısında aşikâr olarak melanozis görülmektedir. (1,4,9) Arsenikal melanoziste her ne kadar yüzde nusab olursa da genel olarak kapalı kısımlar açık kısımlara nazaran daha fazla hastalığa tutulurlar. Bu renklenme vak'aların bir kısmında retikülöz veya alacalı (Benekli), pigmente şekildedir, veya depigmente geniş bölgeler halindedir. Bu durum bühassa sırt ve göğüste görülür. Melanozilerin bu şekillerine yağmur damlası pigmentasyonu denir. Bunun görünüşü tozlu pencere camı üzerinde yağmur damlalarının yapmış olduğu lekelerle benzer. Arsenik pigmentasyonunun bu karakteristik görünüşü arsenikli içme sularını kullananlarda veya uzun zaman inorganik arsenik almış olanlarda (müzmün zehirlenme) görülür.

Arsenik zehirlenmelerinde çok sık görülen vasıftar belirtilerden birisi de keratosis'tir. Kronik arsenik zehirlenmelerinin deri belirtileri arasında bu da sık olarak meydana gelir.

Keratosisler arsenik alındıktan bir kaç hafta veya yıllarca sonra, yahutta ilaç kesildikten yıllarca sonra zuhur edebilir. Başlangıçta bazan eritem bulunabilir. Hiperkeratoz'un en fazla bulunduğu yer palmo - planter bölgedir. Bu bölgenin arseniğe karşı özel bir affinitesi vardır. Nadiren sıтта, göğüste, diz ve dirseklerin ekstansiyon yüzlerinde hudutlu (keratosis) plâklarına raslanır. Bunlar verüleriyle karışabilirse de daha az hudutlu ve daha fazla vaskülarizedirler. Hiperkeratosis'ten başka hiperhidrosis'inde çok defa beraber bulunması önemli bir belirtidir. Arsenik alınması, devamı, dozu ile keratosis'in görülmesi arasında pek sıkı bir orantı yoktur. Meselâ.

az miktarda arsenik kullanıldıktan sonra şiddetli bir keratozis hasil olabileceği gibi, aksine bazan çok miktar kullanıldıktan sonra bile keratozis meydana gelmiyebilir.

Bu şekilde belirmiş ve yıllarca kalmış olan bu lezyonlar prekan-seröz karakter de gösterebilirler. Montgomery (85) arsenikal vak'asının % 20 sinde epitelyoma husule geldiğini bildirmiştir. Fakat bu orantı Mayo kliniğinden bildirilen nispetlerden daha azdır.

Arseniğin diğer toksik etkileri konu dışında olduğundan bu hususta bilgi verilmemiştir.

S O N U Ç : Giresun ili Bulancak ilçesi, Piraziz bucağının Maden köyü sakinleri arasında başlıca keratodermi ve yağmur damlası manzarasında deride pigmantasyon gösteren hastalara tesadüf edilmiştir.

Yapılan incelemelerle bu hastalığın sebebinin o bölgede içme suyu olarak kullanılan kuyu sularının sağlığı bozacak miktarda arsenik ihtiva etmesinden meydana geldiği anlaşılmıştır. Meselâ Hamdi Mavi ailesinin bahçesinde bulunan kuyuda % 0.026 mg., Nali Mavinin bahçesindeki pınar suyunda % 0.088 mg., İsmail Bozat'ın bahçesindeki kuyuda % 0.240 mg. ve Şükri Demir'in bahçesindeki kuyuda % 0.066 mg. Arsenik tespit edilmiştir.

Bu suları kullanan ailelerde hastalığın şiddetli belirtileri görülmüştür. Normal olarak içme sularında litrede (0.05 mg) (% 0.005 mg.) Arsenik bulunması azami miktar olduğuna göre bu hastaların içmek için kullandıkları kuyu ve pınar suları bu hududun çok üstünde arsenik ihtiva etmektedir.

Yerinde yapılan araştırmalarda yukarda adı geçen Mavi, Bozat ve Demir ailelerinden başka Keskin, Şenel, Karakaya, Kuşdemir soy adlı ailelerin de içme sularında arsenik bulunması ile alakalı olarak bu hastalık belirtilerine tesadüf edilmiştir. Ayrıca Uzun, Akbayrak, Köse ve Arslan soy adlı ailelerde de hafif pigmantasyon ve yağmur damlası manzarasına tesadüf edilmiştir. Bu hastaların hepsi Maden mahallesi sakinleridir. Karadeniz bölgesinde Köyler umumiyetle birbirlerinden çok geniş bir alan içinde dağınık evlerden teşekkül etmektedir. Adı geçen köy de bu şekilde tipik bir Karadeniz bölgesi köyüdür.

Yapılan araştırmalarda Maden mahallesinin çok eskiden (Pontuslardan) kalma demir boru içerisinde akan suyun içmek için en el-

veriſli olduğu anlaſılmıſtır. Filhakika adı geçen sudan yapılan araſtırmalarda arsenik tespitedilmemiſtir.

Bu hastalıktan korunmak için hijyenik bir tedbir olmak üzere hastalık tespit edilen ailelerin içme suyu olarak kullandıkları kuyu ve pınarların yalnız temizlik ve sulama iſlerinde kullanılması doğru olacaktır. Bu ailelere içmek için yukarda söz konusu edilen demir boru içerisindeki suyun verilmesi veya arsenik ihtiva etmeyen baſka bir menbadan su tedarik edebilmeleri için gerekli yardım yapılması lazımdır.

Mevcut hastaların tedavisi içinde gerekli tavsiyelerin yapılması ve tedbirlerin alınması lazımı geldiği kanaatindeyiz.

L I T E R A T Ü R

- 1 — Wiener K. (1917) Skin Manifestations of Internal Disorders (Dermadromes). St. Louis : The C.V. Mosby Co.
- 2 — Thorel and Vincent : A propos d'une intoxication collective par d'arsenic, Ann. de dermat. et syph. 3:613-642, 1932
- 3 — Mühlhans, P. : Über eine Massenvergiftung nach Weingenuß an Bord, Deutsch. Med. Wochenschr. 1932, 1:854-855
- 4 — Thorne, B. : Arsenic pigmentation. Arch. Dermat. and Syph, 24:479-1931
- 5 — Mayer, R.L. : Toxicodermien, Handb. d.H.n.Gk. 2:1-252,1953
- 6 — Stokes H.J, Beerman H., Ingraham R.N., (1944). Modern Clinical Syphilology. Philadelphia and london : W.B. Saunders Co.
- 7 — Ormsby S.O., Montgomery H. (1954) Diseases of the Skin. Philadelphia: Lea and Febiger
- 8 — Pillsbury M.D., Shelley E.W., Kligman M.A., (1956) Dermatology. Philadelphia, London: W.B. Saunders Co.
- 9 — Degos R. (1953) Dermatologie. Paris : Edition Medicales Flammarion
- 10 — Official Methods of Analysis of the Association of Official Agricultural Chemists. 1950 - 359
- 11 — Maxey K.F., Rosecrav : Preventive Medicine and Public Health, eighth edition, 1956. Appleton - Century - Crofts, Inc. Newyork.

RESEARCH ON THE TAKING PLACE OF THE MASS ARSENIC POISONING FROM DRINKING WATERS IN TURKEY

Prof. Dr. Necmettin GÜRHAN (*)

Prof. Dr. Enver IZGÜ (**)

In the literature mass arsenic poisoning is rarely found. Mass poisonings affecting many thousands of people and remaining unexplained for a long time have occurred in Paris in the 1830's. About 40.000 persons became victims of a disease, then called acrodynia, which later was identified as arsenic poisoning. In later epidemics, the cause was established by means of modern chemistry. There were several mass poisonings by wine from vineyard where arsenicals had been used for spraying. (1,2)

Similar to these cases, others have occurred in 1900. Sulfuric acide containing arsenic used in converting cane sugar into invert sugar for beer brewing in England, caused one of the greatest mass poisoning in history. (1)

Drinking water contains arsenic in toxic amounts in some localities. Chronic skin manifestations are likely to be found among the inhabitants as was shown in the descriptions of the drinking water epidemic in the Little Silesian mining town of Reichenstein. (3)

Later epidemics are similar that of our cases. Last year it was found that at the Dermatology Clinic of the Gülhane Military Medical Academy there had been observed 5 patients coming from the same district, who showed the similar skin manifestations: The chief complaints of these patients were keratotic lesions at their palmoplantar regions and especially chest and back contained hyperpigmentations like rain drop appearance. On the other other hand

(*) The Director of the Department of Dermatology, Gülhane Military Medical Academy, Ankara

(**) The Director of the Department of the Pharmacology Institute, Gülhane Military Medical Academy, Ankara

in some of the patients, edema in eyelids, cheeks and extremities were seen, ascites in their abdomen were found. (1.4) The blood tests of these patients did not reveal anything special, except in some of them slight anemia, and an increase in their sedimentation rate were established. Their urine analyses were found to be normal. Only it was encountered with arsenic in the urine analyses in three patients, and the liver tests in some of the patients were found abnormal.

Results of the clinical and laboratory tests, as mentioned in above makes us assume the possibility of arsenic poisoning. All of the patients were peasants, two of the patients were both farmers and tailors, others were farmers. They all lived in the same village. According to the patients, some of their relatives and neighbours had also the same skin manifestations. When it was brought to our attention a visit was made to the village and investigation was conducted, after which it was revealed that approximately 22 people showed the same symptoms. It was found out that the village had been established in 1930. It was for the last twenty years that the sickness had begun to appear in some of the inhabitants. A study was made in the district for the possibilities of contacting with arsenic, after which it was found out that the insecticides containing arsenic had never been used. Then the drinking waters were related as the causes of this epidemic. Samples of drinking waters which are drunk by the inhabitants of the village were tested by means of Gutzeit Method. (5), (6)

TABLE : I. Shows the quantities and the lengths of arsenic found by Gutzeit Method in 7 different samples.

| Number of the samples | The length (cm.) | The quantities of As. |
|-----------------------|------------------|-----------------------|
| | | (%) |
| I. | 1.8 cm. | 0.026 mg. |
| II. (1/4) | 1.5 cm. | 0.088 mg. |
| III. (1/4) | 4.2 cm. | 0.240 mg. |
| IV. | 4.4 cm. | 0.066 mg. |
| V. | 0.1 cm. | trace |
| VI. | 0.1 cm. | trace |
| VII. | — | None |

Note : 1 — The quantities in above show the arsenic amount in 100 ml. of water.

2 — In some water the amount of arsenic was too high, therefore it was diluted as 1 4.

TABLE II. The quantities of arsenic per liter of the drinking water

| Number of the samples | |
|-----------------------|-------------|
| I. | 0.26 mg. |
| II. | 0.88 mg. |
| III. | 2.40 mg. |
| IV. | 0.66 mg. |
| V. | Under limit |
| VI. | Under limit |
| VII. | None |

RESULT :

In the Black Sea region of Turkey (in Giresun, Bulancak, Piraziz, the village of Maden) it was revealed that some of the inhabitants of these places had chiefly symptoms of keratoses palmo - plantaris and hyperpigmentation appearing in the spots like that of rain drops. After conducting clinical and laboratory tests it was understood that the epidemia was due to the arsenic intoxication. This intoxication is the result of the drinking waters. It was revealed that the drinking waters contained arsenic and the quantity was found to be much more than the quantity permitted. (7)

L I T E R A T Ü R

- 1 — Wiener K. (1947) Skin manifestations of internal disorders (Dermadremes). St. Louis: The C.V. Mosby Co.
- 2 — Thorel and Vinzent : A propos d'une intoxication collective par d'arsenic. Ann. de dermat. et syph. 3:618-624,1932
- 3 — Mühlens, P. : Über eine Massenvergiftung nach Weingenuß an Bord, Deutsch. med. Wochenschr. 1932, 1:854-855
- 4 — Mayer, R.L. : Toxicodermien, Handb. d.H.u.Gk. 4,2:1-252,1933
- 5 — Official Methods of Analyses of the association of official Agricultural Chemists, seventh edition, 1950, A.O.A.C. Washington 4,D.C.
- 6 — Simmons J.S, Gentzkow C.J. : Medical and Public Health Laboratory Methods, 1956 Lea and Febiger, Philadelphia
- 7 — Maxey K.F., Rosenav : Preventive Medicine and Public Health, eighth edition, 1956 Appleton - Century - Crofts, Inc. Newyork

KEMİK ve MAFSAL TÜBERKÜLOZUNDA MYCOBACTERIUM TÜBERCULOSIS TIPLERİ

Dr. Vedat ONAN
Baltalimam Kemik Hastahıkları
Hastanesi, İstanbul

G İ R İ Ő

Mycobacterium Tuberculosis'in her iki tipinin (v. hominis, typus humanus ve v. bovis, typus bovinus) insan tüberkülozunda dünyanı çeşitli memleketlerine, hastalığın lokalizasyonuna ve hatta yaşa göre farklı nispetlerde infeksiyon yaptıkları bilinmektedir.

Genel olarak pülmoner ve ekstrapülmoner tüberkülozda bovin tipi infeksiyonun memleketlere göre nispeti istatistiklerde belirtilmiş (1,2,3) ve bütün dünyadaki nispetinde % 8 olduğu işaret edilmiştir (3). Türkiye'de A. GÜRSEL, evvelce yapılanlara kendi araştırmalarını da ilâve ederek, memleketimizdeki genel bovin tipi tüberküloz nispetinin % 7.1 olduğunu bildirmiş, ayrıca pülmoner tüberkülozda % 5.13, ekstrapulmoner tüberkülozda % 28.14 sayılarını vermiştir (4,5). Genel nispetin fazla yüksek olmamasında pastörizasyondan ziyade sütün kaynatılarak kullanılması bir yardımcı faktör olarak mütalâa edilebilir. Memleketimizdeki sığırların % 6 sı veremlidir (6). Ancak büyük şehirlerimizde bu nispetin % 50 nin üzerine çıktığını da biliyoruz (7).

Ekstrapülmoner tüberkülozun bütün lokalizasyonlarında olduğu gibi, konumuzu teşkil eden kemik - mafsalsal tüberkülozunda da bovin infeksiyonunun önemli yer işgal ettiği malûmdur. Tüberkülozun bu şeklinde bovin tipi basillerle olan hastalık nispetinin bütün dünyada ortalama % 12,9 bulunduğu bildirilmiştir (3). Aynı nispet İngiltere'de % 18, İskoçya'da % 42,8 (8), Fraser'in 67 suşla yapılan araştırmadaki bulgularına göre yine İngiltere'de % 36.27 dir (9).

Türkiye'deki durumla ilgili olarak elimize geçen neşriyat fazla olmamıştır. (4,10). Biz, kemik - mafsalsal tüberkülozunda basil tipleri araştırmamıza evvelce yapılanlara bir yenisini katmak gayesi ile başladık.

MATERYEL ve METOD

Tip araştırması yaptığımız suşlar Baltalimanı Hastanesinde kemik - mafsalsal tüberkülozu klinik teşhisiyle tedavi gören hastaların ameliyat ve pansumanlarından elde edilen soğuk abse ve kemik - mafsalsal cerahatlerinden izole edilmişlerdir.

İzolasyon ve tip tayini aşağıdaki tarzda yapılmaktadır: Steril tüplerde gelen materyelden, sonradan teksifte kullanılmak üzere, preparat yapılır. Cam kapaklı şişeye aktarılarak % 4 NaOH ile homojenize edilir. Bir damla Bromthymol mavisi ilâvesinden sonra % 10 HCl ile nötralize ve bilâhare santrifuje edilir. Tortudan iki adet Löwenstein - Jensen vasatına herbirine 0,2 cc. ekim yapılır. Ayrıca evvelden hazırlanan preparatlara sürülür. Cerahatte direkt basil görme şansının son derece az olması sebebiyle direkt teşhis usulünü kullanmıyoruz. Kültürler parafinlendikten sonra, ilk gün yatık olmak üzere, asgari iki buçuk ay etüvde bırakılır ve haftada iki defa kontrol edilir.

Cerahatte üreme nispeten geç, koloni sayısı da az olmaktadır. Koloniler human tipinde takriben 20 - 40 günde, bovin tipinde ise 30 - 50 günde gözle görünür hale geliyorlar. Humanus tipinde kaba pürtüklü, R tipinde, kolay emülsiyone olmayan, vasata yapışmayan, sarı pigmanlı koloniler oldukça kolay tefrik edilmektedir. Bovinus tipinde ise küçük, düz, hemisferik, krema görünüşünde, vasata yapışık, sığır serumunda pigmantasyon yapmayan, kolay emülsiyone olan koloniler müşahede edilir.

İzole suşlar hayvan deneyine tâbi tutulmakta ve ayrıca rezistans tayini yapılmaktadır. İnoculation için iki haftalık subkültürden 1 - 2 koloni saat camında tartılır. Ağırlığın cgr. sayısı kadar cc. steril tuzlu su ile boncuklu şişede sübye yapılır. 10 mg/cc lik dilüsyon 0,1 mg. cc olacak şekilde sulandırılır. Kobaylarda inguinal bölgeye s.c., tavşanlarda kulak v. marginalis'ine i.v. 1 cc. enjekte edilir. Devamlı kontrol edilen deney hayvanları ortalama iki ayda ölmekte veya sakrifiye edilmektedir. Kobaylarda dalak ve karaciğerde tüberkül-

ler. adenopati. sırtına yerinde lokal reaksiyon; tavşanlarda jenerali-ze tb., akciğer tüberkülleri, karaciğerde dejenerasyon sabit belirtilerdir. Pozitif deneylerde ekseriya tüberküloz mykobakterisi tespit ediyoruz.

SONUÇLAR

193 Kemik - mafsalsal patolojik materyelinde yapılan bakteriyolojik muayene sonuçları tablo I ve II de gösterilmiştir.

TABLO I : Bakteriyolojik Bulgular

| Kültür | + | | - | | Kontamine | |
|----------------|------|-------|------|-------|-----------|------|
| | + | - | + | - | + | - |
| Homojenizasyon | | | | | | |
| Toplam | 12 | 60 | 2 | 111 | 0 | 8 |
| % | 6,22 | 31,08 | 1,03 | 57,51 | 0 | 4,14 |

TABLO II : Bakteriyolojik muayene usullerine göre basil (+) vak'aların miktarı

| | | | | | |
|--------------------|---|----|----|--------|-------|
| Homojenizasyon (+) | 2 | | 12 | 14 | 7,25 |
| Kültür (+) | | 60 | 12 | 72 | 37,30 |
| Genel (+) | 2 | 60 | 12 | 74 | 38,34 |
| | | | | Toplam | % |

Homojenizasyonla 14 basil müsbet vak'a bulunmasına mukabil (% 7,25), kültürle çok daha farklı neticeler alınarak 72 müsbet kültür elde edilmiştir (% 37,30). Ancak homojenizasyon müsbet 2 vak'ada da kültür netice vermemiş, keza küf ve mantar üreyen veya lyse olan 8 kültür de neticesiz kalmıştır. Genel olarak müsbet nispeti % 38,34 dır.

İzole edilen 72 suşun tip tayini sonuçları ve bovin suşlarının yaş gruplarına göre dağılımları Tablo III ve IV de gösterilmiştir.

TABLO III : Tip Araştırmasından alınan sonuçlar

| | Virulan | Avirulan | Toplamı | % |
|------------|---------|----------|---------|-------|
| T. Humanus | 45 | 2 | 47 | 65,28 |
| T. Bovinus | 24 | 1 | 25 | 34,72 |
| Toplamı | 69 | 3 | 72 | 100 |

Hayvan deneyleri menfi kalan 3 suşun tiplerinin tayini kültürel olarak yapılmış, ayrıca bu suşların İNH a mukavim buldukları tespit edilmiştir. İNH rezistan suşların virulanslarını kaybettikleri bilinmektedir (11,12). Katalazik aktivite tayinine maalesef imkân bulamadık.

TABLO IV : Bovin suşlarının yaş gruplarına göre dağılımları

| Yaş | 0-10 | 11-15 | 16-20 | 21-25 | 26-35 | 36-50 | 51-65 | Toplam |
|-----------------------|------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|--------|
| Suş sayısı | 4 | 5 | 7 | 13 | 27 | 10 | 6 | 72 |
| Bovın tipi suş sayısı | 3 | 3 | 5 | 2 | 8 | 2 | 2 | 25 |
| % | 75 | 60 | 71,43 | 15,38 | 29,63 | 20 | 33,33 | 34,72 |

Suşların izole edildiği vak'alarda yaş ortalaması human tipinde 30,06, bovin tipinde 24,44 dür. Cinsiyet bakımından bir hususiyet tespit edilemedi.

M Ü N A K A Ş A

Kemik - mafsallı tüberkülozu vak'alarından izole edilen 72 suşun tip araştırması yapılmış, 47 suşun T. Humanus (% 65,28), 25 suşun T. Bovinus (% 34,72) olduğu tespit edilmiştir.

Materyelimiz Türkiye'nin her yanından gelen vakalardan alınmıştır. Suş sayısının nispeten az oluşu hernekadar bir mahzur teşkil ediyorsa da, yine de bulgularımızın memleketimizde kemik vereminde bovin enfeksiyonu nispeti konusunda bir netice çıkarmaya müsait olabileceğini zannediyoruz. Bununla beraber araştırmamız bitmiş değildir.

T.İ. Gökçe ve Velicangil (10) 55 kemik - mafsalsal menşeli suşta bovin tipi basile rastlamamışlardır. (% 0). A. Gürsel (4,9) 76 suşla yapılan araştırmasında % 31,15 nispetinde bovin tipi basil tespit etmiştir.

Bizimki de dahil üç çalışmanın sonuçları birleştirildiği takdirde % 24,16 nispetini vermektedirki, ortalama dünya nispeti % 12,9 dan (3) fazladır.

Bulgularımıza göre (Table IV) kemik - mafsalsal tüberkülozunda bovin enfeksiyonu 0 - 20 yaş arasında çok fazla görülmekte, müteakip yaşlarda ise nispeten az rastlanmaktadır. 0 - 20 yaşlarda ortalama % 68,75, daha büyük yaşlarda % 25 dir. Dünya istatistiklerinde 0 - 15 yaşlar için % 20,7, kâhil yaşlar için % 7,1 nispetleri verilmektedir (3).

Bovinin tipi vak'aların yaş ortalaması da insan vak'alarının ortalamasından küçük bulunmuştur.

Ö Z E T

Kemik - mafsalsal menşeli 72 Mycobacterium Tuberculosis suşunun tipleri araştırılmış, % 34,72 nispetinde bovin tipi bulunmuştur. Bovinin enfeksiyonunun 20 yaşa kadar en yüksek nispetlerde olduğu tespit edilmiştir.

The Types of Mycobacterium Tuberculosis in Bone and Joint Tuberculosis

VEDAT ONAN

Baltalimanı Bone Diseases Hospital, İstanbul

SUMMARY :

It has been isolated 72 strains of Mycobacterium Tuberculosis from 193 bone and joint tuberculous patients in our hospital. Each isolated strain has been injected into guinea pigs and rabbits.

25 cases of these strains. in the determination of the type Mycobacterium Tuberculosis. were identified as type bovinus (% 34,72) and other strains were identified as type humanus (% 68,28).

The high average of the bovin infection has been observed from 0 to 20 aged old.

L I T E R A T Ü R

- 1 — Gervois, M., 1937, Le Bacille de Type Bovine dans la Tuberculose Humaine — Lille, Imp. Danel, 1.
- 2 — Price, P. Krieg'e göre, 1947, Rev. Med. Suisse Rom, 4, 209.
- 3 — Ch. Gernez - Rieux, Gervois, M., Tacquet, A., 1954, Acta Tuberculosea Belgica, 4-357.
- 4 — Gürsel, A., 1955, T. Hijyen ve T.B.D., XV, 1. Enstitümüzde tecrid edilmiş Tüberküloz suşlarında tip araştırmaları.
- 5 — Gürsel, A., 1957, Memleketimizde Myc. Tub. Typus Bovinus'un insan patolojisindeki rolü, T. Hijyen ve T.B.D., XVII, 1-11.
- 6 — Argun, T. 1950, Türkiye'de Sığır Tüberkülozunun Epidemiyolojisi, Mikrob. D., III, 3,
- 7 — Aygün, S.T., 1949 III. Türk Mikrobiyoloji Kongresi
- 8 — Payzın, S., 1954, A.Ü.T.F. Mikrobiyoloji Notları
- 9 — Gürsel, A. 1959, Dördüncü Türk Tüberküloz Kongresi.
- 10 — Göktepe, T.I., Velicangil, S., 1950, Türkiye'de Tüberkülozda Bovin İnfeksiyonu Üzerinde Araştırmalar, Mikrobiyoloji D., III,3.
- 11 — Middlebrook, G., 1954, Am. Rev. Tuberc., 69, 471.
- 12 — Steenken, W., Wolinsky, E. 1953. Am. Rev. Tuberc., October, 3.

SANTONİN - PHENOLPHTALEİN TABLETLERİNDE SANTONİN'İN SPEKTROFOTOMETRİK TAYİNİ

Kımyager Bahriye ÖZSÖZ

Refik Saydam Merkez Hıfzassıhha Enstitüsü

İlaç Kontrol Şubesi Mütchassısı

Anthelmintic'ler arasında yer almış bulunan Santonin'in kloroform ekstraksiyonu ile gravimetrik tayıninde kullanılan metod (1), phenolphtalein - santonin kombinasyonlarında, phenolphtalein'in de kloroformda kısmen erimesi, özellikle tekrarlanan ekstraksiyonda bu erimenin artarak kantitatif separasyonu engellemesi sebebiyle uygulanamamaktadır. Kolorimetrik metodlar ise (2) spesifik olmadığı gibi daha yüksek konsantrasyon'a ihtiyaç gösterdiğinden az hassas olup, aynı zamanda taze hazırlanacak miyarlara lüzum göstermektedir. Alkolik solüsyonların U.V. deki (3) absorpsiyonundan faydalanılması halinde, bu dalga uzunluğunda phenolphtalein'in daha fazla absorpsiyon yapması bu iki maddeyi birbirinden tamamen ayırmayı kaçınılmaz hale koymuştur.

Phenolphtalein - santonin tabletlerinde birinci derecede aktif bulunan santonin'in kesin olarak tayıni, dozun kontrolu bakımından önemli olduğundan bu çalışmamızla separasyon için gereken işlem tespit edilmiş, hassas ve spesifik bir tayıni metodu bulunmuştur.

MATERYEL ve METOD

Materyel :

1. Santonin, Phenolphtalein, U.S.P. saflığında,
2. Chloroform, Merck, pr. anal.,
3. Alcohol, 95 %,
4. NaOH, 0.1 Normal,
5. Beckman spektrofotometresi. DU modeli,
6. Silica cell, 1 Cm.,

Metod :

Analize yetecek kadar nünümne bir ayırma hunisinde 0.1 Normal NaOH içinde dağıtılır. Phenolphtalein, NaOH fazında tutulur.

Santonin sistemden chloroform ekstraksiyonu ile çekilir. Alkolik solüsyonu hazırlanarak 240 milimikronda solvent körüne karşı absorbands'ının tayıni ile konsentrasyon'a geçilir.

Bu ekstraksiyonda phenolphtalein, chloroform fazına geçmediği gibi, santonin sistemden chloroform'la tamamen kantitatif olarak ekstrakte edilebilmektedir.

Yapılışı :

İnce toz edilmiş santonin - phenolphtalein tabletlerinden 50 - 100 mg. santonin iltiva edecek miktarı hassas olarak tartılarak bir ayırma hunisine alınır. Üzerine takriben 40 cc. kadar 0.1 Normal NaOH ilâvesiyle dağıtılır. Dört defa 20 cc., bir defa da 15 cc., porsiyon chloroform'la ekstrakte edilir. Her defasında fazların tamamen ayrılması için 10 dakika beklenir. Chloroform ekstraktları evvelce chloroformu ile yıkanmış bir filtre kâğıdından süzülür, bu suretle bazik fazdan geçecek en ufak bir kısım bu filtre kâğıdında tutulur. Chloroform ekstraktları 100 cc. lük bir balonda toplanır, hacmine filtreyi chloroform'la yıkayarak tamamlanır, iyice karıştırılır. 1 cc. miktarı 100 cc. e, 95 % alkol ile seyreltilir. 240 milimikronda solvent körüne karşı absorbands'ı tâyin edilir. Boş təcürbe 1 cc. chloroform'un 95 % alkolle 100 cc.'e tamamlanmasıyla hazırlanır.

Hesabı :

$$\frac{A_n \times C \times Dil \times T}{A_s \times \text{Tartılan tablet, mg.}} = \text{mg. Santonin Bir tablette}$$

A_n : Absorbans numune.

A_s : Absorbans standard,

C : Standard konsentrasyon, mg.,

Dil : Dilisyon faktörü,

T : Ortalama tablet ağırlığı, mg.

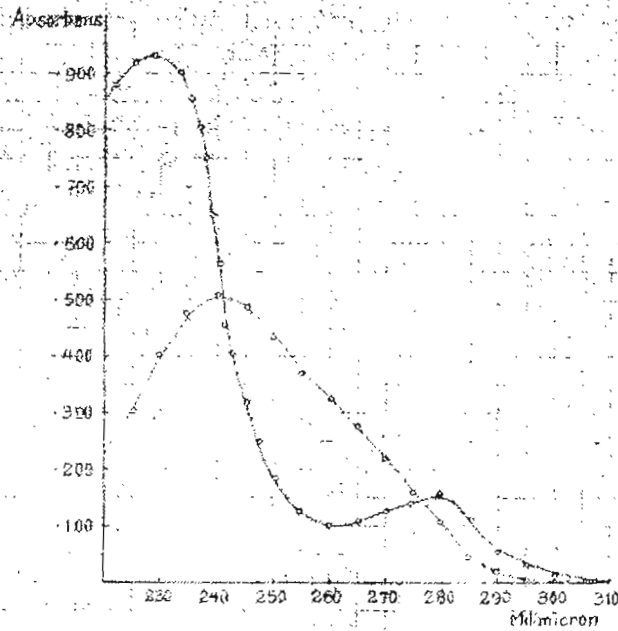
S O N U Ç

1. Standard eğri, chloroform ekstraksiyonuna tâbi tutularak hazırlandıkta, ekstraksiyonsuz hazırlananla farksız bulunmuştur.

2. Yalnız 100 miligram phenophtalein'le aynı işlem yapıldıkta 0,000 absorbans okunmuş, bu suretle phenolphtalein'in bazık fazında tamamen tutularak chloroform fazına geçmediği görülmüştür.

3. Standard eğri, santonin'in evvelâ chloroform'da hazırlanmış solüsyonununun 2-10 mikrogram cc. alkolle seyreltmek suretiyle 240 milimikronda solvent körüne karşı okunan absorbanlar'la hazırlanmıştır.

4. Tabletlerin terkinde bulunan talk ve laktozun satih adsorbisyonu ile santonin'i tutup tutmadığı kontrol edilmiş, etkisi olmadığı görülmüştür.

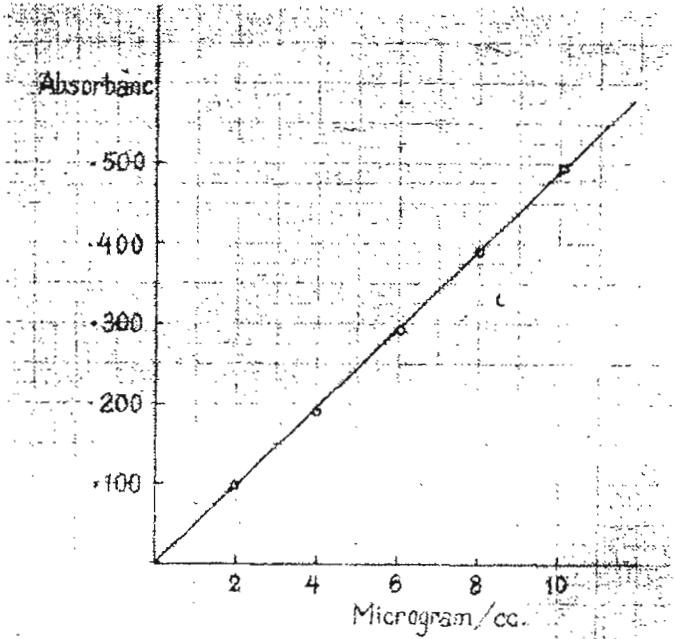


Şekil — 1

Fig. — 1

----- Santonin
————— Phenolphthalein

5. Phenolphtalein'in alkolik solüsyonunun cc. deki 10 mikrogram miktarının, 240 milimikron'da santonin'den daha fazla absorbsiyon yaptığı görülmüştür.



Şekil — 2

Fig. — 2

Şekil (1) de santonin ve phenolphtalein'in 1 cc. chloroform ihtiva eden alkolik solüsyonlarının solvent körüne karşı 225 - 310 milimikrondaki spektrumları, şekil (2) de santonin'in standard eğrisi gösterilmiştir.

Tartışma :

Birden fazla aktif maddeyi ihtiva eden kombinasyonların analizinde en emin sonuç separasyon suretiyle yapılan tâyinlerde alınmaktadır.

Santonin - phenolphtalein tabletlerinde, santonin tâyini için kullandığımız bu metod'la iki maddenin birbiriinden tamamen separas-

yonu sağlanmıştır. Laboratuvarımızda hazırlanmış değişik konsent-
rasyondaki phenolphtalein, santonin ve tablet maddelerini ihtiva
eden tozlarda her zaman kesin sonuçlar alınmış. İşlem kısa, hassas ve
santonin için spesifik bulunmuştur. Kolorimetrik metodlarla muka-
yeesinde spesifikliği yanında 2 mikrogramlık miktarının bile tayine
yeter gelmesi üstünlük göstermektedir.

SPECTROPHOTOMETRIC METHOD FOR THE DETERMINATION OF SANTONIN IN SANTONIN - PHENOLPHTALEIN TABLETS

Bahriye ÖZSÖZ, Chemist

Rafik Saydam Central Institute of Hygiene

Section of Drug Control

Ankara

Gravimetric method for the determination of santonin is not
applicable to santonin - phenolphtalein combination owing to the so-
lubility of phenolphtalein in chloroform.

Simultaneous spectrophotometric determinations are not usu-
ally possible because the alcoholic solution of phenolphtalein shows
much greater absorption than santonin in the U.V. regions.

In the present work, the interference of phenolphtalein was
overcome by separation of santonin from system.

MATERIALS AND METHODS

Materials

- (a) Santonin - phenolphtalein, USP. Grade.
- (b) Chloroform, Merck, Anal. Grade.
- (c) Alcohol,
- (d) NaOH, 0,1 N.,
- (e) Spectrophotometer, Beckman Model DU.,
- (f) Silica cell 1 cm.,

(*) Received for publication May 30, 1963

Methods

Powdered sample is mixed with 0.1 N, Na OH in a separatory funnel, then extracted with chloroform to separate santonin.

While santonin is extracted quantitatively from system with the portion of chloroform, phenolphthalein is dissolved and stayed in alkali layer.

Standard Solution :

Weigh 50 mg. santonin and transfer to a 50 ml. volumetric flask. dilute to volume with chloroform. Pipet 1 ml. of aliquot into a 100 ml. volumetric flask and dilute to volume with alcohol; (1 ml = 0.01 mg.).

Extraction :

Weigh accurately powdered sample containing 50 - 100 mg. santonin according to label claim, transfer to a 125 ml. separatory funnel, add 40 ml. of 0.1 N, NaOH, mixed well, extract 3 minutes with four 20 ml. and one 15 ml. portions chloroform, let separate each time. Filter the extracts through previously chloroform washed paper to remove any alkali layer phenolphthalein present.

Combine chloroform extract in a 100 ml. volumetric flask, make to volume with chloroform by washing filter.

Determination :

Transfer 1 ml. aliquot of chloroform extract to a 100 ml. volumetric flask, make to volume with 95 % alcohol. Determine absorbance of sample and standard against reagent blank at 240 milimicron and calculate by simple proportion. Standard curve is prepared by using of 2 - 10 microgrames/ml. of santonin

Results :

1 — Standard curves were prepared with or without extraction found identical.

2 — 100 mg. of phenolphthalein was extracted from alkali phase with chloroform. The obtained solution showed 0.000 absorbance.

3 — The absorption curves obtained from 10 microgrames ml. each of santonin and phenolphthalein are shown in fig (1).

The standard curve of santonin is shown in fig (2).

L I T E R A T U R E

- 1 — The Dispensatory of U.S.A., 1955, 1213
- 2 — Foster Dee Snell, Cornelia T. Snell, 1954, *Colorimetric Methods of Analysis*, III, Organic, I, 144.
- 3 — Mae E. Biesemeyer, 1962, Assay for Santonin in Tablets, *J. of A.O.A.C.*

MEMLEKETİMİZDE 1962 YILINDA YAPILAN ÇİÇEĞE KARŞI KİTLE AŞILAMASI VE ELDE EDİLEN SONUÇLAR

Dr. Ebran ÖZLÜARDA (*) Doç. Dr. Zeki DURUSU (**) Dr. Azmi ARI (***)

1961 yılı son aylarında İngiltere ve Almanya'da emporte Çiçek vak'aları görülmüş, aynı zamanda İran'ın hudutlarına yakın bir bölgesinde küçük bir Çiçek epidemisi zühuru sebebiyle hastalığa karşı kitlevi aşılama yapılmasına karar verilmiştir.

Memleketimizde 1957 (28 vak'a, 7 ölüm) yılındanberi hiçbir Çiçek vak'ası kaydedilmemiştir. Ondan evvelki son salgın 1951 yılındaki 152 vak'alık (3 ölüm) epidemidir.

Seç pandemi dolayısı ile tatbikine başlanan kitlevi aşılama programı üç ay kadar devam etmiş ve bu esnada 10.5 milyondan fazla primo ve revaccinasyon yapılmıştır. Kullanılan aşı, Ankara Refik Saydam Merkez Hıfzısıhha Enstitüsünde hazırlanan gliserinli aşıdır (1).

Postvaccinal komplikasyonları ve başarılı aşılama oranını tesbit etmek gayesi ile bir anket hazırlanmış ve bu hususlar mahallî sağlık teşkilâtından sorulmuştur. Memleketimizin 67 il ve bunlara ait 239 ilçesindeki Sağlık ve Sosyal Yardım Müdürlükleri (39 anket), Sağlık Merkezleri ve Hükümet Tabiplikleri (239 anket), Hastaneler Baştabiplikleri, Belediye Tabiplikleri ve Ana ve Çocuk Sağlığı Merkezleri (37 anket) tarafından kısmen veya tamamen cevaplandırılmış 315 adet anketin incelenmesi neticesi varılan sonuçlar bu yazı-

(*) Refik Saydam Merkez Hıfzısıhha Enstitüsü Virus Şubesi Mütchassısı, Çiçek Aşısı İstihsal ve Araştırma Şubesi Şefi

(**) Ankara Tıp Fakültesi İntaniye Kliniği Uzmanı ve Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı Sağlık İşleri Genel Müdürlüğü Uzmanı

(***) Refik Saydam Merkez Hıfzısıhha Enstitüsü Virus Aşıları Şb. Müdürü

da anketlerdeki soru sırasına göre açıklanmıştır. Cevapların çoğunlukla ortalama ve tahmini rakamlar olması ve bazen de anket sorusunun yanlış anlaşılması sebebi ile, verilen bu sonuçlar bir katıyet ifade etmemekte, yalnız aşağı yukarı bir fikir vermektedir. Bu bakımdan aşağıda verilecek oran ve rakamlar hakikî adetler olarak kabul edilmemelidir.

1 — Aşı tatbik edilenlerin sayısı :

Bu soruyu cevaplandırmamış olan 14 anket hariç, verilen rakamlara göre, 1962 yılında toplu Çiçek aşısı uygulaması sırasında yaklaşık olarak 10.552.968 kişi aşılanmıştır. Çoğunlukla 4 numaralı sorunun mânası anlaşılmadığından ona cevap olarak verilen mükerrer aşılama adedi (63.293) de buna eklenirse, ortalama 10.616.261 adet aşılama yapılmış olduğu görülür. (Bu rakkama anketleri cevaplandırmamış olan ilçelerdeki ve özel muayenehanelerdeki tatbikat ve Refik Saydam Hıfzıssıhha Enstitüsü Aşı İstasyonunda yapılan 25.911 adet aşılama dahil değildir).

2 — Aşılananlarda tutma nisbeti (yüzde olarak) :

Cevap verilmesi gereken sorular :

a) Yaşlılarda (25 yaştan büyük) :

b) Okul çağındakilerde :

c) Çocuklarda :

şeklinde tertip edilmiştir. Bu soruların cevabı doğru olarak bildirilseydi dahi bize esaslı bir fikir vermeyecekti. Zira Çiçek aşısının pozitif reaksiyon vermesinde yaşın hiçbir rolü yoktur. Önemli olan, şahsın ilk veya mükerrer olarak (primovaccination veya revaccination) müessir bir aşı ile aşılanıp aşılanmadığıdır. Ayrıca, uygulanan aşının kaç gün postada ve oda hararetinde kalmış olduğu, aşı istasyonunda muhafaza edildiği şartlar, aşığı tatbik edemin ehliyeti ve tatbik tarzı aşidan alınan sonuçta en büyük rolleri oynamaktadırlar. Nitekim bazı anketlerde, aşıların postada uygun olmayan şartlara mâruz kalmasından, bazen de günlerce köylerde aşılama yapan sağlık memurlarının aşığı gereken şartlarda muhafaza edememelerinden şikâyet edilmektedir. Bu bakımdan bu soruya verilen cevaplar bize, ne memleketimizde Çiçeğe bağışıklık durumu, ne de aşının mü-

essiriyeti hakkında tam bir fikir verebilir. Tesbit edilen düşük bir tutma nisbetininin, o bölge halkının bağışıklık seviyesinin yüksekliğine mi, yoksa aşının iyi saklanmaması veya iyi uygulanmamasına mı atfedilmesi gerektiği kestirilememektedir. Ayrıca, 2. soruda, yalnız a, b, c maddelerine yüzde olarak verilen cevaplar kâfi iken çoğunlukla genel bir yüzde de verilmektedir ve bu da tek tek verilen yüzdelerin ortalamasının ekseriya tutmamaktadır. Bu sebeple bu rakamları kaydı ihtiyatla kabül etmek lâzımdır.

Aşılananlarda tutma nisbetini yaşlılarda, okul çağındakilerde ve çocuklarda olarak istemek yukarıda belirttiğimiz gibi bu sualden beklenen asıl cevabı tamın etmemekle beraber retrospektiv olarak tanzim edilen bu ankette mevcut kayıtlardan tahmini de olsa bir netice çıkarmak gayesini gütmüştür.

Bununla beraber, genellikle yüksek olan tutma oranları, memleketimizde, kısmen evvelki senelerde uygulanan Çiçek aşlarının kullanıldıkları esnada kâfi derecede efektif olmadıklarının, kısmen de halkımızın büyük bir çoğunluğunun uzun bir zamandanberi aşılanmadıklarının göstermektedir. Aynı zamanda, 1962 yılı toplu Çiçek aşılamaında kullanılan Çiçek aşlarının, bütün uygunsuz şartlara rağmen, aşılama esnasında gerekli kudret seviyesini çoğunlukla muhafaza etmiş oldukları da aşıkardır. Bunda, aşının rezerv potens ihtiva etmesi kadar, bekletilmeden süratle sarfedilmelerinin de rolü vardır.

Bütün gelişmelere rağmen verilen rakamlardan bir sonuç çıkarmak icabederse, genel olarak (bütün yaşlara ait) tutma oranı veren anketlerin % 43 ünde bu nisbet % 80 - 100 ; % 46 sında % 60 - 80 ; % 11 inde % 60 dan küçüktür. Gerek nakil ve gerekse tatbikat esnasında aşının genellikle gereken şartlarda muhafaza edilememesine rağmen genel tutma nisbetininin bu derece yüksek olması, aşının «international minimum standard» üzerinde efektif ünite ihtiva edecek şekilde (rezerv potens) hazırlanması sayesinde mümkün olmuştur.

Yaş guruplarına göre verilen tutma oranları genellikle büyükten küçüğe bir artma göstermekle beraber, bazı anketlerde bunun tamamiyle tersine rastlanmıştır.

a) 25 yaşından büyüklerde aşının tutma oranı olarak anketlerde en az % 1 den, en çok % 100 e kadar çeşitli nisbetler verilmiştir.

Bunların yarısından fazlası % 50 nin üzerindedir. Ortalama % 55,5 civarındadır.

b) Okul çocuklarına ait verilen tutma nesbetleri (en az % 2, en çok % 100) ortalaması % 66 dır. Anketlerin % 71 inde bu oran % 50 nin, % 48 inde % 70 in üzerindedir. Bu sonuçta göre okul çocuklarında aşının tutma nisbeti, 25 yaşından büyüklerde tesbit edilenden yüksektir. Halbuki okula girerken Çiçek aşısı ile aşılanma mecburi olduğundan bu oranın daha düşük olması beklenirdi. Demek ki bundan evvel yapılan aşılamalar çocukların büyük kısmında bağışıklık yaratmamış ve aşıları tutmamış çocuklar, müsbet reaksiyon görmediği halde bağışık bulunmuş telâkki edilmişlerdir. Bu sebeple, müsbet reaksiyon vermeyen şahısları bir müddet sonra müessiriyeti bilinen bir aşı ile tekrar aşılamak ve ancak bu da klâsik bir aşı reaksiyonu hasıl etmediği takdirde şahsın bağışık olduğuna kanaat getirmek icabeder.

c) Okul çocuklarında aşının tutma oranı anketlerin % 96 sında % 50 nin, % 76 sında % 80 in üzerindedir. Ortalama tutma oranı % 87 dir (en az % 7, en çok % 100 olmak üzere). Okul çağından evvelki çocuklara da yapılan aşılamaların büyük bir kısmı muhtemelen revaccinationdır. Zira halkımızın çoğunluğu çocuklarını ilk yaşta igitler aşılatmaktadır. Bununla beraber, anketlerin birinde de belirtildiği gibi, memleketimizin bazı köşelerinde Çiçek aşısının mecburi olduğunu bilmeyen halk kitleleri mevcuttur. Bu bakımdan bulunan bu yüksek oran aşılamaların çoğunun primovaccination oluşuna ve revaccination yapılanların da evvelki aşılamalarının başarılı olmasına atfedilebilir.

3 — Aşı yayılmaları :

Bu soruyu önce «yok» diyerek cevaplandırıp, sonra alttaki:

a) Ummî kan yayılması (jeneralizasyon) adedi :

Bunların ne şekilde neticelendiği :

b) Aşı çevresinde lokal yayılma (lenfa yolu ile) adedi :

c) Aşı sıçraması (yüze, göze vs.) adedi :

maddelerinin karşılığında çeşitli rakkamlar yerleştiren anketler müteâdittir.

a) Kan yolu ile yayılmanın da bazen yanlış anlaşılmiş olduğu görülmüyor. Bir kısım anketlerde, aşılanan şahıs adedinin hepsi kanla

ve lenfle yayılmaya ait sütunlara yerleştirilmiş, bazı anketlerde ise yayılmalara ait verilen rakkam aşılana şahıs adedini geçmiştir. Diğer taraftan bazı anketlerde bu rakkam yüzde ile ifade edilmektedir ve aşılana adedine göre bu yüzdenin hangi adede tekabül ettiği hesaplandığı zaman büyük rakkamlar bulunmaktadır. Aşı tatbikatı esnasında bu derece büyük oranda jeneralizasyon vukubulsaydı resmen duyulur ve Refik Saydam Hıfzıssıhha Enstitüsüne gönderilen Çiçek Aşısı Tatbikat Cetvellerinde de belirtilmiş olurdu. Bu bakımdan bu yüksek rakkamlar sorunun yanlış anlaşılmasına atfedilmektedir.

Bu hususları nazarı itibare alarak yapılan toplam neticesinde kan yolu ile yayılma adedi **1243 (% 0.012)** bulunmuştur. Yüzde nisbeti ile ifade edilen rakamların toplamı ise **13.338** dir. Bu rakamların doğru olduğu kabul edilse jeneralizasyon nisbeti **% 0.14** bulunur. Aşının elle vücudun başka taraflarına bulaştırılması ile husule gelen yaygın reaksiyonların bazen kanla yayılma gibi tefsir edildikleri tahmin edilmektedir.

Bildirilen jeneralizasyon vak'alarından yalnız biri fatal, diğerleri şifa ile neticelenmiştir. Jeneralizasyondan ölüm nisbeti bütün aşılamalara nazaran **10,5 milyonda 1**, jeneralizasyon adedine (total rakkam doğru kabul edilirse) nazaran **100.000 de 7** dir.

İngilterede 1951 - 1957 yılları arasında yapılan aşılamalarda jeneralizasyon adedi 0 - 1 yaş gurubunda milyonda 51 (jeneralizasyondan ölümü milyonda 5.1), 1 - 4 yaş gurubunda milyonda 23 (ölüm yok) olarak tesbit edilmiştir (2).

b) Lenfa yolu ile yayılmaya ait rakkamlar da kısmen yüzde şeklinde ifade edilmiştir. Aded olarak verilenlerin toplamı **69.099**, yüzdelerin hesabı ve ilâvesi ile **228.272** dir. Bu rakkamlara göre, aşılana nların **% 2** sinde lenf yolu ile yayılma veya lenfanjit ve adenit husule gelmiştir. Bu hususta verilen rakkamlar da bazı anketlerde aşılana adedini geçmekte ve bu sebeple mantıklı ve itinada şâyan görülmemektedir.

Lenf yolu ile lokal yayılmaya ait rakkamların yüksekliğini şu şekilde izah edebiliriz :

1) Genel olarak bağışıklık seviyesi düşük olduğundan bu aşılama büyüklerde dahi primovaccination şeklinde seyretmiştir. Bilhasna ileri yaşlarda yapılan primovaccination'ların şiddetli reaksiyonlara, lenfanjit ve aksiller adenitlere sebep olabildiği malûmdur (3).

2) Aşının kudretinin bütün primovaccination'larda % 100 pozitif netice verecek şekilde ayarlandığı ve iki kısa skarifikasyon çizgisinin kâfi geleceği aşı prospektüsünde de belirtildiği halde bu hususa umumiyetle riayet edilmemiştir. Lüzumundan fazla yapılan skarifikasyonun epiderme lüzumundan fazla virus girmesi sebebi ile şiddetli reaksiyonlara sebep olması tâbîdir.

3) Lokal yayılmalara bazı anketlerde, muhtemelen aşının fazla damlatılması ve tırnakla kaşınarak yeni foküsler açılması sebebiyle kolun diğer yerlerinde de püstüllerin husule geldiği (bu lokal yayılmadan ziyade sıçrama sayılır) vak'alar da dahil edilmiştir.

c) Aşı sıçramasına ait rakamların toplamı 9777, yüzdelerin hesabı ve ilâvesi ile 64.630 dur. Bütün aşılananlara nazaran % 0,6 oranındadır.

Yukarıda da bahsettiğimiz gibi, aşı sıçraması ve lokal yayılmalara dahil edilen vak'aların zahiruna çoğunlukla, aşının gerekenden fazla miktarda damlatılması, damlanın akması, kaşındırması ve tırnakla açılan foküslerde aşı lezyonlarının husule gelmesi sebep olmuştur.

4 — Aşılanmamış olup, aşıhlardan Çiçek aşısı alanların sayısı ve bunlarda komplikasyon sayısı :

Anketlerin birçoğunda bu sorunun yanlış anlaşılmuş olduğu görülmektedir. Cevap olarak ekseriya mükerrer aşılamaların adedi verilmiştir. Hattâ bazılarında sorudaki «aşı alanların» ibaresi «aşı olanların» olarak kaydedilmiştir. Bazen verilen aded aşılanan adedini de geçmektedir. Bu sebeple 63.293 aded mükerrer aşılanma bu sorunun cevabı olarak kabul edilmiştir. Buna göre, aşılanmadığı halde, aşı şahıstan bulaşma suretiyle aşı alan şahısların adedinin toplamı 121 dir; bunlarda komplikasyon sayısı 25 tir.

Bu rakamlara, dermatozlu olduğu için aşılanmayan, fakat aşı h şahısla temas sonucunda aşı reaksiyonları gösterenlerin dahil olduğu ta'min edilmektedir.

5 — Post - vaksinal ensefalit sayısı :

Bu soruya verilen cevaplardan bir kısmında postvaksinal ensefalit sayısı olarak bir adet verilmediği halde, komplikasyon husule gelen şahıs sayısı ve yaşı bildirilmiş, bu suretle genel komplikasyon

adedi ve şalışların yaşı bu haneye kaydedilmiştir. Bu yanlışlıklar hariç tutulursa, bildirilen postvaksinal ensefalit sayısı 22 (480.000 de 1) dir.

a) Komplikasyon husule gelen şahsın yaşı :

En küçük vak'a 3 aylık, en büyüğü 68 yaşında olup diğerleri 1 - 11 yaşları arasındadır.

b) Cinsi :

Vak'aların 8 inin kız, 9 unun erkek olduğu kaydedilmiş olup diğer 5 inin cinsi bildirilmemiştir.

c) Primovaksınasyondan sonra mı, revaksınasyondan sonra mı husule geldiği.

Vak'aların 9 unun primovaksınasyondan sonra, 3 ünün revaksınasyondan sonra olduğu bildirilmiş, diğer 10 u için bu hususta bir kayıt verilmemiştir.

d) Komplikasyonun ne şekilde sonuçlandığı :

Vak'alardan 16 sı şifa ile neticelenmiş, 2 si sekel bırakmış (birinde idrar zoru, yürüme güçlüğü, diğerinde kekemelik), 3 ü (ikisi kız, biri erkek) vefat etmiştir. 1 vak'anın sonucu bilinmemektedir.

Postvaksinal ensefalit vak'aları içinde ölüm oranı 22 de 3 (% 13.6) dir. Bütün aşılmalarda komplikasyon sonucu ölüm (1 jeneralizasyon, 3 postvaksinal ensefalit sonucu olmak üzere 4 adet) oranı 2.638.242 de 1 dir.

Yukarıdaki malûmattan, memleketimizde postvaksinal ensefalit vak'alarının kız ve erkeklerde hemen aynı nisbette, bilhassa 1 - 11 yaşları arasında ve daha ziyade primovaksınasyondan sonra meydana geldiği ve 7 de 6 nisbetinde şifa ile neticlendiği anlaşılmaktadır. Primovaksınasyonun ilk yaş içinde yaptırılmayıp ileri yaşlara bırakılmasının postvaksinal ensefalit vakuu ihtimalini arttırdığı bu suretle bir kere daha aşikâr olmaktadır. Memleketimizde bu komplikasyonun diğer birçok memleketlere nazaran daha az görülmesinde, Çiçek aşısının mecburi olmasının ve çoğunlukla ilk yaş içinde yaptırılmasının rolü büyüktür.

Postvaksinal ensefalit vak'alarının Memleketimizde illere göre dağılışı şöyledir : Balıkesir, Sakarya, Antalya, Elâzığ ve Artvinde birer ; Denizli, Isparta, Ankara ve Bingölde ikişer ; Aydın'da dört ve Giresunda beş vak'a görülmüştür.

Muhtelif memleketlerde postvaksinal ensefalit nisbeti değişik olmakla beraber bir memleketin muhtelif bölgelerinde de farklar görülmektedir. Meselâ Avusturya'nın Kufstein bölgesinde üçü ölümlle neticelenen 7 postvaccinal encephalitis görüldüğü halde, aynı sırada memleketin diğer bölgelerinde aşılana 26.000 kişide hiç ensefalit tesbit edilmemiştir (4).

Muayyen bir Çiçek aşısı postvaksinal ensefalit vukuatından mesul tutulamamaktadır. Zira İspanyol, İsviçre ve Javada hazırlanan Çiçek aşılarının bu memleketlerde tatbikinden sonra postvaksinal ensefalit görülmediği halde aynı aşular Hollandada kullanıldıkları zaman bu komplikasyon meydana gelmiştir. Postvaksinal ensefalit vakalarına en çok rastlanan Hollandada bu komplikasyon ilk defa 1924 yılında Van Bouwdijk - Bastiaanse tarafından târif edilmiştir (4). O tarihte çocukların mektebe girmeden evvel aşılama mecburi idi. 1925 senesinde tesbit edilen 37 ensefalit vakasının 16 sı ölümlle neticelenmişti. 1928 yılında aşılama mecburiyeti kaldırılınca yılda 170.000 olan aşılama 18.000 in altına düştü. 1939 da çocukların bir yaşından evvel aşılama tavsiye ve telkin edildi. Bu usule hâlen meme çocuklarının % 70 i riayet etmektedir. Postvaksinal ensefalit vakalarını önlemek için Hollanda'da aşılama evvel anti-vaccinia gamma - globulin ile pasif immünizasyon yapılmaya başlanmıştır (5). Mutad olarak her 4000 primovaksinyonda 1 postvaksinal ensefalit görülürken, bu metodla aşılama 30.000 kişiden yalnız birinde bu komplikasyon meydana gelmiştir. Bundan evvel yapılan çalışma, gamma - globulin profilaksisinin postvaksinal ensefalit vukuunu % 77 nisbetinde azalttığını göstermişti. Bu komplikasyonun önlenmesi yolunda yapılan diğer bir çalışma da, canlı aşılama evvel inaktive Çiçek aşısı tatbikinin iyi netice verdiğini göstermiştir. (6) (7).

Üç aylıktan küçük bebeklerde genellikle postvaksinal ensefalit vakaları görülmemektedir. Yukarıda da bahsetmiş olduğumuz gibi bizdeki vakaların en küçüğü 3 aylıktır. Avusturyada 1930 - 31 yılında yapılan aşı tatbikatından sonra görülen 59 ensefalit vakasının hepsi 3 yaşından yukarı idi (8). Fransada ilk üç ayda aşılama mecburi olduğu halde ensefalit vakaları pek nadirdir (9). Esasen hemen

bütün memleketlerde bu komplikasyon ileri yaşlarda yapılan primovaksinyasyonlardan sonra görülmektedir. Yanlız, İngilterede 1951 - 1957 seneleri arasında yapılan 3.000.000 adet primovaksinyasyondan sonra görülen ensefalit vak'alarının milyonda 15,8 inin 0 - 1 yaşları arasında, 2,1 inin 1 - 4 yaşları arasında görülmesi bir istisna teşkil etmektedir (2). Hollandada (Jitta) bir epidemiy esnasında yapılan aşılardan sonra meydana çıkan ensefalit vak'alarının % 0,813 i 2 yaşından aşağı, % 99,187 si 2 - 12 yaşları arasında idi ve 3 aylıktan küçük bebeklerde ensefalit görülmemiştir (9). Bizde rastlanmış olan 17 postvaksinal ensefalitin 15 i (% 88,235) 1 - 11 yaşları arasında olup 3 aylıktan küçük vak'a görülmemiştir.

Hollandalı müellifler lokal aşı reaksiyonunun şiddeti ile ensefalit vukuu arasında münasebet olmadığını tesbit etmişlerdir (9).

Postvaksinal ensefalit'in etyolojisi henüz aydınlanmamıştır : bu hususta 3 - 4 teori mevcuttur :

- a) Postvaksinal ensefalitin sebebi aşı virusunun kendisidir,
 - b) Aşıda mevcut diğer bir virustur,
 - c) Şahısta latent halde bulunan bir virusun aşılama esnasında aktive edilmesidir,
 - d) Nöro - allerjik bir mekanizma ile meydana gelmektedir (6).
- Hastanın anamnezine dayanarak postvaksinal ensefalit teşhisi yapılmış bir kısım vak'aların başka bir virüsle (meselâ enterovirüs enfeksiyonu) meydana gelmiş olmaları mümkündür (6).

6 — Aşı yararı üzerinde tali enfeksiyonlar husule gelip gelmediği, gelmiş ise mahiyeti :

Bu soruya cevap veren anketlerin 27 sinde tali enfeksiyonların meydana gelmiş olduğu bildiriliyor, bazılarında adet veriliyor fakat mahiyeti bildirilmiyor. Anketlerin 19 unda piyokoksik enfeksiyonlar olduğu, 16 sında nadiren görüldüğü ; 20 sinde aşı yerinin temiz tutulmamasından, 17 sinde kaşıma, tırnaklama ve kabuk koparma yüzünden meydana geldiği, 1 inde tali enfeksiyonların sosyal durumla ilgili olduğu, 5 inde kızartı ve ödemlere, 5 inde piodermitelere, 1 inde nekroza, 1 inde adenit ve 4 ünde yaraya, 2 sinde dermit, 3 ünde sınıpetigoaya, 4 ünde apse, 2 sinde ülser ve 2 sinde erizipele rastlandığı bildiriliyor. Bu suretle gönderilen anketlerin 129 u az veya çok tali enfeksiyonlara rastlandığını bildirmiş ve bunların hijyen şartlarına

riyetsizlikten doğduğu ilâve edilmiştir. Çoğunlukla bu tali enfeksiyonların şifa ile neticelendiği, yalnız 1 vak'ada keloid teşekkül ettiği bildirilmiştir.

7 — Aşı, ambalâj, sevk sistemi, tatbikatındaki aksaklıklar hakkında düşünce ve tavsiyeler :

Anketlerden 13 ü aşının mükenmel, taze, tatbiki kolay, neticelerin fevkalâde, ambalâjlarının ve sevk sisteminin kusursuz olduğunu, 90 ı iyi ve normal, 3 ü uygun olduğunu bildiriyor, 15 i hiçbir aksaklık olmadığını ifade ediyor. Bu suretle 237 cevaptan 121 i (% 51) mevcut durumda memnun görünüyor.

10 anket, 250 dozluk şişelerin zayıf vermemesi sebebiyle daha uygun olduğunu, 12 si ise tüplerin kolaylık ve tasarruf sağladığını ve daha sıhhi olduğunu bildiriyor. 13 anket aşının daha küçük ambalâjarda (tek dozluktan 100 dozluğa kadar arzu eden var), 1 i de hem küçük hem büyük ambalâjda gönderilmesini istiyor. Bu duruma göre, tüpte aşının daha hijyenik olduğu kabul edilmekle beraber, şişe veya tübün daha ekonomik olduğunu bildirenler hemen hemen eşit sayıdadır.

Anketlerden 26 sı, şişe ve tüplerin kutulardan bazen kırık çıkması veya şişe mantarlarının yolda düşmesi sebebiyle ambalâjın daha iyi yapılıp şişelerin kâğıda sarılmasını veya şişelerin daha sağlam camdan yapılmasını arzu ediyor yahut şişe mantarının dışta kalan kısmının daha uzun olması gibi isteklerde bulunuyor. 8 anket aşının damlalıklı şişelerde sevkini istiyor, 1 i aşığı damlatmada şişe mantarının kullanılmasını mahzurlu olduğunu bildiriyor. 5 anket etiketlerin iyi okunmadığını ifade ediyor. Aşının süratle veya soğukta yahut direkt olarak aşı mahalline sevkini isteyen 17 anket, genellikle aşılamanın postada ve uygun olmayan ısıda kalmasından şikâyet ediyor.

Anketlerden 6 sı halkı aşılamanın sevk edilebilmesi için daha sıkı tedbirler alınmasını istiyor, 1 i aşılamanın kontrol edilmesinin ekseriya imkânsız olduğunu bildiriyor.

3 anket aşılama yapanlara bilhassa köylere gidenlere kolaylık olmak üzere, motorlu vasıta, aşı çantası ve termos temininin gerekli olduğunu bildiriyor, 2 anket te buzdolabı yokluğundan şikâyet ediyor veya aşılamanın yazın yapılmasını tavsiye ediyor.

Anketlerden 1 i kuru aşı istihsalini, 4 ü az ve taze aşı sevki veya aşı miadının uzatılmasını istiyor, diğer 3 i de gerekenden az aşı gönderildiğini veya şişelerin 250 kişi aşılamaaya yetmediğini bildiriyor.

3 anket aşılama çok zor olduğunu bahsediyor.

Bunların dışında 47 anket bir tenkitleri olmadığını çizgi ile ifade etmişler, diğerleri bir işaretle bulunmuşlardır. (Bu 47 anket te şimdiki durumdan memnun olanlara dahil edilirse, mevcut aşı, ambalajı, sevk sistemi ve tatbikatından bir şikâyeti olmayanlar anketlerin % 59 unu bilmektedir.).

Anketlerde ambalaj şeklini tenkit edenlerden şişe veya tüpleri tercih edenlerin hemen aynı sayıda olması, mevcut sistemi idamede bir mahzur olmadığını gösteriyor. Zira aşı esasen 10 dozluk tüpler ve 250 dozluk şişeler halinde hazırlanmakta ve aşı talep edenler tübâ tercih ettiklerini bildirdikleri takdirde aşı tüp halinde gönderilmektedir.

Aşılar, şişelerle kırılmaması için içi tahta kutularda sevk edilmektedir. Bu sebepten yolda şişelerin kırılmaları veya tıpalanması çıkması muhtemelen çok şiddetli travma neticesi ve nadiren vukubulabilir. Aşıların damlaklı şişe ile sevki şimdilik mümkün olmamakta beraber, madeni kapaklı penicillin şişelerinde ve steril bir enjektörle çekilebilecek ve bu suretle kolaylıkla damlatılacak şekilde sevk tecrübelerine başlanmıştır. Bu usul yerleşene kadar, aşı yapanlar herhangi bir damlaklı sterilize ederek bu iş için kullanabilirler.

Aşıların serin bir yerde sevki için DDY ve PTT ye yapılan müracaatlar fayda vermemiş ve ambalaj kutularının serin furgonda gitmesinin her zaman mümkün olanıyacağı bildirilmiştir. Bu mahzur, bir taraftan gliserinli aşının soğukta sevki için frigolar yaptırmak, diğer taraftan kuru aşı istihsaline hazırlanmak suretiyle önlenmeye çalışılmaktadır. Kuru aşı istihsaline, sevkiyat problemleri kadar, gliserinli aşı için şart olan buzluk ve frigo meselesini de hafifletecektir.

Aşı miadının uzun olmasını, Refik Saydam Hıfzıssıhha Enstitüsünden aşı talep eden bir çok Sağlık Müdürlüğü ve Hükümet Tabiplikleri de istemektedirler. Halbuki, gerek aşı prospektüslerinde ve gerekse Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığının 20 11 1962 tarih ve 3996 sayılı tamimi ile bildirdiği veçhile gliserinli Çiçek aşısı ısıya

karşı çok hassas olduğundan ve 0°C altında saklanmadıkça kısa zamanda tesirini kaybedeceğinden, aşığı talep eden merkez ve aşığı istasyonlarında (en iyimser ihtimalle) adi buzlukla (4°C) muhafaza edileceği kabul edilerek en uzun miad (3 ay) verilmektedir ki oda hararetinde bu süre çok daha kısa olmaktadır. Aşılar, bu husus nazarı itibare alınarak rezerv potens ilâve edilmekte ise de aşığı talep edenlerin iki ayda sarfedebileceklerinden fazla ve dolayısı ile uzun miadlı aşığı istememeleri gerekmektedir.

Çiçek aşılarının kudreti minimum standardın üzerinde olduğundan, gerekli şartlarda saklanmış aşığıdan küçük bir damla (0.01 cc) nın aşığılamaya yeteceği prospektüslerde bildirildiği halde, şişelerdeki aşığın 250 kişiyi aşığılamaya yetmediğini (şişelerde 4 cc aşığı bulunuyordu) veya aşıların çok virulan olduğunı bildirenlerin (4 anket) bulunmasından ve lokal reaksiyonların şiddeti ile aşığı sıçramalarından sık sık bahsedilmesinden, bir çok aşığılama mahallerinde lüzumundan fazla skarifikasyon yapıldığı veya lüzunundan fazla aşığı kullanıldığı anlaşılmaktadır.

SONUÇ VE ÖZET

Bu anketlerden çıkarılan sonuçlar tamamen ortalama ve tahmini rakamlara dayanmaktadır. Metnin içinde bahsedilen çelişmeler ve bazı soruların da yanlış anlaşılmış olması sebebiyle, aşağıda özet olarak verilecek rakamlar bir katiyet ifade etmemekte, yalnız aşağı yukarı bir fikir verebilmektedir. Bazı anketlerin bilhassa komplikasyonlar mevzuunda selâhiyetli olmayan Sağlık memurları tarafından doldurulmuş olması da bu rakamların ne derece hakikate yakın olduğunı hususunda şüpheye düşürmektedir.

Genel olarak bir fikir vermek üzere, anket sorularına verilen cevaplar aşağıda özetlenmiştir :

1 — 1962 yılı toplu Çiçek aşığı tatbikatı esnasında aşığılanan sayısı mükerrer dahil 10.616.261 dir. Bu rakkama, anketleri cevaplandırmamış olan ilçelerdeki ve özel muayenehanelerdeki tatbikat ve Refik Saydam Hıfzıssıhha Enstitüsü Aşığı İstasyonunda yapılan 25.911 aşığılama dahil değildir.

2 — Aşığılananlarda tutunma oranı ortalaması, 25 yaştan büyüklerde % 55,5 ; okul çocuklarında % 66 ; çocuklarda % 87 dir.

3 — Aşı yayılmaları :

a) Kan yolu ile yayılma adedi 13.338 (% 0.14) dir. Jeneralizasyondan ölüm oranı bütün aşılmalara nazaran 10,5 milyonda 1, jeneralizasyon adedine göre 100.000 de 7 dir.

b) Lenf yolu ile yayılma adedi 228.272 (bütün aşılmalara nazaran % 2) dir.

c) Aşı sıraması adedi 64.630 (bütün aşılmalara nazaran % 0.61) dir.

4 — Aşılınmamış olup aşıhlardan Çiçek aşısı alanların sayısı 121, bunlarda komplikasyon adedi 25 tir.

5 — Post - vaksinal ensefalit sayısı: 22 (480.000 de 1) ;

a) Komplikasyon husule gelen şahısların yaşı çoğunlukla (% 88) 1 - 11 arasında ;

b) Vak'aların 8 i kız, 9 u erkek olup 5 inin cinsiyeti bildirilmemiştir.

c) 9 vak'a primovaksinasyondan sonra, 3 vak'a revaksinasyondan sonra meydana gelmiş, 10 u için bu hususta bilgi verilmemiştir.

d) 22 vak'adan 16 sı şifa ile neticelenmiş, 2 si sekele bırakmış, 3 ü vefat etmiştir. 1 vak'anın akibeti bilinmemektedir. Postvaksinal ensefalit vak'aları içinde ölüm oranı 22 de 3 (% 13,6) dir.

Bütün aşılmalarda komplikasyon sonucu ölüm (1 jeneralizasyondan, 3 ü postvaksinal ensefalit sonucu olmak üzere 4 adet) 2.638.242 de 1 dir.

Bizde postvaksinal ensefalit vak'alarına diğer bir çok memleketlere nazaran az rastlanmasında, Çiçek aşısının mecburi olmasının ve halkımızın çocuklarını ekseriya ilk yaşı içinde aşılatmalarının büyük rolü olsa gerektir.

6 — Gönderilen 315 anketin 129 unda tali enfeksiyonlara nadir veya sık olarak rastlandığı ve bunların sebebinin, çoğunlukla şahsın sosyal durumu ile ilgili olarak, hijyen şartlarına riayetsizlik, aşı yerini pis bezlerle kapamak, kaşınmak veya tırnakla kabuk koparmak olduğu bildirilmektedir.

7 — Aşı, ambalajı, sevk sistemi ve tatbikatındaki aksaklıklar hakkında düşünce ve tavsiyeler sorusuna cevap olarak anketlerin

Türkiye'de ve Dünyada
Yükünlüğü ve

| Memleket | Aşılama tarihi | Aşılama adedi | Post-vaccinal encephalitis adedi |
|---------------------|----------------|---------------|----------------------------------|
| Türkiye | 1962 | pv + iv (10) | 22 |
| Hollanda | 1923 | pv + iv | 37 |
| Terburgh | 1924-1925 | 0-1 yaş | 10 |
| | | 2-11 yaş | 187 |
| " | 1929 | iv | 24 |
| | 1930-1943 | 1 yaş | 9 |
| | | 1-2 yaş | 13 |
| | | 2-3 | 6 |
| Tilburg | 1947 | 6-11 | 31 |
| | | pv + iv | 28 |
| | | pv + iv | 59 |
| | | iv | |
| İngiltere | 1953-1957 | pv | 17 |
| Glasgow | 1942 | | |
| | 1942 | | |
| | 1947 | pv + iv | 23 |
| Fransa — Strasbourg | 1928-1939 | | 6 |
| | 1946 | | 5 |
| Paris | 1947 | 5,000,000 | 10 |
| Rusya - Moskova | 1960 | 6,500,000 | 15 |
| Amturya | 1930-1931 | | 16 |
| Kulstein | " | | 7 |
| | | | 0 |
| Westphalia | 1946-1948 | | pv 32 |
| | | | iv 2 |
| Bavaria | 1945-1953 | | |
| Belçika | 1947 | | 12 |
| İsviçre - Basel | 1944-1945 | 12,500 | 15 |
| | 1940 | | |
| İsveç | 1924-1931 | 600,000 | 30 |
| A.B.D. | 1947 | 6,300,000 | 42 |
| Newyork | 1947 | 5,000,000 | 44 |

(*) pv = primovaccination iv = revaccination

Post - vaccinal Encephalitis
Nisbetleri

| | Aşılanan adedine göre encephalitıs nisbeti | Encephalitıten ölüm adedi | Vak'a adedine göre ölüm nisbeti | Aşılanan adedine göre Post-vacc. enceph. ten ölüm |
|---------|--|---------------------------|---------------------------------|---|
| | 1 / 480.000 | 3 | 1/7,3 | 1/ 3.538.753 |
| | 1 / 4.600 | 16 | 1/2,3 | 1/ 10.625 |
| | 1 / 25.000 | 0 | | |
| | 1 / 4.000 | 59 | 1/3 | 1/ 12.373 |
| | 1 / 59.000 | 7 | 1/3,7 | 1/ 214.286 |
| | 1 / 32.173 | | | |
| | 1 / 10.934 | | | |
| | 1 / 7.829 | | | |
| | 1 / 948 | | | |
| | 1 / 607 | 2 | 1/14 | 1/ 3.550 |
| | 1 / 2.120 | | | |
| | 1 / 4.000 | | | |
| | 1 / 50.000 | | | |
| 0-1 yas | 1 / 63.291 | 26 | 1/1,8 | 1/ 115.885 |
| 1-4 > | 1 / 476.190 | 0 | | |
| | 1 / 70.600 | | | |
| | 1 / 21.000 | | | |
| | 1 / 21.000 | | | |
| | 1 / 27.027 | | | |
| | 1 / 160.000 | | | |
| | | 3 | 1/2 | |
| | 1 / 500.000 | | | |
| | 1 / 361.000 | | | |
| | | 3 | 1/2,3 | |
| | 1 / 17.544 | 13 | 1/2,5 | |
| | 1 / 357.143 | 2 | 1/1 | |
| | 1 / 17.400 | | | |
| | | 3 | 1/4 | |
| | 1 / 833 | 2 | 1/7,3 | 1/ 6.250 |
| | 1 / 5.000 | | | |
| | 1 / 20.000 | 7 | 1/4,3 | 1/ 85.714 |
| | 1 / 150.000 | 8 | 1/5,3 | 1/ 787.500 |
| | 1 / 113.636 | 4 | 1/11 | 1/ 113.636 |

yarısından fazlası (% 59) şimdiki durumun iyi olduğunu, aşılardan fevkalâde neticeler alındığını bildiriyor. Ambalâj şekli olarak şişe veya tübü tercih edenler hemen hemen eşit sayıdadır. Sevk sisteminde görülen aksaklıklar tamamen nakil vasıtalarına ait olup özel frigorlar yaptırmak suretiyle bunların da önüne geçilmeye çalışılmaktadır. Esasen kuru Çiçek aşısı istihşâline başlandıktan sonra aşının sevk ve muhafaza şartlarına ait mahzurlar ortadan kalkmış, aynı zamanda, prospektüs ve tamimlerle gliserinli aşının ısıya dayanıksızlığı mütteaddit defalar belirtildiği halde hâlâ uzun miadlı aşı istenmekte olanlar da tatmin olacaktır.

Gliserinli Çiçek aşısının tatbikinde en iyi sonuçların alınması için dikkat edilmesi gereken hususlardan evvelce bahsedilmişti (1). En önemli noktaların ilgililerce göz önüne alınmasının Memleket sağığı ve ekonomisi bakımından faydalı olacağı kanısındayız.

THE MASS SMALLPOX VACCINATION CAMPAIGN CARRIED OUT IN TURKEY IN 1962 AND THE RESULTS OBTAINED

Dr. Elhan ÖZLÜARDA (*) Dr. Zeki DURUSU () Dr. Aziml ARI (***)**

(Received for publication 7 June, 1963)

Due to the imported Smallpox cases reported in England and Germany toward the end of 1961 and the occurrence of a small outbreak in Iran near our border about the same time, the Ministry of Health and Social Assistance decided to carry out a mass Smallpox vaccination campaign throughout Turkey at the beginning of 1962.

Since 1957 (28 cases of Smallpox and 7 deaths) no Smallpox cases have occurred in Turkey and until then there had not been any notification of Smallpox since 1951 (152 cases and 3 deaths). Smallpox has been eradicated in this country probably due to the compulsory Smallpox vaccinations. The primary vaccination and revaccinations are usually applied during the first year of life, before entering the school, army and government service, and when leaving the country.

During the mass vaccination campaign of three months, more than 10.5 million individuals were vaccinated with the glycerinated Smallpox vaccine prepared at the Refik Saydam Central Institute of Hygiene.

(*) Specialist, Virology Dept. and Head of the Smallpox Vaccine Production Section, Refik Saydam Central Institute of Hygiene.

(**) Specialist, Infectious Diseases Clinic of the Medical Faculty of Ankara and General Directorate of Health Affairs of the Ministry of Health and Social Assistance.

(***) Head, Virus Vaccines Dept., Refik Saydam Central Institute of Hygiene.

In order to find out the rate of «takes», the post - vaccinal complications and the opinion of the vaccinators about the vaccine in use and its present packing and distribution system, a questionnaire has been arranged and copies have been sent to all the local authorities of public health to be filled in and sent back. 315 filled questionnaires collected at the Ministry of Health and Social Assistance were examined closely. The results and conclusions are announced in this paper.

The results attained are based on the average and estimated numbers. In addition, some of the questions in the questionnaire have been misunderstood and answered with wrong numbers by some of the local authorities. Therefore, the figures listed below do not mean the genuine numbers and rates, but only give an idea of the rate of «takes», and post - vaccinal complications, and about the present system of distribution and packing of vaccine and its efficiency.

The results are listed below in order of the questions in the questionnaire :

1 — During the mass vaccination campaign in 1962, more than 10.5 million individuals were vaccinated.

2 — The average rate of «takes» among the people of more than 25 years of age was 55.5 % ; in school children 66 % ; in small children and babies 87 %.

3 -- Post - vaccinal complications :

a) Generalized vaccinia : The numbers given totaled 13,338 (0.14 %). It has been considered that some of the accidental inoculations were included in that number ; probably some of the people concerned had had a pre-existing dermatosis.

Only 1 death from generalized vaccinia has been notified.

b) The spread of vaccinia by the lymph stream has been encountered in 228,272 of the individuals (2 % of the population vaccinated). This high rate of complication has been attributed to an unnecessary number of scratches and to using an excessive dose of vaccine.

c) The total number of accidental inoculations was 64,630 (0.6 % of all the vaccinated persons).

d) The number of the individuals who were not vaccinated but were accidentally infected through contact with vaccinated persons was 121 and 25 of them have had complications.

e) The number of post-vaccinal encephalitis was 22 (1 in 480.000 of the vaccinated individuals).

The ages of these cases were ranged from three months (1 case) to 68 years (1 case) 88 % of them being between 1 and 11 years of age.

8 of the 22 cases were female and 9 of them were male ; there has not been any record of sex for the other 5 cases.

9 of the cases occurred after primary vaccination and 3 cases after revaccination (there was no indication for the other five cases).

16 of the 22 cases of post-vaccinal encephalitis have recovered ; 2 cases had sequelae (in 1 of them urinary disturbance and walking difficulties; the other had a stammer); 3 of the cases died (1 death in about 3.6 million people vaccinated and 7.3 cases of post-vaccinal encephalitis). The fate of the other one is unknown.

The death rate after all the post-vaccinal complications (1 death after generalized vaccinia and 3 deaths after post-vaccinal encephalitis) was 1 in 2.7 million individuals vaccinated.

The relatively low incidence of post-vaccinal encephalitis in Turkey may be attributed to the compulsory Smallpox vaccination which is usually applied in the first year of life as a primary vaccination and then repeated before entering school, government service and the army and leaving the country.

4 — The presence of secondary infections of different degree and kind was indicated in 129 of 315 questionnaires and these have generally been connected with the social situation of families, unhygienic conditions of life and scratching of the vaccination site and removing the crust with the fingernails.

5 — Opinions on the vaccine in use, its packing and distribution system were expressed in most of the questionnaires. 59 % of them were satisfied with the present situation. The complaints in the others were about the packing and the shipping, as some of the bottles and tubes of vaccine had been found broken, or about the harmful effect of heat during transportation. These problems will be solved by preparing refrigerated containers for the glycerinated vaccine and by beginning to produce dried Smallpox vaccine in the near future.

RESUME

VACCINATION EN MASSE CONTRE LA VARIOLE EN TUR- QUIE EN 1962 ET RESULTATS OBTENUS

Dr. Elhan ÖZLUARDA (*) Dr. Zeki DURUSU (**) Dr. Azmi ARI (***)

A cause de l'apparition des cas de variole importés et de la succession des cas secondaires en Angleterre et en Allemagne au cours du dernier mois de l'année 1961 et de l'existence, en même temps, d'une petite épidémie de variole dans une région d'Iran, voisine à notre frontière, on a décidé de pratiquer dans notre pays la vaccination en masse contre cette maladie.

Pendant cette campagne qui a duré presque 3 mois, plus de 10.5 millions de personnes ont été vaccinées. Le vaccin utilisé est le vaccin glycérimé préparé à l'Institut Central d'Hygiene «Refik Saydam», Ankara.

En vue d'observer les complications post-vaccinaux, on a été préparé un questionnaire et il a été demandé aux organisations sanitaires locales de nous communiquer la fréquence des accidents post-vaccinaux.

Ici, il est nécessaire de signaler avec regret que les réponses sont loin d'être satisfaisantes du fait de l'incompréhension des ques-

(*) Chef des laboratoires de recherche et de production du vaccin antivariolique, Institut Central d'Hygiene Refik Saydam.

(**) Chef de laboratoire à la clinique des maladies infectieuses à la Faculté de Médecine d'Ankara.

(***) Directeur du département de Virologie Institut Central d'Hygiene Refik Saydam.

tions par les intéressés. C'est pourquoi, les résultats obtenus qui sont basés sur des chiffres approximatifs ne doivent être considérés comme exacts.

En ce qui concerne les résultats obtenus, il convient de noter :

1) Pour le nombre de personnes vaccinée :

Que lors de la vaccination en masse aux premiers mois de l'année 1962, 10.616.261 personnes ont été vaccinées (p. v. et r. v.) Le nombre de sujets vaccinés dans les cliniques privées et au centre de vaccination de l'Institut «Refik Saydam» (25.911 vaccinations) n'a pas été inclus au chiffre ci-dessus. D'autre part, on n'a pas pu recevoir des renseignements de quelques régions.

2) Pour la proportion de vaccinations pratiquées avec succès.

Que la proportion moyenne des vaccinations pratiquées avec succès chez des sujets âgés de plus de 25 ans est de 55.5 %, chez les enfants d'âge scolaire de 66 % et chez les enfants de moins de sept ans de 87 %.

3) Pour les accidents constatés.

a) Généralisation. Il a été noté à la suite de cette vaccination en masse 13.338 cas de généralisation dont un mortel, soit 0.14 généralisation sur 100 vaccinations et revaccinations. La mortalité due à la généralisation est de 1 pour 10.5 millions de vaccinations et 7/100.000 pour toutes les généralisations.

b) Dissémination par voie lymphatique. On a observé 228. 272 cas de dissémination par voie lymphatique. (2 pour 100 vaccinations et revaccinations).

c) Les complications à distance de la scarification par auto-inoculation sont de 64.630. (0.6 pour 100 vaccinations et revaccinations).

4) Pour le nombre de sujets ayant pris le vaccin par contact.

Que le nombre de ceux-ci qui n'ont pas été vaccinés par la méthode habituelle et qui ont pris le vaccin par contact est de 121, dont 25 avec des complications.

5) Pour l'encéphalite post-vaccinale.

Qu'il a été constaté 22 cas d'encéphalite post-vaccinale. (1 pour 48.000 vaccinations et revaccinations).

a) L'âge de la plupart des cas se situe entre 1 a 11.

b) 9 mâles, 8 femelles, 5 cas non suivis.

c) 9 cas après primovaccination, 3 cas après revaccination. Pour 10 cas on n'a pas pu obtenu de renseignements.

d) 16 cas sont complètement guéris. Dans 2 cas on a observé des séquelles et 3 cas ont décédé.

La proportion de décès dûs aux complications chez tous les vaccinés est de 1 pour 2.638.242.

6) Pour des informations d'ordre divers :

Que dans 129 des 315 questionnaires envoyés, on cite des infections secondaires et que celles-ci sont attribuées aux conditions sociales des sujets qui sont dans l'ignorance des règles hygiéniques élémentaires, telles que pansements malfaits, grattages et enlèvement des croûte au moyen des ongles.

7) Pour les questions et conclusions finales :

Que de point de vue des questions et des conclusions concernant le vaccin, son emballage, son système de transport et les inconvénients de la pratique, plus de la moitié (59 %) des réponses étaient en faveur du système actuellement employé et donnaient des résultats excellents.

Qu'il n'y avait pas lieu de faire une préférence entre le flacon et le tube comme type d'emballage, et que les inconvénients rencontrés dans le système de transport étaient absolument liés aux véhicules utilisés.

A l'heure actuelle nous nous efforçons de perfectionner notre système de transport en demandant des appareils frigorifiques spéciaux. De plus, après le commencement de la production du vaccin sec, ces inconvénients disparaîtront d'eux-mêmes permettant ainsi de satisfaire les besoins de ceux qui désiraient un vaccin plus durable.

Les précautions nécessaires à l'obtention de bons résultats dans la pratique du vaccin glyceriné avaient déjà fait l'objet d'un article paru dans la «*Révue Turque d'Hygiène et de Biologie Expérimentale* (1)»

Il faut que le personnel responsable tienne compte de ces particularités que sont très importantes pour la santé publique et l'économie de notre pays.

L I T E R A T U R E

- 1 — Özlüarda, Elhan : Çiçek Aşısının İstihsalinde Kullanılan Yeni Metod ve Aşı Tatbikatında Dikkat Edilmesi Gereken Hususlar. Türk Hij. Tec. Biol. Der. Cilt XXII, No. 2 - 3, 1962
The Latest Method of Smallpox Vaccine Production in Turkey. Turk. Bull. Hyg. Exp. Biol. Vol. XXII, No. 2 - 3, 1962
- 2 — Wynne - Griffith, G : Complication of Smallpox Vaccination.
Brit. Med. Jour. 23 May 1959
- 3 — Downie, Allan W. : Smallpox, Cowpox and Vaccinia.
Viral and Rickettsial Infections of Man, Rivers and Horsfall, 1959
- 4 — Keyzer, J. L. : Vaccinations Contre les Maladies Contagieuses de L'enfance, 1951
- 5 — WHO Chronicle Vol. 17, No. 3, March 1963
- 6 — Dostal, V. : Advances in the Production of Smallpox Vaccine.
Progr. Med. Virol., Vol. 4 1962
- 7 — Kaplan, C. : A Non-infectious Smallpox Vaccine.
The Lancet, November 17, 1962
- 8 — Zourbas, J. : Calendrier des Vaccinations, 1960
- 9 — Fasquelle, R. : Variole et Vaccine.
Encyclopedie Medico - chirurgicale, 1954
- 10 — Smallpox Vaccination Technique, WHO/Smallpox/9, 3 July 1959
- 11 — Saenz, A. C. : Technical Aspects of Smallpox Eradication.
WHO, July 1961
- 12 — Requirements for Biological Substances, 5. Requirements for Smallpox Vaccine WHO, Technical Report Series No. 180, 1959

ŞİGELLA ANTİKORLARI

III — Bakteriyel Aglutinin, Hemaglutinin ve İnkomplet Tıpte Şigella Antikorlarının Türk ve Amerikalı Erişkin Serumların- daki Dağılımı (*)

Doçent Dr. A. Muvaffak AKMAN (**)

Giriş

32 şigella tipine karşı erişkin serumlarında bulunan bu üç tip antikorun seviyelerini, tiplere göre dağılımını, iki ırk arasında titre ve bulunuş oranları bakımından mevcut olabilecek farkları ve kullandığımız şekli ile testlerin bir toplumda şigella tiplerinin dağılımı hususunda ne derece fikir verebileceklerini, çalışmamızın bu bölümünde tetkik ettik.

Aldığımız sonuçları ve sonuçların münakaşasını bu yazımızda arzedeceğiz.

Materyel ve Metod

Bu kısımda, 422 si Türk ve 131 i Ankara'da yaşamakta olan Amerikalı'lardan olmak üzere 16 - 65 yaşları arasındaki cem'an 553 sağlam erişkinden alınmış olan serum numuneleri muayene edilmiştir. Türk erişkin serumları Hacettepe Çocuk Hastanesi ile Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsünden, Amerikalı erişkin serumları ise, Ankara'daki Amerikan Hava Kuvvetleri Hastanesinden temin edilmişlerdir. Kan alınırken ve son iki yıl zarfında kanlı ishal şikâyeti bulunmayan şahıslar, şigelozis yönünden «sağlam» kabul edilmişlerdir.

(*) Ankara Üniversitesi Hacettepe Tıp Merkezi Çocuk Hastanesinde yapılmış olan Doçentlik Tezinin üçüncü bölümüdür.

(**) Hacettepe Tıp Merkezi Mikrobiyoloji Doçenti.

Serumlar, aglütinasyon testlerinde 31 şigella tipi ile, hemaglütinasyon ve anti - globulin testlerinde, 4 şigella altgrup antijen karışımları ile ayrı ayrı hassaslaştırılmış olan 4 tip polivalan modifiye eritrositle titrelî olarak karşılaştırılmışlardır.

Teknik, teferruatlı olarak bu yazı serisinin ilkinde verilmiştir. '

SONUÇLAR

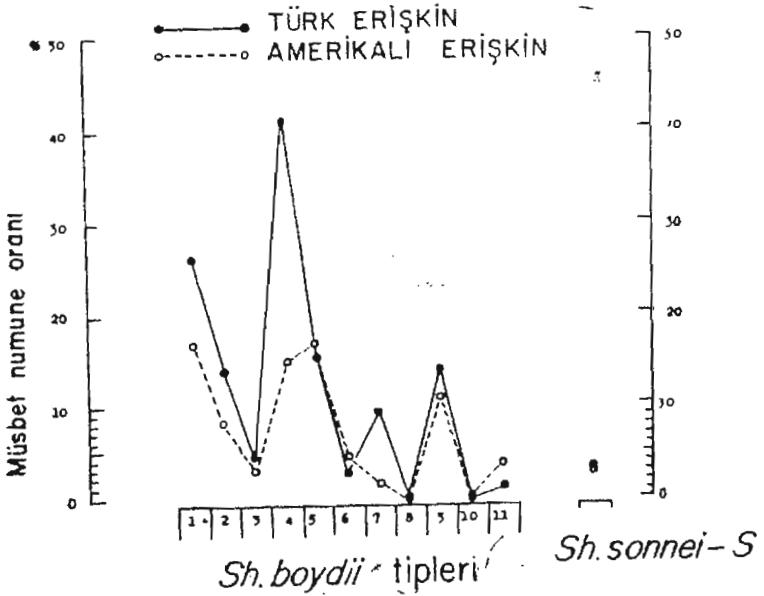
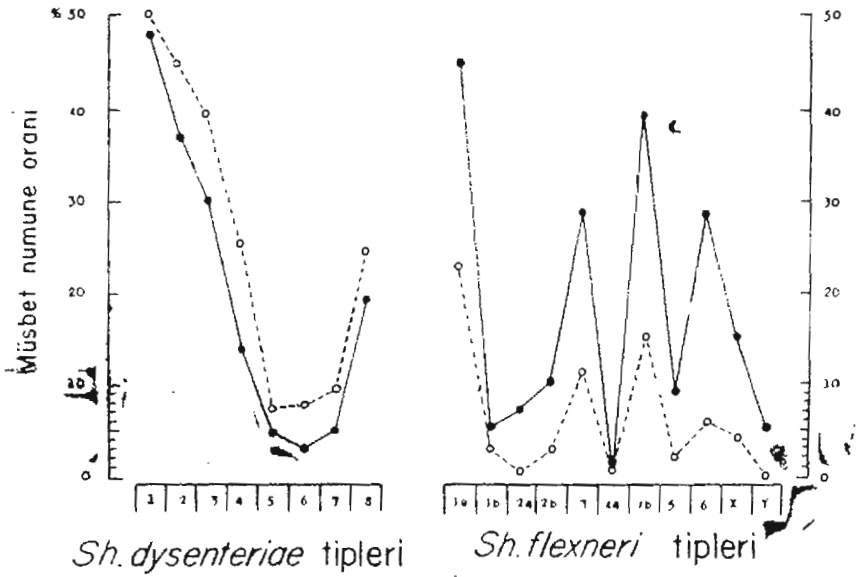
Bakteriyel Aglütininer :

422 Türk erişkin serumundan 395 i (% 93.6), 131 Amerikalı serumundan 114 ü (% 87.0) bir veya müteaddit şigella tipi ile 1/20 ve daha yüksek titrede aglütinasyon vermişlerdir. Türk erişkin serumlarından 1 tanesi **Sh. dysenteriae tip 1** ile 1/320 titrede aglütinasyon vermiş, diğer serumlarda titreler, şigella tipine bağlı olmak üzere 1/20 - 1/160 arasında değişmiştir. Buna mukabil, Amerikalı erişkin serumlarının hiç birisinde 1/320 veya 1/160 titre bulunamamış, pozitif sonuçlar 1/20 - 180 arasında kalmıştır. Görülüyor ki hem müsbet serum oranı ve hem de titreler, Türk serumlarında daha yüksektir. (180 ve daha yüksek titrede aglütinin ihtiva eden numune oranı Türk serumları için % 50.4, halbuki Amerikalı erişkinler için % 7.6 dır).

31 şigella tipinin her dilüsyonda kaç serum numunesi tarafından aglütine edildiğini ayrı ayrı burada tartışmak mümkün değildir. Arzu edenlerin tetkik edebilmeleri için bütün sonuçları toplu olarak bu yazının sonundaki Ek 1 ve 2 de gösteriyoruz. Bu sonuçlar, mukayeseyi kolaylaştırabilmek için ayrıca Şekil 1 de grafik halinde verilmiştir.

Eklerin ve şeklin tetkikinden anlaşılacağı gibi, Türk erişkin serumları, en ziyade **Sh. dysenteriae — 1** ile aglütinasyon vermişlerdir, (% 48.3), bunu sıklık sırasına göre **Sh. flexneri — 1a** (% 44.7). Tip 4b (% 42.8), **Sh. boydii — 4** (% 41.6) takip etmektedir. Amerikalı erişkin serumları tarafından en sık aglütine edilmiş olan tip te yine **Sh. dysenteriae — 1** dir, (% 50.3). Bunu **Sh. dysenteriae — 2** (% 45.8), tip 3 (% 39.6), tip 4 (% 26.7) ve tip 8 (% 24.4) takip ediyor.

Gerek şekil 1 ve gerekse ek'lerde derhal göze çarpan diğer bir özellik te, hem Türk ve hem de Amerikalı erişkin serumlarından çok



Şekil 1. Türk ve Amerikalı erişkinlerden alınan serum numunelerinden, *Sh. dysenteriae*, *Sh. flexneri*, *Sh. boydii* tipleri ve *Sh. sonnei* - S ile 1/20 ve daha yüksek titrede bakteriyel aglutinasyon verenlerin oranları.

az bir kısmının Sh. sonnei — S ile aglütinasyon vermiş olmasıdır, (Türklerde serumların % 3.3 ü ve Amerikalılarda % 3.0 ü). Türk erişkin serumlarından hiç birisinde Sh. boydii — 10 a karşı ve Amerikalılarda Sh. flexneri varyant Y ile Sh. boydii — 8 e karşı 1/20 titrede dahi aglütinin bulunamamıştır.

Her iki ırktan alınan serumların aglütine ettikleri basillerin mensup buldukları şigella altgrup sayısı bakımından mukayesesi, tablo 1 de gösterilmiştir.

TABLO I. Türk ve Amerikalı Erişkin Serumlarının, Aglütinasyon Verdikleri Şigella Altgrup Sayısı Bakımından Mukayesesi.

| Serum grubu | Total numune sayısı | 1 altgrup tipleriyle agl. (+) numune | | 2 altgrup tipleriyle agl. (+) numune | | 3 altgrup tipleriyle agl. (+) numune | | 4 altgrup tipleriyle agl. (+) numune | |
|--------------|---------------------|--------------------------------------|------|--------------------------------------|------|--------------------------------------|------|--------------------------------------|-----|
| | | Sayı | % | Sayı | % | Sayı | % | Sayı | % |
| Türk erişkin | 422 | 72 | 17.0 | 132 | 31.2 | 183 | 43.3 | 8 | 1.8 |
| Amerikalı E. | 131 | 32 | 24.4 | 46 | 35.1 | 35 | 26.7 | 1 | 0.7 |

Tablo, her iki gruba mensup erişkinlerin serumlarından en büyük kısmının 2-3 şigella altgrup tipleriyle aglütinasyon verdiklerini göstermektedir. İki veya daha fazla altgruba mensup tiplerle aglütinasyon veren serum numunesi oranı, Türkler için % 76.5, Amerikalılar için % 62.5 tir.

Tablo II, hangi şigella altgrup tiplerinin daha sık aglütine edildiklerini göstermektedir.

TABLO II. Türk ve Amerikalı Erişkin Serumlarının, Aglütine Ettikleri Tiplerin Mensup Buldukları Şigella Altgrupları Bakımından Mukayesesi.

| Serum grubu | Total numune sayısı | 1/20 ve daha yüksek titrede aglütinasyon veren serum numunelerinin sayı ve oranları | | | | | | | |
|-------------------|---------------------|---|------|-------------------------|------|-----------------------|------|--------------------|-----|
| | | Sh. dysenteriae tipleriyle | | Sh. flexneri tipleriyle | | Sh. boydii tipleriyle | | Sh. sonnei - S ile | |
| | | Sayı | % | Sayı | % | Sayı | % | Sayı | % |
| Türk erişkin | 422 | 315 | 74.6 | 328 | 77.7 | 271 | 64.2 | 14 | 3.3 |
| Amerikalı erişkin | 131 | 105 | 80.1 | 61 | 46.5 | 65 | 49.6 | 4 | 3.0 |

Bu tabloda göze çarpan en önemli özellikler, her iki ırka mensup erişkin serumlarından çok az bir miktarının **Sh. sonnei** — S ile aglütinasyon vermiş olması, Türk serumlarının en ziyade **Sh. flexneri** tiplerini (% 77.7), Amerikalı serumlarının ise en ziyade **Sh. dysenteriae** tiplerini aglütine etmeleridir. (% 80.1). B, C ve D altgruplarına karşı mevcut aglütininer bakımından Amerikalı erişkin serumlarındaki müsbet oranı, Türklerdekinden düşüktür.

Her iki ırka mensup erişkinlerden alınmış olan serum numunelerinin aglütine ettikleri şigella tipi sayısı bakımından mukayesesi. Tablo III de gösterilmiştir.

TABLO III. Türk ve Amerikalı Erişkin Serumlarının Aglütine Ettikleri Şigella tipi Sayıları Bakımından Mukayesesi.

| Aglütine edilen tip sayısı | 422 Türk erişkin serumu | | 151 Amerikalı erişkin serumu | |
|----------------------------|-------------------------|------|------------------------------|------|
| | Agl. veren numune | | Agl. veren numune | |
| | Sayı | % | Sayı | % |
| 1 | 41 | 9.7 | 16 | 12.2 |
| 2 | 43 | 10.1 | 16 | 12.2 |
| 3 | 53 | 12.5 | 13 | 9.9 |
| 4 | 52 | 12.3 | 18 | 13.7 |
| 5 | 53 | 12.5 | 24 | 18.3 |
| 6 | 31 | 7.3 | 8 | 6.1 |
| 7 | 37 | 8.7 | 8 | 6.1 |
| 8 | 26 | 6.1 | 4 | 3.0 |
| 9 | 12 | 2.8 | 3 | 2.2 |
| 10 | 13 | 3.0 | 1 | 0.7 |
| 11 | 11 | 2.6 | 2 | 1.5 |
| 12 | 7 | 1.6 | — | — |
| 13 | 11 | 2.6 | 1 | 0.7 |
| 14 | 1 | 0.2 | — | — |
| 15 | 2 | 0.4 | — | — |
| 18 (*) | 2 | 0.4 | — | — |

(*) Hiç bir numune daha fazla sayıda şigella tipi ile aglütinasyon vermemiştir.

Görülüyor ki, bir tek şigella tipi ile aglütinasyon veren numuneler, Türk erişkin serumlarının % 9.7 sini, Amerikalı serumlarının % 12.2 sini teşkil etmiştir. Türk serumlarından 354 ü (% 83.8) ve Amerikalı serumlarından 98 i (% 74.8) birden fazla şigella tipi ile 1/20 ve daha yüksek titrede aglütinasyon vermişlerdir. Tablo, Türk serumlarının daha fazla sayıda şigella tipi ile aglütinasyon verdiğini göstermektedir.

Hemaglütininer :

Türk Erişkin serumlarının 415 i (% 98.3), Amerikalı serumlarının hepsi (% 100) bir veya müteaddit polivalan şigella altgrup alyuvarı ile 1/20 ve daha yüksek titrede hemaglütinasyon vermiştir. Tamamen menfi olan, yani 4 altgrup alyuvarından hiç birisi ile hemaglütinasyon vermeyen Türk serumu sayısı 7 (% 1.6) dir.

Her iki ırka mensup şahıslardan alınan serum numunelerinin, *Sh. dysenteriae*, *Sh. flexneri*, *Sh. boydii* ve *Sh. sonnei* antijenleriyle hassaslaştırılmış olan A, B, C ve D polivalan alyuvarlarla hemaglütinasyon durumları Tablo IV, V, VI ve VII de verilmiş ve mukayesevi kolaylaştırmak için sadece müsbet oranları Şekil 2 de gösterilmiştir.

TABLO IV. Türk ve Amerikalı Erişkin Serumlarının A (*Sh. dysenteriae*) Polivalan Alyuvarları ile Hemaglütinasyon Sonuçları.

| Serum sayısı ve grubu | Total (—) numune (*) | | Her titrede (+) oranları (%) | | | | | | Total (+) numune (**) | |
|--------------------------|----------------------|-----|------------------------------|------|------|-------|-------|-------|-----------------------|------|
| | Sayı | % | 1/20 | 1/40 | 1/80 | 1/160 | 1/320 | 1/640 | Sayı | % |
| 422 Türk erişkin | 21 | 4.9 | 9.9 | 23.9 | 32.9 | 24.1 | 4.0 | — | 401 | 95.0 |
| 131 Amerikalı erişkin | 5 | 3.8 | 11.4 | 28.1 | 38.9 | 14.5 | 3.2 | — | 126 | 96.1 |

(*) 1/20 dilüsyonları ile hemaglütinasyon vermeyenler.

(**) 1/20 ve daha yüksek titrede hemaglütinasyon verenlerin hepsi.

**TABLO V. Türk ve Amerikalı Erişkin Serumlarının B (Sh. flexneri)
Polivalan Alyuvarları ile Hemaglütinasyon Sonuçları.**

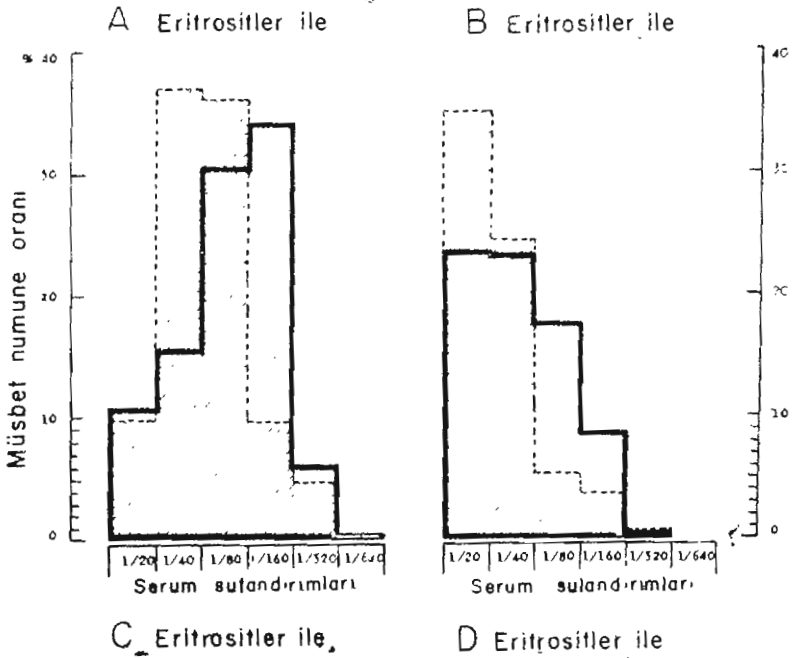
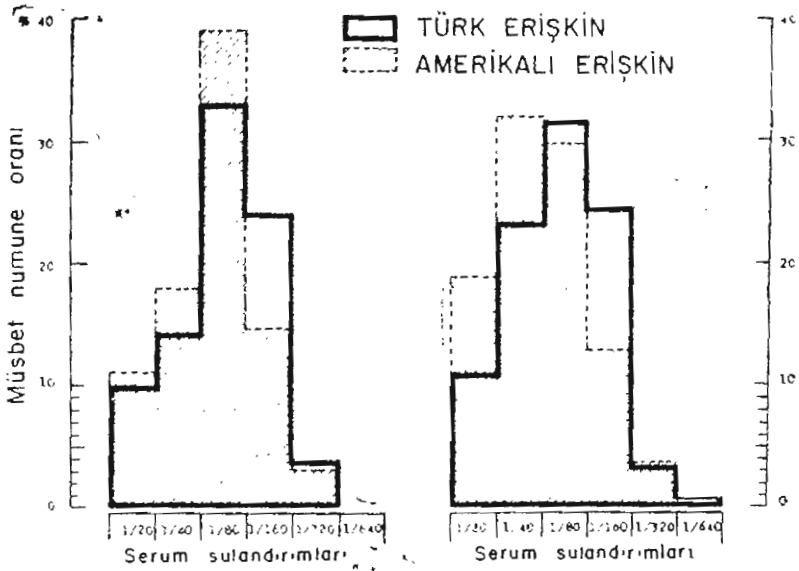
| Serum sayısı ve grubu | Total (—) numune | | Her titrede (+) oranları (%) | | | | | | Total (+) numune | |
|-----------------------------|---------------------|-----|------------------------------|------|------|-------|-------|-------|---------------------|------|
| | Sayı | % | 1/20 | 1/40 | 1/80 | 1/160 | 1/320 | 1/640 | Sayı | % |
| 422 Türk erişkin | 22 | 5,2 | 10,9 | 23,4 | 31,6 | 24,0 | 3,5 | 07. | 400 | 94,7 |
| 131 Amerikalı erişkin | 3 | 2,2 | 19,0 | 32,0 | 29,7 | 12,0 | 3,8 | — | 128 | 97,7 |

**TABLO VI. Türk ve Amerikalı Erişkin Serumlarının C (Sh. boydii)
Polivalan Alyuvarları ile Hemaglütinasyon Sonuçları.**

| Serum sayısı ve grubu | Total (—) numune | | Her titrede (+) oranları (%) | | | | | | Total (+) numune | |
|-----------------------------|---------------------|-----|------------------------------|------|------|-------|-------|-------|---------------------|------|
| | Sayı | % | 1/20 | 1/40 | 1/80 | 1/160 | 1/320 | 1/640 | Sayı | % |
| 422 Türk erişkin | 14 | 3,3 | 10,6 | 15,8 | 30,2 | 33,0 | 6,1 | 0,2 | 408 | 96,6 |
| 131 Amerikalı erişkin | 4 | 3,0 | 9,8 | 36,6 | 33,8 | 9,8 | 4,6 | — | 127 | 96,9 |

**TABLO VII. Türk ve Amerikalı Erişkin Serumlarının D (Sh. sonnei)
Polivalan Alyuvarları ile Hemaglütinasyon Sonuçları.**

| Serum sayısı ve grubu | Total (—) numune | | Her titrede (+) oranları (%) | | | | | | Total (+) numune | |
|-----------------------------|---------------------|------|------------------------------|------|------|-------|-------|-------|---------------------|------|
| | Sayı | % | 1/20 | 1/40 | 1/80 | 1/160 | 1/320 | 1/640 | Sayı | % |
| 422 Türk erişkin | 113 | 26,7 | 23,1 | 23,0 | 17,7 | 8,7 | 0,4 | — | 309 | 73,2 |
| 131 Amerikalı erişkin | 40 | 30,5 | 35,1 | 24,4 | 5,3 | 3,8 | 0,7 | — | 91 | 69,4 |



Şekil 2. Türk ve Amerikalı yetişkinlerden alınan serum numunelerinden A (*Sh. dysenteriae*), B (*Sh. flexneri*), C (*Sh. boydii*) ve D (*Sh. sonnei*) polivalan alımları ile muhtelif titlerde hemagglütinasyon verenlerin oranları.

Tablo ve şekillerden özellikle şu sonuçlar çıkarılabilir: Gerek Türk ve gerekse Amerikalı erişkin serumları, (A), (B) ve (C) altgrup antijenlerine karşı daha yüksek oranda hemaglutininin ihtiva etmektedirler. *Sh. sonnei* antijenleriyle hassaslaştırılan alyuvarlar daha az sayıda serumla reaksiyon vermiştir. Genel olarak, yüksek titrede hemaglutininin ihtiva eden numune oranı Türk serumları için daha yüksektir. Meselâ, Türk serumlarından, az da olsa, bir miktarı (B) ve (C) alyuvarlarla 1 640 titrede hemaglutinasyon verdiği halde, hiç bir Amerikalı serumunda bu titre tesbit edilememiştir.

Her iki ırk serumları arasında, bir veya müteaddit altgrup alyuvarı ile reaksiyon bakımından önemli bir fark bulunamamıştır. Meselâ, Türk serumlarından % 71.0 i ve Amerikalı serumlarından % 69.4 ü, 4 şigella altgrup alyuvarı ile de aglutinasyon vermişlerdir. Üç alyuvarla birden reaksiyon veren numune oranları da her iki ırk için % 20.3 ve % 24.4 tür. Bunun gibi, ırklar arasında, aglutine ettikleri altgrup tipleri bakımından da hemen hemen fark yoktur. Her iki ırk serumu da en ziyade (A), (B) ve (C) alyuvarlarla hemaglutinasyon vermişlerdir.

İnkomples Antikorlar :

Türk erişkin serumlarından büyük bir kısmı, Amerikalı erişkin serumlarının hepsi hemaglutininin ihtiva ettiği için, serumların pek cüz'i bir kısmında inkomplet antikor tespit edilebilmiştir. (Lütfen, materyel ve metod için bu serinin ilk makalesine bakınız).

Erişkin serumlarında şigella antijenlerine karşı inkomplet tipte antikorların durumuna dair bulgularınız, tablo VIII de özetlenmiştir.

TABLO VIII. Türk Erişkin Serumlarında İnkomples Şigella Antikorlarının Durumu.

| Polivalan eritrosit tipi | Hemagl. (+) numune | | Hemagl. (—) Antiglöbulin (+) Sayısı | Hemaglutinasyon ve Anti-glöbulin testleri ile total (+) numune | |
|--------------------------|--------------------|------|-------------------------------------|--|------|
| | Sayı | % | | Sayı | % |
| A | 401 | 95.0 | 5 | 406 | 96.2 |
| B | 400 | 94.7 | 8 | 408 | 96.6 |
| C | 408 | 96.6 | 7 | 415 | 98.3 |
| D | 309 | 73.2 | 22 | 331 | 78.4 |

Tablo VIII de, Anti-globulin testinin müsbet numune oranları takriben $\frac{1}{4}$ 1-5 kadar yükselttiği görülmektedir. İnkomplet antikorlar, en ziyade, hemagglütinasyon testlerinde en az pozitif sonuç alınmış olan **Sh. sonnei** antijenlerine karşı tespit edilmiştir. Anti-globulin testi, Türk erişkin serumlarından 29 nuda titreyi 4 misli, 5 inde 8 misli yükseltmiştir. Erişkin Amerikalı serumlarında da buna yakın titre yükselmeleri görülmüştür; ayrıca verilmesine lüzum görmedik.

M Ü N A K A Ş A

Bakteriyel aglütinin ve hemaglütinin ihtiva eden numune oranları ile titrelerinin Amerikalı erişkin serumları için nispeten daha düşük bulunmuş ve Türk serum numunelerinin daha çok sayıda şigella tipi ile reaksiyon veriş, aynı bölgede yaşayan bu insanların, yaşama şartları, hayat standartları, alışkanlıkları gibi faktörlerin değişik oluşt. sebebiyle dizanteri basilleri ile temas şanslarının değişik olması ile izah edilebilir. İlk akla gelerek düşünc budur. Fakat, bundan önceki yazınızda belirtildiği gibi, tespit ettiğimiz antikorları şigella antijenlerinin spesifik sınıfların ile izah etmemiz mümkün değildir. Bu antikorlardan en önemli kısmının adı geçen yazınızda münakaşa edilen non-spesifik faktörlere bağlı olması kuvvetle muhtemeldir.

Çocuklarda olduğu gibi erişkinlerde de, aglütinilerin, hemaglütinilerin ve inkomplet antikorların dağılımı ve titreleri ile, Ankara'da erişkinlerden izole edilen dizanteri basilli tiplerinin dağılımı arasında bir ilgi tespit edemedik. Meselâ, Ankara'da yaşamakta olan Amerikalılardan izole edilen dizanteri basillerinden en çoğu **Sh. sonnei** olup, bunun çocukluk sırasına göre **Sh. flexneri - S, 2b, 1a** ve **Sh. dysenteriae - 2** takip etmekte idi. Türk erişkinlerden de en ziyade izole edilen basiller **Sh. flexneri** tipleri, (**Sh. flexneri - 2b**) ve **Sh. sonnei - S** tir. Diğer tipler daha seyrek bulunmuşlardır. Halbuki, Türk erişkinlerde en ziyade rastlanan **Sh. flexneri - 2b** tipi, tetkik ettiğimiz Türk erişkin serumların en azı ile aglütinasyon veren tipler arasındadır, (Ek 1). Yine bu Ek'in ve metin içindeki adetlerin tetkiki, izolasyon sıklığı bakımından ikinci durumda olan **Sh. sonnei - S** in de en az sayıda serum tarafından ve en düşük titrede aglütine edilen tipler arasında bulunduğunu göstermektedir. Buna mukabil, Türk erişkinlerden sadece 2 defa izole edilmiş bulunan **Sh. dysenteriae - 1e** karşı, Türk erişkinlerin en büyük kısmında ve en yüksek titrelerde

aglutinin bulunabilmiştir. Amerikalı erişkinler için bulunmuş olan sonuçlar da bunlara benzemektedir, (Metne ve Ek 2 ye bakınız).

Hemaglutinasyon testi ile elde edilen buğular gözden geçirilecek olursa, Amerikalılardan izole edilen suşlar arasında sıklık itibarıyla birinci, Türklerden izole edilenler arasında ikinci durumda bulunan **Sh. sonnei**'nin antijenleriyle hassaslaştırılan eritrositlerin en az serumla ve en düşük titrelerde reaksiyon verdiği görülür. Özet olarak söylemek gerekirse, total 553 erişkin serumundan % 95.2 si (A) eritrositlerle, % 95.4 ü (B) eritrositlerle, % 96.7 si (C) eritrositlerle hemaglutinasyon verdiği halde, ancak % 72.3 ü (D) eritrositlerle hemaglutinasyon vermişlerdir.

İnkomplet antikorların bulunmuş oranları ile de hastalardan izole edilen tiplerin bulunmuş oranları arasında bir ilgi tespit edemedik.

Bütün bu söylediklerimize göre, şigella antijenleriyle aglutinasyon, bizim kullandığımız şekli ile hemaglutinasyon ve inkomplet antikor testleriyle bir populasyonda şigella tiplerinin dağılımını tespit bakımından yararlı olmadıkları anlaşılmaktadır. Şu halde bunların epidemiyolojik araştırmalarda büyük değerleri yoktur.

Sonuçlar titrelere göre değerlendirilirse görülür ki, Türk erişkin serumlarında **Sh. dysenteriae** tiplerine karşı 13 defa, **Sh. flexneri** tiplerine karşı 11 defa, **Sh. boydii** tiplerine karşı 4 defa 1/160 titredir. bakteriyel aglutinin bulunmuştur. **Sh. sonnei - S** ise sadece 2 serum numunesi ile 1/80 titrede aglutinasyon vermiştir. (Ek 1). Elma göre, şigelozis teşhisi bakımından yapılacak bakteriyel aglutinasyon testinin bir değer taşıyabilmesi için tek bir serum numunesinin muayenesinde titrenin **Sh. dysenteriae**, **Sh. flexneri** ve **Sh. boydii** tipleri ile 1/320 ve daha yüksek, **Sh. sonnei - S** için ise 1/80 ve daha yüksek bulunması gerekecektir. Aynı hüküm, Amerikalı erişkin serumları için de tekrarlanabilir. Hemaglutinasyon test sonuçlarına gelince, bizim kullandığımız teknik uygulanmak şartıyla, memleketimizde erişkin serumlarında A (**Sh. dysenteriae**) ve D (**Sh. sonnei**) eritrositleriyle 1/320 ve daha yüksek titrede, B (**Sh. flexneri**) ve C (**Sh. boydii**) eritrositleriyle 1/640 ve daha yüksek titrede hemaglutinin tespiti şigelozis teşhisi bakımından değerli olabilir. İnkomplet tipte şigella antikorlarının teşhis için değerli olanuyacakları anlaşılmaktadır.

Bakteriyel aglutinasyon ile hemaglutinasyon testlerinin hassasiyet derecelerini mukayese gayesiyle, cem'an 838 serum numune-

sinde her iki testle elde ettiğimiz sonuçları gözden geçirdik. Bu serum numunelerinin % 93.4 ünde hemagglütinasyon testi, aynı serumlarda tespit edilmiş olan azami bakteriyel aglütinin titrelerine nazaran 2 - 16 defa daha yüksek ölçüyonlarda müsbet sonuç vermiştir. Numunelerin % 2.3 ü için her iki testle bulunan titrerler yekdiğerine eşit çıkmış, sadece % 1.1 inde bakteriyel aglütinin titresi hemagglütinin titresini aşabilmiştir. Aglütinasyon testlerinde 0 - 1 yaşındaki çocukların serumlarından sadece 1 tanesinde 1/80 titre tespit edilmesine mukabil, aynı çocuk serumlarından % 4.0 ünde 1/320, % 23.0 ünde 1/160 ve % 46.0 sında 1/80 titrede hemagglütinin bulunmuştur. 1 - 15 yaşındaki çocuk serumlarından hiç birisinde bakteriyel aglütinin titresi 1/80 i aşmadığı halde, 27 defa 1/320 titrede hemagglütinin bulunmuştur. Erişkin serumlarından sadece 1 tanesinde 1/320 titrede bakteriyel aglütinin bulunmuş, halbuki hemagglütinasyon testlerinde titrerler 1/510 a kadar yükseltilmiştir.

Bu şekilde de, her grup için hemagglütinin (+) serum oranının, bakteriyel aglütinin (-) numune oranından daima yüksek olduğu görülmektedir. Bu sonuçlara göre, hemagglütinin testinin bakteriyel aglütinin testinden daha hassas olduğuna hükümlenabilir. Ancak, böyle bir hükme varırken, iki test arasındaki titre farkının, testlerin hassaslık farkı kadar, bazı yazarlarca iddia edildiği gibi her iki testin aynı amaçta özellikle antikorları tespit ettirishine bağlı olabileceği de düşünülmalıdır.

İnkomplet antikor testi, diğer iki testle meydana çıkarılması esasen mümkün olmayan inkomplet (Ünivalan veya bloke edici) tipinde antikorları meydana çıkardığı için, gerçek pozitif serum oranı ve gerekse titrerleri bakımından diğer testlerdeki benzer sonuçlar vermesi beklenemezdi. Her hangi bir serum numunesinde inkomplet tip antikorların diğer antikorlardan daha düşük veya daha yüksek titrede bulunması da mümkün ve normaldir. Bu bakımdan, bu son testin hassasiyet derecesinin diğer testlerle kıyaslanması lüzumlu değildir.

Ö Z E T

Bu yazı serisinin ilkinde verilmiş olan teknikle, 422 Türk ve 131 Amerikalı erişkin serumununun 32 şigella tipi ile bakteriyel aglütinimler, hemagglütinimler ve inkomplet antikorlar bakımından yapılmış olan muayenelerinin sonuçları ve bunların münakaşası arz edilmiştir. Özet olarak :

1) Kullandığımız şekli ile hemagglütinasyon testi daha hassas görünmekte ve bakteriyel agglütinasyona nazaran daha fazla vümu-
nede, daha yüksek titre tespit ettirebilmektedir.

2) Testler, şigella tiplerinin bir toplumunda dağılımı hakkında ye-
terli bilgi verememiştir.

3) Serumların bazılarında 18 kadar şigella tipine karşı antikor
bulunması, test sonuçları ile tını dağılımı arasında ilgi tespit edileme-
yışı, bu antikorların önemli kısmının non - spesifik faktörler tesiriyle
hususla geliştiği veya antikorlar arasında, serumdan kaybolma yö-
nünden önemli farklar bulunması ile izah edilebilir.

4) Türk erişkin serumları, Amerikalı erişkin serumlarına naza-
ran daha yüksek titrede, daha yüksek oranda ve daha çok tipe karşı
antikor ihtiva etmektedirler.

5) Tek bir serumun deneyesinde, Sh. dysenteriae, Sh. flexneri
ve Sh. boydii tiplerine karşı 1:320 ve daha yüksek, Sh. sonnei - S e-
karşi 1:80 ve daha yüksek titrede bakteriyel agglütinin tespiti, eriş-
kinlere aktif basilli dizanteri teşhisine götürülebilir. Hemagglütinasyon
testleri, bu bizim kullandığımız teknik uygulamaları taktirinde, Sh.
dysenteriae ve Sh. sonnei - titrasitleriyle 1:320 ve daha yüksek titre-
de Sh. flexneri ve Sh. boydii eritrositleriyle 1:640 ve daha yüksek
titrede antikor tespiti teşhis koydurabilir.

TEŞEKKÜR

Erişkin serumlarına temininde yardımlarını esirgenmeyen Ame-
rikan Hava Kuvvetleri Hırtanesi Bakteriyoloğu Dr. Erdoğan Bek-
man ile Retik Saydam Merkez Hıfızusluka Enstitüsü Bakteriyoloji
Şubesi mütehasss Muavini Vet. Bakteriyolog Necmettin Allık'a te-
şekkürü burç bilirimi.

LİTERATÜR

1. Akman, M. : Şigella Antikoru, 1 — Şigella antijenlerine karşı bakteriyel
agglütinasyon, hemagglütinasyon ve inkompet titre antikorların plasentadan
geçiş oranları, Türk Hijyen ve Tecrübi Biyoloji Dergisi, 28 : 20 (Sayı 1),
1963.
2. Akman, M., Aksoycan, N. ve Berkman, E. (1960) : 1959 — 1960 seneleri yaz
aylarında Ankara'da tespit edilen şigella cinsleri, Türk Hijyen ve Tecrübi
Biyoloji Dergisi, 28 : 435 (sayı 31).
3. Rabe, E.F. and Plonko, M. (1954) : The antibody response to gram negative
organisms. An explanation of the differences between bacterial and hemag-
glutinating antibody titres, Pediatrics, 14 : 351.

SHIGELLA ANTIBODIES

III — The Distribution of Shigella Agglutinins, Hemagglutinins and the Incomplete Type of Antibodies in Sera of Healthy Adults (*)

Muvaffak A. AKMAN, M.D., M.P.H. (**)

A total of 553 serum specimens taken from healthy Turkish adults and American adults living in Ankara were examined using 32 types of shigella for bacterial agglutinins, hemagglutinins and the incomplete type of antibodies. The technic is given in the first article of this series¹ (422 of the specimens were taken from Turkish adults and 131 from Americans).

In bacterial agglutination tests, 93.6 % of the serum specimens from Turkish persons and 87.0 % of the serum specimens from American adults were shown to have antibodies against one to several types of shigella in a titer of 1/20 or more. The results obtained with each of the 31 types of shigella are given in Annexes 1 and 2 in detail, and the percentages of positive sera for each type are also shown in Figure 1. As can be seen, only one serum specimen taken from Turkish adults revealed positive in a titer of 1/320 with *Sh. dysenteriae* - 1, but the rest of the positive sera were scattered between the titers 1/20 and 1/160. However, none of the sera taken from American adults show a titer of 1/160 with any of the shigella types. It is obvious that both the percentage of positive sera and the titers for positives were found to be higher in specimens taken from Turkish citizens living in the same area.

(*) Third part of the investigation made at the Children's Hospital of the Ankara University Hacettepe Medical Center, Ankara — Turkey.

(**) Assistant Professor of Microbiology, Hacettepe Medical Center.

One of the important features of the results is that both 'Turkish and Americans' sera give bacterial agglutination only in rare instances with *Sh. sonnei* - S, but as reported previously, this shigella type occupied the first place among the shigella types isolated from American personnel in Ankara and the second place among strains isolated from Turkish adults with bacillary dysentery.

In Tables I and II the number of shigella subgroups and the various subgroups of shigella agglutinated are shown. The tables show that most of the positive sera taken from both groups reacted with the types belonging to 2 to 3 subgroups of shigella. (76.5 % of the Turkish sera and 62.5 % of the American sera reacted with the types belonging to more than two shigella subgroups). Table II shows that the rate of positive sera which reacted with *Sh. sonnei* - S occupies the last place for both groups studied.

In Table III, it is seen that Turkish sera reacted with more shigella types in agglutination tests than the sera taken from Americans. There was no sera which agglutinated more than 14 types of shigella while 2 of the sera specimens taken from Turks agglutinated 18 types.

The results of hemagglutination tests are shown in Tables IV, V, VI, VII and are summarized in Figure 2. The summary of the results shown is that both races appear to have hemagglutinins against (A), (B) and (C) subgroup antigens of shigella more frequently than the antigens of *Sh. sonnei* (D). Usually the serum specimens with a higher titer were found among Turkish citizens, (e.g., in Turkish sera it was possible to detect hemagglutination in the titer 1/640 in some instances but none of the serum specimens taken from American adults reached this titer). No significant difference was found in regard to the number of specimens which reacted with one or more shigella subgroup erythrocytes or the type of the subgroup of shigella with which they reacted.

Only a few specimens were found to have incomplete type of shigella antibodies since most of the serum specimens already have agglutinating type of antibodies. Masking of the agglutinating type of antibodies makes it impossible to detect incomplete types if present in the specimens. As it is seen in Table VIII, from 5 to 22 of the sera were shown to have incomplete type of antibodies according to the shigella subgroup antigens involved.

According to our results we conclude that :

1) Hemagglutination tests performed by the technic suggested seem more sensitive than the usual bacterial agglutination tests in regard to the titers detected and the number of positive sera found.

2) Comparison of the results showed that none of these tests could give a certain idea as to the distribution of various shigella types among adults in a population. (the same appears to apply for children),

3) The occurrence of antibodies to as many as 18 types of shigella bacilli suggests that the antibodies detected - or most of them - were the results of nonspecific factors, rather than due to the specific stimulation of shigella antigens, or there should be a significant difference between the duration of antibodies formed against different types of shigella antigens. It would not seem reasonable to assume that a person could have been in contact with so many antigens in his lifetime.

4) Serum specimens taken from Turkish citizens show higher titers than specimens from American persons. Also a higher percentage of specimens from Turkish citizens have antibodies against antigens than the specimens from healthy persons of American origin living in the same area. This could be explained by habits, the origins of food, water etc., and the differences in living standards.

5) The presence of an agglutination titer of 1/320 or higher for *Sh. dysenteriae*, *Sh. flexneri* and *Sh. boydii* types for both races, and 1/80 or more for *Sh. sonnei* - S in bacterial agglutination tests, and 1/320 or more for (A) and (D) red blood cells and 1/640 or more for (B) and (C) cells in hemagglutination tests would be highly suggestive of an active case of bacillary dysentery in adults in Ankara.

(Ek: 1)

422 Türk erişkin serumunda, 31 şigella tipine karşı bakteriyel aglütinlerin dağılımı ve her tip için total müsbet sayıları ile oranları.

| Antijen | Muhtelif titrelerde müsbet numune sayıları | | | | | TOTAL | |
|------------------------|--|------|------|-------|-------|---------------|------------------|
| | 1/20 | 1/40 | 1/80 | 1/160 | 1/320 | Müsbet sayısı | Müsbet oranı (%) |
| Sh. dysenteriae | | | | | | | |
| Tip 1 | 104 | 61 | 26 | 12 | 1 | 204 | 48,3 |
| Tip 2 | 106 | 35 | 14 | 1 | — | 156 | 36,9 |
| Tip 3 | 112 | 14 | 1 | — | — | 127 | 30,0 |
| Tip 4 | 54 | 5 | — | — | — | 59 | 13,9 |
| Tip 5 | 18 | 3 | — | — | — | 21 | 4,9 |
| Tip 6 | 12 | 2 | — | — | — | 14 | 3,3 |
| Tip 7 | 20 | 3 | — | — | — | 23 | 5,4 |
| Tip 8 | 55 | 23 | 3 | — | — | 81 | 19,1 |
| Sh. flexneri | | | | | | | |
| Tip 1a | 109 | 58 | 19 | 3 | — | 189 | 44,7 |
| Tip 1b | 20 | 4 | — | — | — | 24 | 5,6 |
| Tip 2a | 17 | 14 | 1 | — | — | 32 | 7,5 |
| Tip 2b | 32 | 9 | 3 | — | — | 44 | 10,4 |
| Tip 3 | 63 | 38 | 16 | 3 | — | 120 | 28,4 |
| Tip 4a | 7 | — | — | — | — | 7 | 1,6 |
| Tip 4b | 82 | 70 | 25 | 4 | — | 181 | 42,8 |
| Tip 5 | 28 | 11 | 1 | — | — | 40 | 9,4 |
| Tip 6 | 66 | 36 | 17 | 1 | — | 120 | 28,4 |
| Varyant - x | 45 | 23 | 2 | — | — | 70 | 16,5 |
| Varyant - y | 15 | 8 | 1 | — | — | 24 | 5,6 |
| Sh. boydii | | | | | | | |
| Tip 1 | 64 | 31 | 15 | 1 | — | 111 | 26,3 |
| Tip 2 | 35 | 17 | 7 | — | — | 59 | 13,9 |
| Tip 3 | 15 | 5 | — | — | — | 20 | 4,7 |
| Tip 4 | 84 | 69 | 18 | 3 | — | 174 | 41,2 |
| Tip 5 | 42 | 18 | 7 | — | — | 67 | 15,8 |
| Tip 6 | 5 | 7 | — | — | — | 12 | 2,8 |
| Tip 7 | 29 | 8 | 3 | — | — | 40 | 9,4 |
| Tip 8 | 1 | — | — | — | — | 1 | 0,2 |
| Tip 9 | 35 | 21 | 3 | — | — | 59 | 13,9 |
| Tip 10 | — | — | — | — | — | — | — |
| Tip 11 | 3 | 3 | — | — | — | 6 | 1,4 |
| Sh. sonnei - S | 7 | 5 | 2 | — | — | 14 | 3,3 |

(Ek: 2)

131 Amerikalı erişkin serumunda, 31 şigella tipine karşı bakteriyel aglütinlerin dağılımı ve her tip için total müsbet sayıları ile oranları

| Antijen | Muhtelif titrelerde müsbet numune sayıları | | | | TOTAL | |
|------------------------|--|------|------|-------|---------------|------------------|
| | 1/20 | 1/40 | 1/80 | 1/160 | Müsbet sayısı | Müsbet oranı (%) |
| Sh. dysenteriae | | | | | | |
| Tip 1 | 51 | 14 | 1 | — | 66 | 50.3 |
| Tip 2 | 48 | 12 | — | — | 60 | 45.8 |
| Tip 3 | 42 | 8 | 2 | — | 52 | 39.6 |
| Tip 4 | 32 | 3 | — | — | 35 | 26.7 |
| Tip 5 | 8 | 2 | — | — | 10 | 7.6 |
| Tip 6 | 10 | 1 | — | — | 11 | 8.3 |
| Tip 7 | 12 | 1 | — | — | 13 | 9.9 |
| Tip 8 | 25 | 7 | — | — | 32 | 24.4 |
| Sh. dysenteriae | | | | | | |
| Tip 1a | 27 | 3 | — | — | 30 | 22.9 |
| Tip 1b | 4 | — | — | — | 4 | 3.0 |
| Tip 2a | 1 | — | — | — | 1 | 0.7 |
| Tip 2b | 4 | — | — | — | 4 | 3.0 |
| Tip 3 | 14 | 2 | — | — | 16 | 12.2 |
| Tip 4a | 1 | — | — | — | 1 | 0.7 |
| Tip 4b | 15 | 6 | 1 | — | 22 | 16.7 |
| Tip 5 | 3 | — | — | — | 3 | 2.2 |
| Tip 6 | 7 | — | 1 | — | 8 | 6.1 |
| Variyant - x | 6 | — | — | — | 6 | 4.5 |
| Variyant - y | — | — | — | — | — | — |
| Sh. boydii | | | | | | |
| Tip 1 | 19 | 3 | — | — | 22 | 16.7 |
| Tip 2 | 9 | 2 | — | — | 11 | 8.3 |
| Tip 3 | 2 | 1 | 1 | — | 4 | 3.0 |
| Tip 4 | 16 | 3 | 1 | — | 20 | 15.2 |
| Tip 5 | 15 | 6 | 1 | — | 22 | 16.7 |
| Tip 6 | 4 | 2 | — | — | 6 | 4.5 |
| Tip 7 | 2 | — | — | — | 2 | 1.5 |
| Tip 8 | — | — | — | — | — | — |
| Tip 9 | 10 | 3 | 2 | — | 15 | 11.4 |
| Tip 10 | 1 | — | — | — | 1 | 0.7 |
| Tip 11 | 5 | — | — | — | 5 | 3.8 |
| Sh. sonnei - S | 4 | — | — | — | 4 | 3.0 |

NOCARDIA VE STREPTOMYCES CİNSLERİNİN FARKLI GELİŞME KAREKTERİSTİKLERİ ÜZERİNDE ÇALIŞMALAR (*)

Dr. Enver ENGİN

Güllübaue Askeri Tıp Akademisi, İntaniye Kliniği

Bu mesele için kullanılan muameleleri gözden geçirmek ve bunların doğruluğu hakkında bir fikir elde etmek üzere Nocardia ve birkaç patojenik Streptomyces cinsinin tefriki ve idantifikasyonu için mukayeseli bir çalışma yapılmıştır.

Nocardia'lar aerial miçeliumum olmaması, spor teşkil etmemeleri ve saplarını parçalı olması itibariyle târif edilir ve Streptomyces cinslerinden tefrik edilirler. Bu târife rağmen, Gordon ve Smith inceledikleri Streptomyces cinslerinin ancak % 83 ünün aerial sap teşkil ettiklerini ve incelenen 152 Streptomyces suşundan 20 sinin hiç spor teşkil etmediğini ortaya koydular. Diğer taraftan, 99 Nocardia suşundan 68 i aerial sap ve bunlardan 18 i sporlu zincirler teşkil etmiştir. Umbreit, bir Streptomyces aerial sap teşkil etmezse, bunun Nocardia cinslerinden tefrik edilemeyeceği üzerinde ısrarla durdu. Schatz ve Waksman aerial miçeliumun ekseriya muvakkaten kaybolduğunu işaret ettiler. Gottlieb, S. venezuellae'yi ultraviole ışığına tâbi tutarak sporsuz mutantlarını elde ettiler.

Cinsleri tefrik edecek biolojik karakteristikleri tesis etmek için son zamanlarda girişilen teşebbüsler aynı şekilde başarılı olmamıştır. Gonzales - Ochoa ve Da Silva Lacas karbonhidratların fermentasyonu, sütün koagülasyonu, jelatinin erimesi ve indol hasil etme gibi çok değişen özellikler buldular. Şimdiki çalışma daha fazla gayret sarfedilerek, bu cinslerin en sabit biolojik karakteristiklerini tâyin etmek ve bu sebeple bu cinslerin daha sabit diagnostik tezahürlerini tesis etmek için yapıldı.

(*) Bu çalışına Department of Bacteriology, Walter Reed Army Intitute of Research, Washington 12, DC, de yapılmıştır.

Material ve Metod

1. Suşlar :

Bu çalışma, kısmen Lucille K. Georg'un (Communicable Disease Center, Atlanta, Georgia) ve kısmen Charlotte Campbell'in (The Walter Reed Army Institute of Research, Washington, D.C.) koleksiyonu ile takviye edilen actinomycetales koleksiyonu üzerinde yapıldı. 42 *Nocardia asteroides*, 18 *Nocardia brasiliensis*, 2 *Streptomyces madurae* ve 2 *Streptomyces pelletieri* suşu kullanıldı.

2. Kültür vasatları ve Testler :

a — DNase test : DNase test vasatı (EBI) firması tarafından bildirilen şekilde hazırlandı ve steril petri kutularına dağıtıldı.

b — Hemolitik aktivite : İnsan, tavşan, koyun, kobay, tavuk ve atlardan alınan kan üzerinde değerlendirildi. Kullanılan esas vasat, 1/5 nisbetinde muhtelif hayvanlardan alınıp, kan ilâve edilen Sabouraud'un glucose agar vasatı idi. Bu, steril plâklara 20 ml miktarında görüldü.

c — Boyaların büyüme üzerine mümkün olabilecek spesifik inhibisyon tesirine karar verebilmek için kazein vasatına muhtelif boyalar ilâve edildi.

1 — Esas vasat ; aşağıdaki şekilde hazırlanan ve eğri satırlara konan kazein agar idi.

| | |
|--|---------|
| Casein, (% 10 acid hydrolysed, serbest vitamini, (Nutritional Biochemicals Co.) | 25 ml |
| Glucose | 40 g |
| MgSO ₄ | 0.1 g |
| KH ₂ PO ₄ | 1.8 g |
| Agar (Difco) | 20 g |
| Distille su | 1000 ml |

2 — Stok boya solüsyonları : 1 gram boya 10 cc ethyl alcohol içinde eritildi ve 90 cc distille su ile dilüe edildi (1/1).

3 — Otoklava konmadan önce veya sonra 100 cc kazein vasatına 2 ml stok boya solüsyonu ilâve edildi ve burgulu kapağı olan tüplerde

soğutulmadan önce meyilli duruma getirildi. Şu boyalar ilâve edildi : Neutral red, gentian violet, methylene blue, malaşit yeşili, kongo kırmızısı, acid fuchsine, pararosaniline ve methyl red.

3. Antibiyotik hassasiyet testi :

Esas vasat, plâklara dağıtılmadan evvel antibiyotik ilâve edilen Sabouraud'nun glucose agar'ı idi. Antibiyotik konsantrasyonları aşağıdaki gibi idi.

| | | | |
|---------------|-----|----------|---------|
| Penicillin | 20 | unite/cc | vasatta |
| Streptomycin | 40 | > | » |
| Chloromycetin | 50 | > | » |
| Cycloheximide | 0.4 | mcg/cc | vasatta |

Cycloheximide muvacehesinde chloromycetin aktivitesini değerlendirmek için dehydrate Mycosel (BBL) kullanıldı. Bu vasat, Sabouraud'nun agarı, ml de 50 unite chloromycetin ve ml de 0.4 mcg cycloheximide ihtiva eder.

4. Nîtrat vasatı :

Bu vasat, kapağı burgulu tüplerde 5 ml miktarında aşağıdaki gibi hazırlandı.

| | | |
|---------------------------------|------|----|
| MgSO ₄ | 0.1 | g |
| NH ₄ NO ₃ | 1.5 | g |
| KH ₂ PO ₄ | 1.8 | g |
| Distille su | 1000 | cc |

5. Nitrat vasatı ve dextrose :

Paragraf 4 teki gibi hazırlanan 1000 cc nitrat vasatına 40 g dextrose ilâve edildi. Vasat, 5 cc miktarında kapağı burgulu tüplere taksim edildi.

6. Amino acid ve vitamin vasatı :

Esas vasat, thiamin, histidine, nicotinamide ve inositol ilâve edilen paragraf 5 teki gibi hazırlanan nitrat vasatı idi. Amino acid ve vitamin stok solüsyonları aşağıdaki gibi hazırlandı :

a) Thiamine :

| | |
|------------------------|---------|
| Thiamine hydrochloride | 100 mcg |
| Distille su, pH 4-5 | 1000 cc |

b) Inositol :

| | |
|---------------|---------|
| 1 -- Inositol | 250 mcg |
| Distille su | 100 cc |

c) Histidine :

| | |
|---------------|---------|
| 1 — Histidine | 400 mcg |
| Distille su | 100 cc |

d) Nicotinamide :

| | |
|--------------|---------|
| Nicotinamide | 500 mcg |
| Distille su | 100 cc |

Herhür solüsyon 120°C derecede 10 dakika sterilize edildi ve 4°C derecede saklandı. Esas vasata aşağıdaki konsantrasyonlarda stok solüsyonlar ilâve edilerek testler için vasat hazırlandı.

Thiamine : 100 cc nitrat vasatına 2 cc stok
Nihai thiamine konsantrasyonu = 0.2 mcg/cc

Inositol : 100 cc inositol vasatına 2 cc stok
Nihai inositol konsantrasyonu = 50 mcg/cc

Histidine : 100 cc nitrat vasatına 10 cc stok
Nihai histidine konsantrasyonu = 500 mcg/cc
100 cc nitrat vasatına 2 cc stok

Nicotinamide : Nihai nicotinamide konsantrasyonu = 100 mcg/cc

Vasat, kapağı burgulu tüplere 5 cc miktarında dağıtıldı.

7. Glycerin vasatı :

| | |
|-------------|---------|
| Glycerin | 4 cc |
| Distille su | 1000 cc |

Bu vasat pH 7 ye ayarlandı, 105 C derecede 15 dakika otoklava kondu ve 5 cc miktarında kapağı burgulu tüplere dağıtıldı.

8. Jelatin vasatı :

| | |
|-------------|---------|
| Jelatin | 4 g |
| Distille su | 1000 cc |

Vasat yukarıdaki gibi hazırlandı ve otoklava kondu.

9. Tyrosine vasatı :

| | |
|-------------------|---------|
| Pepton | 5 g |
| Sığır eti hüksası | 3 g |
| Agar | 15 g |
| 1 -- Tyrosine | 5 g |
| Distille su | 1000 cc |

Bu vasat pH 7 ye ayarlandı. 121 °C derecede sterilize edildi ve steril plaklara dağıtıldı.

10. Xanthine vasatı :

Yukarıdaki formülde bulunan 5 g 1-tyrosine yerine 4 g xanthine kondu.

11. Kazein'in hidrolizi :

| | |
|----------------------|---------|
| a) Agar | 2 g |
| Distille su | 100 cc |
| b) Yağı alınmış süt, | |
| dehydrate edilmiş | 100 g |
| Distille su | 1000 cc |

15 pound ağırlığında süt ve agar ayrı ayrı 15 dakika sterilize edildi. Sterilizasyonu müteakip iki vasat 47 °C dereceye kadar soğutuldu, eşit hacimde karıştırıldı ve steril petri kutularına dağıtıldı.

12. İnokülasyon ve Kaydetme :

Bütün çalışmalar, Sabouraud'nun glucose agar vasatında oda derecesinde 21 gün enkübe edilen kültürden başlatıldı. Gayretler, ino-

külasyonu yeknesak yapmak ve test vasatına esas vasattan nakletmekten kaçınmak için sarfedildi. Petri kutularındaki vasata ait düz çizgiler inoküle edilen maddeyi ihtiva etti. Neticeler, 28°C derecede veya 37°C derecede veya herikisinde birden 21 gün enkübasyondan sonra kaydedildi.

NETİCELER

Tecribe edilen çeşitli vasatlardan nitrat vasatı - dextrose'un *Nocardia*'nın *Streptomyces* cinslerinden ayrılmasında faydalı olduğu bulundu. Hem *N. Asteroides* hem de *N. Brasiliensis* 37°C derecede ve 28°C derecede enkübe edilen bu vasatta iyi gelişir, halbuki patojenik *Streptomyces* suşları bu şartlarda büyüyemez. Bu neticeler tablo 1 de gösterilmiştir.

Ayrıca anlaşılmalıdır ki *N. Asteroides* suşları Gordon tarafından tarif edilen 1 - tyrosine'in dekompozisyonu ve kazeinin hidrolizi ile olduğu kadar nitrat vasatı - 1 - histidine ile *N. Brasiliensis* suşlarından ayrı şekilde tefrik edilebilmektedir. Tablo 2 de gösterildiği gibi 18 *N. Asteroides* suşundan 15 i 37°C derecede enkübe edilen 1 - histidine vasatında üreyemedi ve 21 inden 19 u 28°C derecede enkübe edildiği zaman gelişme bakımından menfi idi. İlâveten teste râbi tutulan 5 suş oda derecesinde az gelişti. Diğer taraftan *N. Brasiliensis* suşları 37°C derecede enkübe edilen bu vasatta çok iyi gelişti. Bu basit vasatlarla elde edilen neticeler, Gordon tarafından tarif edilen kazeinin hidrolizi ve 1 - tyrosine testleriyle mukayese edildi. Tablo 3 te gösterildiği gibi 18 *N. Brasiliensis* suşu kazeini hidrolize ettiği ve 18 in 16 sı 1 - tyrosine'i dekompoze ettiği halde, 44 *N. Asteroides* suşundan hiçbiri kazeini hidrolize ve 1 - tyrosine'i dekompoze etmedi.

Jelatin vasatı ile elde edilen neticeler tablo 4 te gösterilmiştir 28°C derecede bu vasatta *N. Asteroides* suşlarına ait bir gelişmenin vukua gelip gelmediğine karar vermek güç idi. Gelişme mevcutsa, kolayca disperse olduğu zaman, çalkalayınca kadar tüpün dibinde kalırdı. Arasıra, satıhta ince bir tabaka da olurdu. Aksine, 28°C de enkübe edilen 10 *N. Brasiliensis* suşunun hepsi bol miktarda üredi ve tüpteki vasatın sathında, dibinde ve yan duvarları boyunca münferit, yuvarlak koloniler teşkil etti. Satıh kolonileri ekseriya tüpün dibine kitle halinde veya kar taneleri gibi düştüler. Büyüme farkedilebildiği zaman *Streptomyces* cinslerinin *N. Asteroides*'e benzer şekilde büyüdükleri görüldü. Yani, bu vasat bu iki cinsin tefrikinde-

faydalı değildi. Bu kültürler 37 C derecede enkübe edildiği zaman aynı bulgular elde edildi.

Tablo 5 te gösterildiği veçhile, glycerin vasatındaki gelişme yapıları, esas itibarıyla, jelatin vasatındaki aynı idi. Ancak, N. Asteroides susları istisnasız olarak jelatin vasatına nazaran çok bol ürediler. Koloniler sayı itibarıyla daha fazla, hacimleri daha büyük idi. Yani, bu vasat N. Brasiliensis'i N. Asteroides'ten tefrik etmekte jelatin vasatından belki de daha iyidir. Hatta, bu gaye için Gordon tarafından tarif edilen L - tyrosine ve xanthine vasatından daha iyi gözükmektedir. Bununla beraber, bu Nocardia'yı Streptomyceslerden tefrik edilemez.

Diğer testlerin hiçbirinde tefriki yarayan bir bulgu müşahede edilememiştir. Kullanılan kanların hiçbirinde DNase aktivitesi, hemolitik aktivite, hiçbir boya ile spesifik inhibisyon bu çalışmada kullanılan 66 susun hiçbirinde nitrat vasatı veya fthiamine, nicotinamide veya fosfat ile üretilen nitrat vasatında gelişme görülmedi.

Mantar kültürleri için kullanılan vasatda çeşitli antibakteriyel ajanlar rutin olarak kullanıldığından bu suslar üzerinde antibiyotiklerle ilgili inhibisyon yapılarını tespit etmek için teste tâbi tutuldu. Tablo 6 da gösterildiği gibi penicillin tip. cins ve ya enkübasyon derecesi nazarı itibarı alınmaksızın test kültürlerinden hiçbirine inhibe edici değildi. Cins ve enkübasyon derecesi dikkate alınmaksızın, streptomycin Nocardia suslarının 17 - 18 ini inhibe etti. Chloromyectin'in inhibisyon tesiri daha bile fazla idi. N. Asteroides suslarının 10/137 (1) ve 66/3025 (1) anda chloromyectin muvaceshinde üreme olmadı. Chloromyectinin bu konsantrasyonu N. Brasiliensis suslarının gelişmesini inhibe etmedi.

Chloromyectin kadar actidione da ihtiva eden ticari Mycosel kullanıldığında zaman, hiçbir ilâve inhibisyon tesiri görülmedi. Neticeler, esas itibarıyla yalnız chloromyectin kullanımlarındaki aynı idi. Yalnız başına actidione teste tâbi tutulan susların hiçbirinde inhibisyon hasil etmedi.

Neticeler göstermektedir ki N. Asteroides izolasyonu için kullanılan vasatlarda chloromyectin asla kullanılmamalıdır. Diğer taraftan, glycerin ve jelatin vasatı müstereken kullanıldığında N. Asteroides suslarının N. Brasiliensis'ten tefrik etmekte chloromyectin faydalı bir ilâve madde olmıştır. Streptomycin bütün Nocardia cinsleri için chloromyectinden daha az inhibe edici olmasına rağmen, bunun

kullanılması tavsiye edilmez. Aşağı yukarı, bu çalışmada kullanılan suşların % 20 si bu antibiotikle inhibe edildi. Ayrıca, streptomycinle inhibe edilen bütün suşların chloromycetinle de inhibe edildiği görülmüştür. Diğer taraftan, chloromycetin'e hassas birçok suşlar streptomycine hassas değildir Bu fenomen daha fazla incelemeyi icabetirir.

M Ü N A K A Ş A

Nocardia ve streptomyceteslerin tefriki için birçok testler tarif edilmesine rağmen bunlardan hiçbiri bu grup organizmaların ayrımı için tamamen uygun görülmemektedir. Meselâ, Gordon tarafından incelenen 152 streptomycetes suşundan 4 (% 2.6) ü kazeini hidrolize edememiş ve 5 (% 3.3) i tyrosine'i dekompoze edememiştir. Diğer taraftan, incelenen 251 *Nocardia* suşundan 36 sı kazeini hidrolize etmiş ve 40 ı tyrosine'i dekompoze etmiştir. Gordon'un *N. Asteroides* olarak sınıflandırdığı 79 suş üzerinde yapılan çalışmada hiçbiri kazeini hidrolize ve tyrosine veya xanthine'i dekompoze etmemiştir. Şimdiki çalışmada kullanılan 44 *N. Asteroides* suşu aynı tarzda reaksiyon göstermiştir.

Bununla beraber, bu çalışma *N. Asteroides*'i diğer *Nocardia* ve *Streptomycetes* cinslerinden ayırdetmek için kullanıldığı zaman, bu serideki 18 *N. Brasiliensis* suşunun hepsinin kazeini hidrolize ve tyrosine'i dekompoze ettiği halde sadece ikisinin xanthine'i dekompoze ettiği bulundu. Mevcut olan *Streptomycetes madurae* suşunun her ikisi de kazeini hidrolize etmiş, fakat biri tyrosine'i diğeri de xanthine'i dekompoze etmiştir. İki *N. pelletieri* suşunun biri de kazeini hidrolize ve tyrosine'i dekompoze etmiştir. İkincisi sadece tyrosine ve xanthine'i dekompoze etmiş ve kazeini hidrolize etmemiştir. Bu küçük çalışmada bile bu kadar sayıda değişikliğin olması bu testlerin güvenilir olmadığı hususunda pek az da olsa şüphe hasıl etmektedir.

Daha güvenilir bir test bu çalışmada kullanılan glycerin ve jelatin vasatında takviye edilmiş gözükmektedir. Glycerin vasatında *N. Brasiliensis*'in gelişmesi sadece bol olmakla kalmaz, vasatın sathında ve tüpün kenarlarında tipik yapılar gösterir. Aksine, *N. Asteroides* cinsleri 37°C veya 28°C derecede emkübe edilip edilmemesi dikkate alınmaksızın bu vasatta çok az üredir, bazan da hiç üremedi. *Streptomycetes* cinsleri de bu vasatlarda üreyemedi. Daha sonra görüldü ki *N. Asteroides* ve *N. Brasiliensis* cinslerinin her ikisi de dextroselu

nitrat vasatında iyi üredir, halbuki streptomyces cinsleri üremedi. Sadece 37°C derecedeki özellikleri taklideden gelişme gösteren *N. Brasiliensis* cinsleri histidine'li nitrat vasatında üredir. Streptomyces cinslerinin kati hüküm vermek için çok az sayıda olduğu malûm olmakla beraber, bu çalışmada elde edilen neticeler göstermektedir ki glycerin, nitrate - dextrose ve nitrate - histidine vasatları ile daha fazla çalışma yapılabilir.

Bu vasatlar, Gordon'un tarif ettiği solid kazein, tyrosine ve xanthine agarına nazaran daha kesin sonuç verir ve hazırlanması daha kolaydır. Bütün *Nocardia* cinsleri nitrate - dextrose vasatında iyi ürer, halbuki Streptomyces cinsleri iyi üreyemez. O halde, iki *Nocardia* cinsi ilerde nitrate - histidine ve/veya jelatin vasatında (ki bunlardan hiçbiri *N. asteroides*'in gelişmesini desteklemez) tefrik edilebilir.

TABLO 1

***Nocardia* ve *Streptomyces* cinslerinin nitrate - dextrose vasatında gelişme yapıları**

| Cinsler | Suş sayısı | Üreyen | Üremeyen |
|------------------------|------------|--------|----------|
| <i>N. Asteroides</i> | 44 | 44 | 0 |
| <i>N. Brasiliensis</i> | 18 | 18 | 0 |
| <i>S. Maduræ</i> | 2 | 0 | 2 |
| <i>S. Pelletieri</i> | 2 | 0 | 2 |

TABLO 2

***Nocardia* ve *Streptomyces* cinslerinin nitrate - 1 - histidine vasatında gelişme yapıları**

| Cinsler | 37°C | | | 28°C | | |
|------------------------|------------|--------|----------|------------|--------|----------|
| | Suş sayısı | Üreyen | Üremeyen | Suş sayısı | Üreyen | Üremeyen |
| <i>N. Asteroides</i> | 18 | 3 | 15 | 21 | 2 | 19 |
| <i>N. Brasiliensis</i> | 9 | 9 | 0 | 7 | 1 | 6 |
| <i>S. Maduræ</i> | — | — | — | 2 | 2 | 0 |
| <i>S. Pelletieri</i> | — | — | — | 2 | 0 | 2 |

TABLO 3

Nocardia ve Streptomyces cinslerinin Casein, 1 - tyrosine ve xanthine vasatlarındaki Reaksiyonları

| Cinsler | Casein | | 1 - tyrosine | | Xanthine | | |
|-----------------|------------|------------|----------------|------------------|---------------------|------------------|---------------------|
| | Suş sayısı | Hidro- liz | Hidro- liz yok | Dekom- poze olan | Dekom- poze olmayan | De- kompoze olan | Dekom- poze olmayan |
| N. Asteroides | 44 | 0 | 44 | 0 | 44 | 0 | 44 |
| N. Brasiliensis | 18 | 18 | 0 | 16 | 2 | 2 | 16 |
| S. Madurae | 2 | 2 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| S. Pelletieri | 2 | 1 | 1 | 0 | 2 | 0 | 2 |

TABLO 4

Jelatin vasatındaki gelişme yapısı

| Cinsler | Total | 28°C | | 37°C | |
|-----------------|------------|--------|----------|--------|----------|
| | Suş sayısı | Üreyen | Üremeyen | Üreyen | Üremeyen |
| N. Asteroides | 41 | 22 * | 2 | 12 | 5 |
| N. Brasiliensis | 17 | 10 | 0 | 6 | 1 |
| S. Madurae | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| S. Pelletieri | 2 | 1 | 1 | — | — |

(*) Metine bakın.

TABLO 5

Hem 28°C ve hem de 37°C derecede Glycerin vasatındaki gelişme yapısı

| Suşlar | Total sayı | Üreyen | Üremeyen |
|-----------------|------------|--------|----------|
| N. Asteroides | 42 | 29 (±) | 13 |
| N. Brasiliensis | 17 | 17 | 0 |
| S. Madurae | 2 | 2 | 0 |
| S. Pelletieri | 2 | 2 | 0 |

TABLO 6

Nocardia ve Streptomyces sınıflarının çeşitli antibiyotiklere karşı Hassasiyeti

| Antibiyotikler | Sıvılar | 37 C | | | | 28°C | | | |
|----------------|-----------------|------------|-----|------------|------------|------------|-----|------------|-----|
| | | İnhibisyon | | İnhibisyon | | İnhibisyon | | İnhibisyon | |
| | | Suş sayısı | var | yok | Suş sayısı | var | yok | Suş sayısı | var |
| Penicillin | N. Asteroides | 12 | 0 | 12 | 27 | 0 | 27 | 0 | 27 |
| | N. Brasiliensis | 7 | 0 | 7 | 9 | 0 | 9 | 0 | 9 |
| | S. Maduræ | -- | -- | -- | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 |
| | S. Pelletieri | -- | -- | -- | 2 | 1 | 2 | 1 | 1 |
| Streptomycin | N. Asteroides | 12 | 2 | 10 | 27 | 5 | 22 | 5 | 22 |
| | N. Brasiliensis | 7 | 1 | 6 | 9 | 1 | 8 | 1 | 8 |
| | S. Maduræ | -- | -- | -- | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | S. Pelletieri | -- | -- | -- | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 |
| Chloromycetine | N. Asteroides | 12 | 6 | 6 | 27 | 18 | 9 | 18 | 9 |
| | N. Brasiliensis | 7 | 0 | 7 | 9 | 0 | 9 | 0 | 9 |
| | S. Maduræ | -- | -- | -- | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | S. Pelletieri | -- | -- | -- | 2 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| Mycocel | N. Asteroides | 12 | 6 | 6 | 27 | 18 | 9 | 18 | 9 |
| | N. Brasiliensis | 7 | 0 | 7 | 9 | 0 | 9 | 0 | 9 |
| | S. Maduræ | -- | -- | -- | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| | S. Pelletieri | -- | -- | -- | 2 | 2 | 0 | 2 | 0 |
| Actidione | N. Asteroides | -- | -- | -- | 19 | 0 | 19 | 0 | 19 |
| | N. Brasiliensis | -- | -- | -- | 2 | 0 | 2 | 0 | 2 |
| | S. Maduræ | -- | -- | -- | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 |
| | S. Pelletieri | -- | -- | -- | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 |

FURTHER STUDIES ON THE DIFFERENTIAL GROWTH CHARACTERISTICS OF NOCARDIA AND STREPTOMYCES SPECIES

Enver ENGIN, M.D. (*)

Department of Bacteriology and Contagious Disease, Military Academy
of Medicine, Ankara - Turkey,

A comparative study for the identification and differentiation of *Nocardia* and a few pathogenic *Streptomyces* spp has been done in order to review the procedure used in this problem and to gain some idea in their accuracy.

Nocardia species are defined and differentiated from *Streptomyces* species by the absence of aerial mycelium and catenulate spores and by fragmentation of the hyphae. In spite of this definition, Gordon and Smith found that only 83 per cent of the *Streptomyces* species they studied developed aerial hyphae and that of the 152 *Streptomyces* strains studied 20 did not sporulate at all. On the other hand, 68 of 99 *Nocardia* strains formed serial hyphae and 18 of these segmented into chains of even spores. Umbreit emphasized that if a *Streptomyces* fails to produce aerial hyphae it can not be distinguished from *Nocardia* species. Schatz and Waksman point out that there is often a temporary loss of aerial mycelium. Gottlieb, irradiating *S. venezuellae* with ultra violet light, obtained asporogenous mutants.

Recent attempts to establish biologic characteristics which would differentiate species have not been uniformly successful, Gonzales - Ochoa and Da Silva Lacas found such characteristics as fermentation of carbohydrates, coagulation of milk, liquefaction of

(*) Research fellow in Department of Bacteriology, Walter Reed Army Institute of Research, Washington D.C.

gelatin and indol production to very greatly. The present study was undertaken in a further effort to determine the most constant biological characteristics of these species, and therefore to establish more constant diagnostic features of these species.

MATERIALS AND METHODS

1 — Strains :

This study was performed on a collection of actinomycetales supplied in part from Lucille K. Georg's collection at the Communicable Disease Center, Atlanta, Georgia and from Charlott Campbell's collection at the Walter Reer Army Institute of Research, Washington, D. C. A total of 42 strains of *Nocardia asteroides*, 18 of *Nocardia brasiliensis*, 2 of *Streptomyces madurae* and 2 of *Streptomyces pelletieri* was employed.

2. Culture Media and Tests :

a — DNase test : Dnase test medium (BBL) was prepared as directed by the manufacturer and distributed into steril Petri plates.

b — Hemolytic activity was evaluated on blood from humans, rabbits, sheep, guinea pigs, chickens and horses. The basic medium used was Sabouraud's glucose agar to which 5 per cent blood from the various animal species was added. This was distributed into steril plates in 20 ml quantities.

c — Different dyes were added to casein medium in order to determine possible specific inhibition of the growth by the dye

(1) The basal medium was casein agar, distributed in slants, which was prepared as follows :

| | |
|--|----------|
| Casein, 10 per cent acid hydrolysed, vitamin free, (Nutritional Biochemicals Co.) | 25 ml. |
| Glucose | 40 Gm. |
| MgSO ₄ | 0.1 Gm. |
| KH ₂ PO ₄ | 1.8 Gm. |
| Agar (Difco) | 20 Gm. |
| Distilled water | 1000 ml. |

(2) Stock solutions of dyes. One gram dye was dissolved in 10 ml ethyl alcohol and with 90 ml distilled water (1 per cent).

(3) To 100 ml of casein medium, 2 ml stock dye solution was added before or after autoclaving and slanted before cooling in screw cap tubes. The following dyes were used: Neutral red, gentian violet, methylene blue, malachite green, congo red, acid fuchsine, pararosaniline and methyl red.

3. Antibiotic Sensitivity Test :

The basal medium was Sabouraud's glucose agar to which the antibiotics were added prior to distribution into plates. The antibiotic concentrations were as follows :

| | |
|---------------|--------------------|
| Penicillin | 20 units ml medium |
| Streptomycin | 40 units/ml medium |
| Chloromycetin | 50 units/ml medium |
| Cycloheximide | 0.4 mcg/ml medium |

To evaluate the activity of chloromycetin in the presence of cycloheximide, dehydrated Mycosel (BBL) was used. This medium contains Sabouraud's agar plus 50 units ml chloromycetin and 0.4 mcg ml cycloheximide.

4. Nitrate medium :

This medium was prepared as follows in screw cap tubes in 5 ml quantities :

| | |
|---------------------------------|----------|
| NH ₄ NO ₃ | 1.5 Gm |
| MgSO ₄ | 0.1 Gm |
| KH ₂ PO ₄ | 1.8 Gm |
| Distilled water | 1000 ml. |

5. Nitrate medium and dextrose :

To 1000 ml of nitrate medium prepared as in paragraph 4, 40 Gm dextrose was added. The medium was distributed in screw cap tubes in 5 ml quantities.

6. Amino acid and vitamin media :

The basal medium was nitrate medium prepared as in paragraph 5 to which thiamin, histidine, nicotinamide and inositol were added. Stock solutions of the aminoacids and vitamins are prepared as follows :

a — Thiamin

| | |
|------------------------------|---------|
| Thiamin hydrochloride | 100 mcg |
| Distilled water at pH 4 to 5 | 1000 ml |

b — Inositol

| | |
|-----------------|---------|
| 1 — Inositol | 250 mcg |
| Distilled water | 100 ml |

c — Histidine

| | |
|-----------------|---------|
| 1 — Histidine | 400 mcg |
| Distilled water | 100 ml |

d — Nicotinamide

| | |
|-----------------|---------|
| Nicotinamide | 500 mcg |
| Distilled water | 100 ml |

Each solution was sterilized at 120°C for 10 minutes and stored at 4°C. Media for the tests were prepared by adding the stock solutions to the basal medium in the following concentrations :

Thiamin : 2 ml stock to 100 ml nitrate medium
final thiamin concentration = 0.2 mcg/ml

Inositol : 2 ml stock plus 100 ml nitrate medium
final inositol concentration = 50 mcg/ml

Histidine : 10 ml stock plus 100 ml nitrate medium
final histidine concentration = 500 mcg/ml

Nicotinamide : 2 ml stock plus 100 ml nitrate medium
final nicotinamide concentration = 100 mcg/ml

The media were distributed in screw cap tubes in 5 ml quantities.

7. Glycerin medium :

| | |
|-----------------|---------|
| Glycerin | 4 ml |
| Distilled water | 1000 ml |

The medium was adjusted to pH 7, autoclaved at 105°C for 15 minutes, and distributed in screw cap tubes in 5 ml quantities.

8. Gelatin medium :

| | |
|-----------------|---------|
| Gelatin | 4 ml |
| Distilled water | 1000 ml |

The medium was prepared and autoclaved as above.

9. Tyrosine medium :

| | |
|-----------------|---------|
| Peptone | 5 Gm |
| Beef extract | 3 Gm |
| Agar | 15 Gm |
| l - tyrosine | 5 Gm |
| Distilled water | 1000 ml |

This medium was adjusted to pH 7, sterilized at 121°C and distributed into steril plates.

10. Xanthine medium :

4 Gm xanthine was substituted for 5 Gm of l - tyrosine in above formula.

11. Hydrolysis of Casein :

| | |
|------------------------------------|---------|
| a — Agar | 2 Gm |
| Distilled water | 100 ml |
| b — Bacto skim milk, dehydrated | 100 Gm |
| Distilled water | 1000 ml |

The milk and agar preparations were sterilized separately for 15 minutes at 15 pounds. Following sterilization the two media were cooled to 47°C, mixed in equal volumes and distributed in steril petri dishes.

12. Inoculations and Recording :

All studies were initiated from cultures incubated 21 days on Sabouraud's glucose at room temperature. Efforts were made to keep the inocula uniform and avoid the transfer of basic medium to the test media. Straight streaks were comprised the inoculum for media in the petri dishes. The results were recorded after 21 days incubation at 28°C or 37°C or both.

R E S U L T S

Of the various media tried, it was found that nitrate medium plus dextrose was useful in separating *Nocardia* from *Streptomyces* species. Both *N. asteroides* and *N. brasiliensis* grew well on this medium incubated at both 37° and 28°C, whereas pathogenic *Streptomyces* strains failed to grow under these conditions. The results are shown in table 1.

It was found further that strains of *N. asteroides* could be as uniformly differentiated from those of *N. brasiliensis* by nitrate medium plus 1 - histidine as by the hydrolysis of casein and the decomposition of 1 - tyrosine described by Gordon. As shown in table 2, 15 of 18 *N. asteroides* strains failed to grow on the 1 - histidine medium incubated at 37 C, and 19 of 21 were negative for growth when incubated at 28°C. The five additional strains tested grew poorly, if at all, at either temperature *N. brasiliensis* strains, on the other hand, grew luxuriantly on this medium incubated at 37°C. The results with this simple media compared favorably with the casein hydrolysis and 1 - tyrosine tested described by Gordon. As shown in table 3, none of the 44 strains of *N. asteroides* hydrolysed casein or decomposed 1 - tyrosine while the 18 strains of *N. brasiliensis* hydrolysed casein and 16 of 18 decomposed 1 - tyrosine.

The results with gelatin medium are shown in table 4. At 28°C it was difficult to determine whether growth of *N. asteroides* strains occurred in this medium. If there was growth, it remained at the bottom of the tube until shaken, when it was easily dispersed. Occasionally, there was also a thin surface film. In contrast, all ten strains of *N. brasiliensis* incubated at the 28°C temperature grew abundantly and formed discrete rounded colonies along the wall, bottom and surface of the medium in the tube. The surface colonies often fell the bottom of the tube in a mass or as falling snow flakes. *Streptomyces*

species grew similarly to *N. asteroides* when growth could be ascertained. This medium, thus, was not useful or differentiating these two genera. The same patterns obtained when these cultures were incubated at 37°C.

As illustrated in table 5, the growth patterns in glycerin medium were essentially the same as those in the gelatin medium except that, *N. brasiliensis* strains, without exception, grew much more luxuriantly than in the gelatin medium. Colonies were greater in number and larger in size. Thus, this medium is perhaps even better than the gelatin medium for differentiating *N. brasiliensis* from *N. asteroides*. It even appears to be better than the 1-tyrosine and xanthine media described by Gordon for this same purpose. However, it does not differentiate *Nocardia* from *Streptomyces* species.

No differential patterns were observed in any of the other tests. There was no DNase activity, no hemolytic activity on any of the bloods employed, no specific inhibition with any of the dyes, no growth on nitrate medium or nitrate medium plus thiamine, nicotinamide or inositol with any of the 66 strains in the study.

Since various antibacterial agents are routinely used in media employed for the isolation of fungi the effect of antibiotics on these strains was also tested to determine their inhibitory pattern. As illustrated in table 6, penicillin was not inhibitory to any of the test cultures, regardless of genus or species or the temperature of incubation. Streptomycin inhibited 17 - 18 per cent of the *Nocardia* strains regardless of incubation temperature or species. Chloromycetin was even more inhibitory, in that 40 (37°C) to 66.6 (28°C) per cent of the *Nocardia asteroides* strains did not grow in its presence. This concentration of chloromycetin did not inhibit growth of *Nocardia brasiliensis* strains.

When commercial mycosel, which contains actidione as well as chloromycetin, was used there was no additive inhibitory effect. The results were essentially similar to those in which chloromycetin was used alone. Actidione failed to inhibit any of the strains tested.

These results indicate that chloromycetin should never be employed in media used for the isolation of *Nocardia asteroides*. On the other hand, in combination with the glycerin and gelatin media, chloromycetin could be a useful adjunct in differentiating strains of

N. asteroides from *N. brasiliensis*. Although streptomycin was less inhibitory for all *Nocardia* species than was chloromycetin, its use is not recommended. Approximately 20 per cent of the strains in this study were inhibited by this antibiotic. It was also noted that all strains inhibited by streptomycin were also inhibited by chlormycetin. On the other hand, many strains sensitive to chloromycetin were not sensitive to streptomycin. This phenomenon warrants further study.

DISCUSSION

In spite of many tests described for the differentiation of *Nocardia* and *Streptomyces* spp. none seems to be completely adequate for the separation of this group of organisms. For example, of the 152 *Streptomyces* strains examined by Gordon, 4 (2.6 %) failed to hydrolyse casein and 5 (3.3 %) did not decompose tyrosine. On the other hand, of the 251 *Nocardia* strains studied, 36 hydrolysed casein and 40 decomposed tyrosine. In a study of 79 strains which Gordon classified as *N. asteroides*, none hydrolysed casein or decomposed tyrosine or xanthine. The 44 strains of *Nocardia asteroides* used in the present study reacted in same way.

However, when this study was carried further to differentiate *N. asteroides* from other *Nocardia* and *Streptomyces* species, it was found that while all of the 18 strains of *N. brasiliensis* in the present series hydrolysed casein and decomposed tyrosine only two decomposed xanthine. Of the two *Streptomyces madurae* strains available, both hydrolysed casein, but one also decomposed tyrosine and other xanthine. One of two strains of *N. pelletieri* also hydrolysed casein and decomposed tyrosine. The second decomposed tyrosine and xanthine only and did not hydrolyse casein. This number of variations in even this small series leaves little doubt that these are unreliable tests.

A more reliable test appears to have been supplied in the gelatin and glycerin media used in this study. The growth of *N. brasiliensis* in the glycerin medium particularly, not only luxuriant but appears as a typical pattern at the surface of the medium and along the sides of the tubes. In contrast, *N. asteroides* species grow poorly and sometimes not at all in this medium, regardless of whether the media are incubated at 37° or 28°C. *Streptomyces* species failed

to grow in this media also. It was further found that both, *N. asteroides* and *N. brasiliensis* species grew well in nitrate medium with dextrose, whereas *Streptomyces* species did not. Only *N. brasiliensis* grew in nitrate with histidine medium, which appeared to have growth simulating properties at 37°C. Although the number of *Streptomyces* species was admittedly too small to draw definite conclusions, the results obtained in this study indicate that further study with the glycerin, nitrate-histidine media is warranted.

These media are easy to prepare and give more clear-cut endpoints than do the solid casein, tyrosine and xanthine agars described by Gordon. All *Nocardia* species grew well in nitrate-dextrose medium, whereas *Streptomyces* species did not grow. The two *Nocardia* species could then be further differentiated on nitrate-histidine and/or gelatin media, neither of which supported growth of *N. asteroides*.

Table 1
Growth patterns of *Nocardia* and *Streptomyces* spp. in
nitrate-dextrose medium

| Species | No. of strains | Growth | No growth |
|------------------------|----------------|--------|-----------|
| <i>N. Asteroides</i> | 44 | 44 | 0 |
| <i>N. Brasiliensis</i> | 18 | 18 | 0 |
| <i>S. Maduræ</i> | 2 | 0 | 2 |
| <i>S. Pelletieri</i> | 2 | 0 | 2 |

Table 2
Growth patterns of *Nocardia* and *Streptomyces* spp. in
nitrate-1-histidine medium

| Species | No. of strains | 37°C | | 28°C | |
|------------------------|----------------|-----------|-----------|----------------|-----------|
| | | No Growth | No Growth | No. of strains | No Growth |
| <i>N. Asteroides</i> | 18 | 3 | 15 | 21 | 19 |
| <i>N. Brasiliensis</i> | 9 | 9 | 0 | 7 | 6 |
| <i>S. Maduræ</i> | — | — | — | 2 | 0 |
| <i>S. Pelletieri</i> | — | — | — | 2 | 2 |

Table 3

Reactions of *Nocardia* and *Streptomyces* spp. on casein, l-tyrosine and xanthine media

| Species | No. of strains | Hydrolysis | No Hydrolysis | Decomposed | Not Decomposed | Decomposed | Not Decomposed |
|------------------------|----------------|------------|---------------|------------|----------------|------------|----------------|
| <i>N. Asteroides</i> | 44 | 0 | 44 | 0 | 44 | 0 | 44 |
| <i>N. Brasiliensis</i> | 18 | 18 | 0 | 16 | 2 | 2 | 16 |
| <i>S. Maduræ</i> | 2 | 2 | 0 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| <i>S. Pelletieri</i> | 2 | 1 | 1 | 0 | 2 | 0 | 2 |

Table 4

Growth pattern in gelatin medium

| Strains | Total No. of strains | 28 C | | 37 C | |
|------------------------|----------------------|--------|-----------|--------|-----------|
| | | Growth | No growth | Growth | No growth |
| <i>N. Asteroides</i> | 41 | 22 | 2 | 12 | 5 |
| <i>N. Brasiliensis</i> | 17 | 10 | 0 | 6 | 1 |
| <i>S. Maduræ</i> | 2 | 1 | 1 | 1 | 1 |
| <i>S. Pelletieri</i> | 2 | 1 | 1 | — | — |

+ See text

Table 5

Growth pattern in glycerin media Both at 28° and 37° C

| Strains | Total number | Growth | No growth |
|------------------------|--------------|--------|-----------|
| <i>N. Asteroides</i> | 42 | 29 (+) | 13 |
| <i>N. Brasiliensis</i> | 17 | 17 | 0 |
| <i>S. Maduræ</i> | 2 | 2 | 0 |
| <i>S. Pelletieri</i> | 2 | 2 | 0 |

TABLE 6

Sensitivity of strains of *Nocardia* and *Streptomyces* spp. to various antibiotics

| Antibiotics | Strains | 37°C | | 28°C | |
|----------------|------------------------|----------------|----------------------|----------------|----------------------|
| | | No. of Strains | Inhibition of growth | No. of Strains | Inhibition of growth |
| Penicillin | <i>N. Asteroides</i> | 12 | 0 | 12 | 0 |
| | <i>N. Brasiliensis</i> | 7 | 0 | 7 | 0 |
| | <i>S. Maduræ</i> | — | — | — | 0 |
| | <i>S. Pelletieri</i> | — | — | — | 1 |
| Streptomycin | <i>N. Asteroides</i> | 12 | 2 | 10 | 5 |
| | <i>N. Brasiliensis</i> | 7 | 1 | 6 | 1 |
| | <i>S. Maduræ</i> | — | — | — | 1 |
| | <i>S. Pelletieri</i> | — | — | — | 0 |
| Chloromycetine | <i>N. Asteroides</i> | 12 | 6 | 6 | 18 |
| | <i>N. Brasiliensis</i> | 7 | 0 | 7 | 0 |
| | <i>S. Maduræ</i> | — | — | — | 1 |
| | <i>S. Pelletieri</i> | — | — | — | 2 |
| Mycosel | <i>N. Asteroides</i> | 12 | 6 | 6 | 18 |
| | <i>N. Brasiliensis</i> | 7 | 0 | 7 | 0 |
| | <i>S. Maduræ</i> | — | — | — | 1 |
| | <i>S. Pelletieri</i> | — | — | — | 2 |
| Actidione | <i>N. Asteroides</i> | — | — | — | 0 |
| | <i>N. Brasiliensis</i> | — | — | — | 0 |
| | <i>S. Maduræ</i> | — | — | — | 0 |
| | <i>S. Pelletieri</i> | — | — | — | 0 |

References

1. Gordon, R. and Müh, J. A comparative study of some strains received as *Nocardia* J. Bact. 73 : 15-27, 1957.
2. Gordon, R. and Müh, J. Sporulation by two strains of *Nocardia asteroides*. J. Bact. 75 : 239-240, 1958.
3. Gordon, R.E. and Smith, M.M. Proposed group of characters for the separation of *Streptomyces* and *Nocardia*, J. Bact. 69 : 142-150, 1955.
4. Gordon, R.E. and Müh, M.M. A comparison of *Nocardia asteroides* and *Nocardia brasiliensis*. J. Gen. Microbiol. 20 : 129-135, 1959.
5. Gonzales, Ochoa A. Estudios comparativos entre *actinomyces mexicanus*, *A. brasiliensis* y *A. asteroides*. Rev. Int. salubridad y enfermedad Trop. 6:155-162
6. Runyon, E.H. *Nocardia asteroides*, study of its pathogenicity and drug sensitivities J. Lab. and Clin. Med. 57 : 713-1951.
7. Wayne, L.G., Krasner, I. and Hupper, M. Characterization of atypical mycobacterium and *Nocardia* species and their occurrence in clinical specimens, Am. Rev. Tuberc. 76 : 451, 1957.
8. Bojalil, L.F., Trajalls, A. and Certem, J. Diferenciación biopérmica de algunas especies de actinomicetes Patogenos. Mycopathol et Mycol. Appl. 1959.
9. Mariat, E. Recherches sur la physiologie de *Nocardia* et *Streptomyces* pathogenes. Ann. Inst. Pasteur.
10. Gattlieb, D. Actinomyceetes.

1962 YILINDA TÜRKİYE SITMA ERADİKASYONU KAMPANYASINDA ANATOMOLOJİK FAALİYETLER

C. GÖKBERK (*)

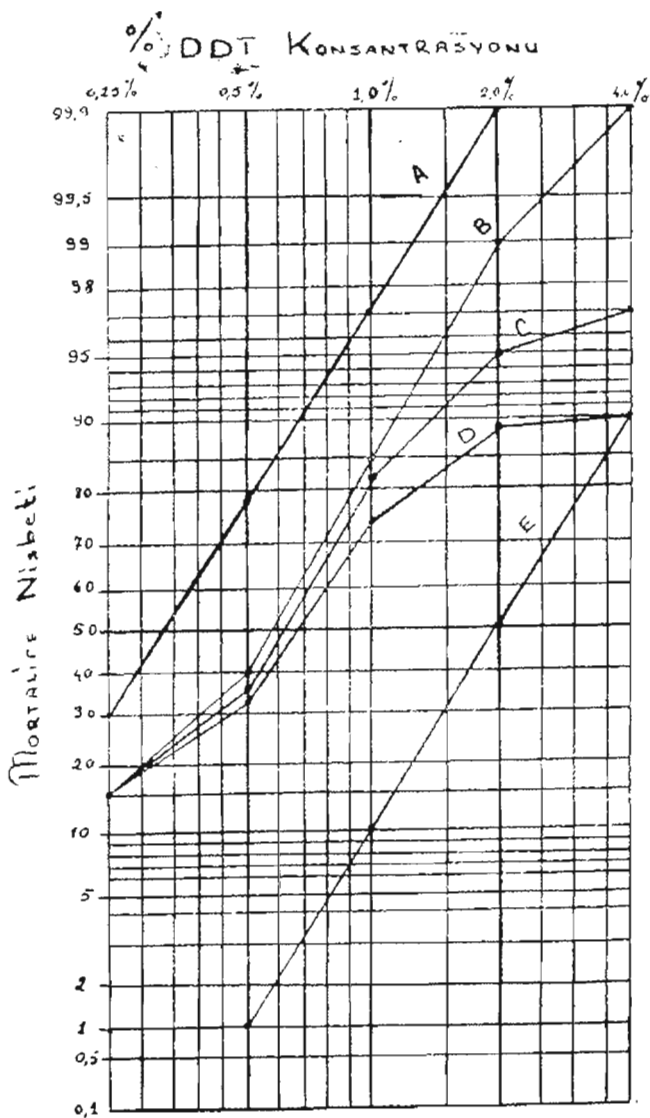
K. BAYADAL (**)

Sıtma eradikasyonu kampanyalarında anatomolojik çalışmaların ehemmiyeti gün geçtikçe artmaktadır. Anofellelerden vektör olanların tesbiti, intikalde sekonder vektörlerin rolü, vektörlerin biyolojilerindeki tabii değişikliklerle bunların ensektisitlere karşı gösterdiği davranış (behaviouristic) rezistansı, fizyolojik rezistans ve tolerans gibi reaksiyonları ve netice olarak biyolojilerindeki değişikliklerin ehemmiyetle takibi gerekmektedir. Nitekim Adana'da 1958 de tesbit edilen *A. sacharovi*'nin DDT'ye fizyolojik rezistansı bölgede oldukça geniş bir sıtma epidemisine sebep olmuştur. Aynı şekilde El Salvador'da *A. albimanus*'un DDT ve DLD'ne fizyolojik rezistansı, İran'da *A. stephensi*'nin DDT ve DLD'ne fizyolojik rezistansı gibi bir çok misâiler, hattâ Venezuela'da *A. darlingi*'nin behaviouristic kaçınması, memleketimizde *A. superpictus*'un dış konaklamaları sıtma eradikasyonu kampanyalarında hayli aksaklıklar meydana getirmiştir.

Fizyolojik rezistans «eym nevin normal topluluğunda ensektaların ekserisi için öldürücü olan toksik dozlara karşı bir ensekta nevinde meydana gelen tahammül kabiliyeti» olarak târif edilmektedir. Behaviouristic rezistans daha doğrusu kisbi davranış kaçınması «öldürücü olan dozdan kaçınmak kabiliyetinin ortaya çıktığını ifade eder.» Ensektisitlere tolerans yaşama kapasitesinin artışı olup rezistansa basamak gibi mütalâa olunmaktadır. Şekil 1 de hassas, toleran ve rezistan bir ensektanın reaksiyonu logaritmik grafiklerle gösterilmiştir.

(*) Halk Sağlığı Mütchassısı ve Sıtma Enstitüsü Müdürü, Adana

(**) Mikrobioloji Mütchassısı ve Sıtma Enstitüsü Parazitoloğu, Adana



- A. Normal Hassas
- B. Normal Hassas
- C. Rezistans
- D. Rezistans
- E. Tolerans

VEKTÖRLER ve DİĞER ANOFELLER

Memleketimizde sıtmayı nakleden birinci derecede **A. sacharovi** ve **A. superpictus**'dür. Tâli olarak **A. claviger** ve **A. m. typicus** rol oynamaktadır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarla vektörlerin bulunduğu yerler (şekil 2) haritada gösterilmiştir. Bu anofeller haricinde **A. marteri**, **A. algeriensis**, **A. plumbens**, **A. hyrcanus**, **A. m. messeeae** ve **A. m. melenoon**'a muhtelif bölgelerde zaman zaman rastlanmaktadır. Memleketimizde evvelce bulunupta hâlen rastlanmayan anofeller meyanında **A. sergenti** ve **A. multicolor** vardır.

BIYOLOJİ

Yapılan araştırmalara göre pülverizasyonun zamanında, total ve mükemmelmel yapıldığı yerlerde **A. sacharovi** tamamen kaybolmaktadır. Dağınık evler arasında hattâ köy içinde ve yaz barmakları civarında pülverizasyonu yapılmış veya noksan yapılmış sığınaklar da **A. sacharovi** bulunabiliyor. Nitekim Antakya şimalinde DLD yapılmış bir köy içindeki ağulda, Adana da bölgeye total DLD yapılmasna rağmen gayri meskûn deniz sahilinde, Diyarbakır, Denizli, Muğla ve diğer bir çok yerlerde ensektisit pülverizasyonlarına rağmen **A. sacharovi** bulunmaktadır.

A. superpictus ensektisitlere çok hassastır. Vahşi tabiatlı bir sivrisinektir. Pülverize lokalitelerde hiç bulunmamakla beraber lokalite haricinde hem sürfe halinde jitleerde, hem de kâhil halinde ağaç kovuklarında, köprü altlarında, kaya kovuklarında, mağaralarda, taş, kereste yığınları arasında ve sair yerlerde bulunmaktadır.

A. claviger büyük lokaliteler civarındaki sebze ve meyve bahçelerinde, bağlarda fazla görülmektedir. Vahşi tabiatlıdır. **A. m. typicus** ise meskûn, pülverizasyonu mükemmelm olmayan yerlerde ve bilhassa yüksek rakımlı lokalitelerde bulunmaktadır.

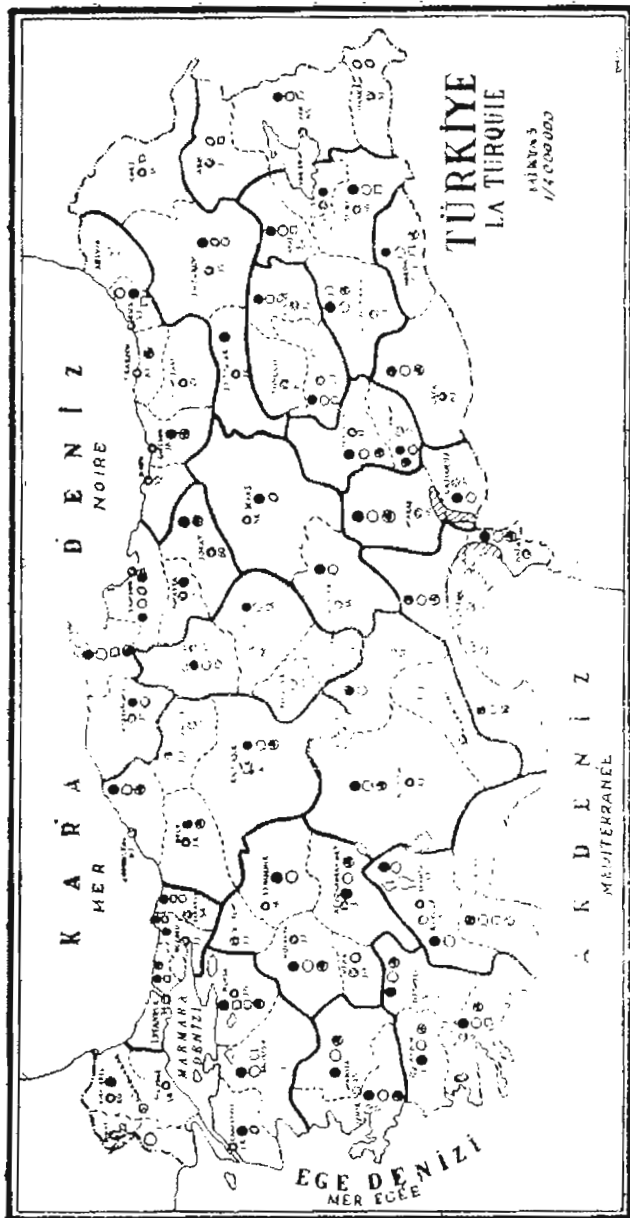
Tablo : 3

| Lokalle | Nev'i | Tarih | Hararet | |
|-----------------------|----------------|------------|---------|-----|
| | | | min | max |
| Kayseri - Soysalı | A. sacharovi | 6.3.1962 | 10 | 23 |
| Kayseri - Soysalı | A. sacharovi | 6.3.1962 | 10 | 23 |
| Kayseri - Soysalı | A. sacharovi | 15.4.1962 | 19 | 27 |
| Aydın - Gömçüler | A. sacharovi | 7.5.1962 | 19 | 25 |
| İzmir - Turhan | A. sacharovi | 23.5.1962 | 27 | 35 |
| Anıtlıya - Bartın | A. sacharovi | 14.6.1962 | 21 | 31 |
| Sivas - Pengür | A. sacharovi | 23.6.1962 | 17 | 20 |
| Maras - Çobantepe | A. sacharovi | 15.7.1962 | 27 | 34 |
| İzmir - Zeytinköy | A. sacharovi | 8.8.1962 | 21 | 29 |
| Elazığ - Gölbasi | A. sacharovi | 8.8.1962 | 14 | 22 |
| Rize - Ardımacı | A. sacharovi | 10.8.1962 | 13 | 31 |
| Manisa - Muculenti | A. sacharovi | 21.8.1962 | 22 | 31 |
| Muş - Akçapınar | A. sacharovi | 11.9.1962 | 20 | 33 |
| Muş - D. Bocek | A. sacharovi | 18.9.1962 | 19 | 36 |
| Muş - E. Bocek | A. sacharovi | 21.9.1962 | 21 | 32 |
| Kayseri - Soysalı | A. sacharovi | 23.9.1962 | 15 | 28 |
| Muş - Pamir | A. sacharovi | 11.10.1962 | 16 | 25 |
| Kütahya - İncey | A. sacharovi | 13.10.1962 | 16 | 24 |
| G. Antep - Çolaklar | A. sacharovi | 21.10.1962 | 21 | 29 |
| G. Antep - Çolaklı | A. sacharovi | 23.10.1962 | 21 | 29 |
| G. Antep - Gedikler | A. sacharovi | 16.11.1962 | 12 | 20 |
| G. Antep - Gedikler | A. sacharovi | 14.11.1962 | 13 | 20 |
| Adana - Kaldırım | A. sacharovi | 22.11.1962 | 18 | 28 |
| Mos - Akpenis | A. m. typicus | 22.5.1962 | 14 | 28 |
| İsparta-Asağıgöledere | A. superpietus | 23.5.1962 | 17 | 28 |
| Sakarya - Etilse | A. m. typicus | 6.7.1962 | 17 | 28 |
| Maras - Musokan | A. m. typicus | 7.7.1962 | 25 | 36 |
| Erzincan - Kelerci | A. m. typicus | 9.7.1962 | 22 | 34 |
| Sakarya - Mel. solak | A. m. typicus | 12.7.1962 | 21 | 29 |
| Erzurum - Hona | A. m. typicus | 19.7.1962 | 19 | 27 |
| Aydın - Danışmanlı | A. superpietus | 15.8.1962 | 28 | 40 |
| Mardin - Cizre | A. superpietus | 22.8.1962 | 28 | 42 |
| Bingöl - Bingöl | A. m. typicus | 7.9.1962 | 21 | 30 |
| Muş - Kayadibi | A. superpietus | 6.9.1962 | 27 | 36 |
| Sivas - Kabakçevliği | A. m. typicus | 12.9.1962 | 17 | 24 |
| Hakkâri - Şemdinli | A. m. typicus | 12.9.1962 | 16 | 26 |
| Niğde - Çiftelhan | A. superpietus | 16.9.1962 | 12 | 21 |
| Kütahya - Güllü | A. superpietus | 9.10.1962 | 17 | 23 |
| Eskişehir - Düzköy | A. superpietus | 20.10.1962 | 13 | 21 |

HASSASİYET TESTLERİ

DDT Konsantrasyonları

| 1 saat maruz | | | | 2 s. m. | 4 s. m. | 8 s. m. | 24 s. m. | Kon |
|--------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|----------|--------|
| 0,50 % | 1 % | 2 % | 4 % | 4 % | 4 % | 4 % | 4 % | |
| 0 (20) | 0 (20) | 0 (20) | 0 (20) | | | | | 0 (20) |
| | | | | 13 (20) | 14 (20) | 15 (20) | 15 (20) | 0 (20) |
| | | | | 5 (20) | 9 (20) | 13 (20) | 17 (20) | 0 (20) |
| 4 (20) | 10 (20) | 14 (20) | 20 (20) | | | | | 0 (20) |
| 3 (20) | 6 (20) | 18 (20) | 19 (20) | | | | | 0 (20) |
| 0 (20) | 1 (20) | 7 (20) | 12 (20) | | | | | 0 (20) |
| 5 (20) | 6 (20) | 12 (20) | 18 (20) | | | | | 0 (20) |
| 0 (20) | 4 (20) | 7 (20) | 12 (20) | | | | | 0 (20) |
| 5 (20) | 10 (20) | 12 (20) | 19 (20) | | | | | 0 (20) |
| 1 (20) | 7 (20) | 15 (20) | 19 (20) | | | | | 0 (20) |
| 7 (20) | 11 (20) | 14 (20) | 19 (20) | | | | | 0 (20) |
| 7 (20) | 11 (20) | 13 (20) | 16 (20) | | | | | 0 (20) |
| 1 (20) | 2 (20) | 7 (20) | 14 (20) | | | | | 0 (20) |
| 0 (20) | 0 (20) | 0 (20) | 2 (20) | | | | | 0 (20) |
| | | | | 12 (20) | 15 (20) | 17 (20) | 19 (20) | 0 (20) |
| | | | | 0 (20) | 3 (20) | 7 (20) | 11 (20) | 0 (20) |
| 0 (20) | 0 (20) | 1 (20) | 7 (20) | | | | | 0 (20) |
| 7 (20) | 7 (20) | 12 (20) | 20 (20) | | | | | 0 (20) |
| 0 (20) | 0 (20) | 2 (20) | 6 (20) | | | | | 0 (20) |
| | | | | 12 (20) | 15 (20) | 18 (20) | 20 (20) | 0 (20) |
| | | | | 0 (20) | 4 (20) | 6 (20) | 17 (20) | 0 (20) |
| 0 (20) | 0 (20) | 1 (20) | 3 (20) | | | | | 0 (20) |
| 1 (20) | 2 (20) | 3 (20) | 15 (20) | | | | | 0 (20) |
| 3 (20) | 8 (20) | 19 (20) | 20 (20) | | | | | 0 (20) |
| 11 (20) | 16 (20) | 20 (20) | 20 (20) | | | | | 0 (20) |
| 0 (20) | 0 (20) | 4 (20) | 12 (20) | | | | | 0 (20) |
| 3 (20) | 8 (20) | 14 (20) | 20 (20) | | | | | 0 (20) |
| 1 (20) | 7 (20) | 15 (20) | 20 (20) | | | | | 0 (20) |
| 0 (20) | 0 (20) | 2 (20) | 13 (20) | | | | | 0 (20) |
| 2 (20) | 4 (20) | 15 (20) | 20 (20) | | | | | 0 (20) |
| 11 (20) | 18 (20) | 20 (20) | 20 (20) | | | | | 0 (20) |
| 7 (20) | 11 (20) | 17 (20) | 20 (20) | | | | | 0 (20) |
| 5 (20) | 11 (20) | 15 (20) | 20 (20) | | | | | 0 (20) |
| 8 (20) | 10 (20) | 15 (20) | 20 (20) | | | | | 0 (20) |
| 1 (20) | 13 (20) | 18 (20) | 19 (20) | | | | | 0 (20) |
| 1 (20) | 7 (20) | 16 (20) | 20 (20) | | | | | 0 (20) |
| 2 (20) | 7 (20) | 18 (20) | 20 (20) | | | | | 0 (20) |
| 10 (20) | 16 (20) | 20 (20) | 20 (20) | | | | | 0 (20) |
| 2 (20) | 12 (20) | 17 (20) | 19 (20) | | | | | 0 (20) |



- *A. satharovi*
- *A. superpectus*
- *A. mesoleptus* typicus
- ▲ *A. claviger*
- ◌ *A. sublaevigatus* (not in collection)

TABLO : 1**ENSTİTÜ'DE 1962 SENESİNDE YAPILAN MUAYENELER**

| <u>Yumurta</u> | <u>Sürfe</u> | <u>Pupa</u> | <u>Kâhil</u> |
|----------------|--------------|-------------|--------------|
| 26.500 | 8.405 | 155 | 14.748 |

TABLO : 2**TÜRKİYE'DE 1962 SENESİNDE D. S. T. USULİLE
YAPILAN HASSASİYET TESTLERİ**

| <u>N e v i</u> | <u>Tetkikedilen lokalite</u> | <u>Test adedi</u> | <u>Teste tabi anofel adedi</u> |
|---|----------------------------------|-------------------|------------------------------------|
| Anopheles sacharovi | 45 | 111 | 11120 |
| A. superpictus | 7 | 13 | 1320 |
| A. maculipennis typicus | 23 | 43 | 4300 |
| A. maculipennis compes. mixte (A. sacharovi, A. m. typicus A. m. messeae) | 28 | 66 | 6478 |
| | <u>103</u> | <u>233</u> | <u>23218</u> |

VEKTÖRLERİN ENSEKTİSİTLERE HASSASİYETİ

Vektörlerin hassasiyeti kâhil halde WHO test kâğıdı ile ölçülmekte ve hususî yetiştirilmiş anatomoloji teknisyenlerle yapılmaktadır. 1 ve 2 numaralı tablolar yapılan testler ve muayeneler hakkında bilgi vermektedir. 3 numaralı tablo 1962 senesinde yapılan testlerden bazılarını göstermektedir. Eski senelerde yapılan testlerle mukayese edilirse DDT'ye karşı gösterdiği LC 50 ve LC 100 arasındaki değişiklikler gösteriyorki vektörlerin hassasiyeti zamanla azalmaktadır. Çünkü hassas *A. sacharovi*'de LC 50, 1960 da yapılan 8 testte 1 saat maruz bırakmakla 0,90-2,20 arasında bulunmuştur. 1961 de 14 testle ise 1,0-1,65 arasında değişmektedir. Bunlara mukabil 1962 de yapılan 28 test'in 7 sinde *A. sacharovi* toleran bulunmuş ve LC 50,2, 60 - 3,10 arasında değişmiş ve 21 testte de hassasiyet 0,50 - 1,40 arasında devam etmiştir.

A. superpiectus'te DDT'ye hassasiyet her üç senede de azalarak devam etmektedir. *A. m. typicus* da ise 1960 da 4 testte LC 50,0, 50 - 2,05 arasında değişmekte 1961 de 7 testte 0,50 - 1,08 arasında değişmekte. 1962 de ise 39 testten 37 sinde LC 50,0,68 - 1,60 arasında değişmekte ve iki testte vektör toleran bulunarak LC 50,1,75 - 3,40 arasında bulunmaktadır.

LC 100 ise *A. sacharovi* de 1960 ve 1961 de $<4,0$ olmasına rağmen 1962 de > 4 bulunmuştur. *A. superpiectus* de 1960 ve 1961 senelerinde 0,50 - $<4,0$ olmasına rağmen 1962 de $<2,0$ - $<4,0$ bulunmuştur. *A. m. typicus*'ta ise $<2,0$ - $> 4,0$ arasında değişirken 1962 de $<4,0$ - $> 4,0$ arasında değişmektedir.

Rezistans camiaya gelince Adana'da DLD tatbikatının müessir oluşuyla anofel bulunamamıştır. Maraş ve Kayseri bölgelerindeki *A. sacharovi*'nin DDT'ye rezistans olduğu sahalarda DDT tatbikatına devam edilmiş ve tatbikatı müteakip test yapılacak miktarda anofel bulunamamış fakat 3 ay sonra anofellerin tezahürü ile testler yapılmıştır. Bu testlere göre Maraş'da 1 lokalitede (Fanfas) 1960 da % 4 e 1 saat maruz bırakmakta % 45 mortalite alınırken 1962 de % 30 - 35 mortalite alınmıştır.

Diğer lokalitelerde aynı şekilde 1960 da % 25 mortalite alınırken 1962 de bazı lokalitelerde hiç mortalite alınmamıştır. 24 saat maruz bırakılmalarda fazla bir değişiklik olmamıştır. Kayseri de rezistans 1961 ve 1962 senelerinde aynı durumu muhafaza etmiştir. Muğla bölgesinde ise evvelce bulunan hassas ve toleran camia da 1962 de rezistans meydana gelmiştir.

MÜNAKAŞA

A. sacharovi'nin Adana'da DDT'ye olan rezistansı tesbit edildikten sonra DLD tatbikatına başlanmıştır. Deniz sahilinde hiç ensektisit ile temas etmemiş orijinal **A. sacharovi** camiası bulunmasına ve yapılan testle DDT ve DLD'ne hassasiyet göstermesine ve bunların lokalitelere uçmasına rağmen bir seleksiyon husule gelmemiş ve DLD'ne rezistans da teşekkül etmemiştir. Neticeye Adana çiftçisi- geniş çapta cyclodiene ensektisitlerin pamuk haşevelerine karşı kullanmasında bir tesir yapmamıştır. 5 sene müddetle DLD muaffakiyetle tatbik olunmuştur. 1963 de % 50 nisbetinde Adana, % 40 Mersin ve Hatay bölgelerine DLD tatbikatına devam olunacaktır. Diğer rezistans sahaları Maraş, Kayseri ve Muğladır. Maraş ve Kayseri sahaları Adana ile karar ve demir yolları, nehirlerle müstesaktır. Muğlanın diğer rezistans sahaları ile hiç ilgisi olmayıp Ege sahilindedir.

1959 da Maraş'da bulunan rezistans sahası 1959, 1960 ve 1961 senelerinde aynı sahasını muhafaza etmişse de 1962 senesinde cenuba doğru yayılmış ve Suriye hududuna kadar gelmiştir. Maraş da çiftçinin geniş çapta ensektisit kullanması seleksiyon baskısını artırarak rezistansın genişlemesine yol açmıştır. Kayseri'de 1952-1956 arasında pülverizasyon yapılmasına ve müteakip senelerde, yalnız 1958 senesinde pülverizasyon tatbikatına rağmen ensektisit baskısı olmadan 1961 senesinde rezistan **A. sacharovi**'lere rastlamanın izahı müşküldür. Muğla'da rezistans teşekkülü 2 sene müddetle zeytin ağaçlarına yapılan % 10 DDT tozlaması seleksiyon baskısıyla rezistans teşekkül etmiştir.

NETİCE

Sıtma vektörü olan anofellerin ensektisitlere karşı hassasiyeti zamanla azalmakta ve memleketimiz için birinci derecede sıtma vektörü **A. sacharovi**'nin rezistans sahası genişlemektedir. Buna mukabil **A. superpictus** ve tâli derecedeki vektörlerin hassasiyeti azalmakla beraber huy değişiklikleri meydana gelmekte ve dış konaklama artmaktadır.

Entomological activities in Malaria Eradication in
Turkey in 1962

C. GÖRBERK

K. BAYADAL

After discussion about the importance of physiological, and behavioural resistance and tolerance, the authors summarize the activities of entomological work in malaria eradication in Turkey in 1962 is as follows :

According to the result of the work the main malaria vectors are *A. sacharovi* and *A. superpictus*, while *A. claviger* and *A. m. typicus* are secondary vectors. *A. sacharovi* has never been eradicated in the country for 13 years insecticides (DDT and in Adana region Dieldrin) spraying. DDT resistant *A. sacharovi* have been discovered in 1958 in Adana region in 1959 in Maraş region, in 1961 in Kayseri region and in 1962 in Muğla zone. Dieldrin resistant *A. sacharovi* has never been appeared in Adana region during Dieldrin spraying in recent 5 years. Moreover farmers in this area have used about 50 tons cyciodiene insecticides for cotton insects.

In sprayed area *A. sacharovi* may be found in unsprayed shelters or in uninhabited seashores while *A. superpictus* are often seen outside of the sprayed localities in natural shelters in hilly and mountainous areas.

In the comparison the results obtained during 1960, 1961 and 1962 *A. sacharovi* showed LC50 against DDT after 1 hour exposure varying (0,90 - 2,20) - (1 - 1,65) - (0,50 - 3,10) respectively while LC100 was attained to less than 4,0 but in 1962 more than 4,0. On the otherhand in the tests performed with *A. m. typicus* the figures were (0,50 - 2,0,5) - (0,50 - 1, 08) - (0,68 - 3,40) while LC100 varying (2,0 - > 4,0) but in 1962 (<4,0 - > 4,0).

The susceptibility of *A. superpictus* to DDT was also decreasing and LC100 varying in 1960 - 1961 (0,50 - 4,0) but in 1962 (2,0 - 4,0).

The increase of the resistance level in *A. sacharovi* population was notified. At the same time *A. sacharovi* resistant area is getting larger than the previous years.

The authors concluded that the decrease of the susceptibility to insecticides in malaria vectors is quite clear and *A. sacharovi* resistant area is spreading over neighbouring zones. Moreover the other vectors show different changes in their biology such as exophily and exophagy.

Literatür

- A.W.A. Brown (1957) Insecticides Resistance in Arthropods - Geneva
Gillies M.T.et al (1962) A Practical guide for malaria entomologist in African region - WHO Publication
Gökberk C. (1959) Türk İj. ve Tec. Blo. Der. 18, 282
WHO (1957) Tech. Rep. Ser. No : 125 - Geneva
WHO (1959) Tech. Rep. Ser. No : 162 - Geneva
WHO (1960) Tech. Rep. Ser. No : 191 - Geneva

TÜBERKÜLOZ BAKTERİYOLOJİSİNDE ANTİBİYOTİK VE ANTİ- BAKTERİYELLERE KARŞI REZİSTANS TÂYİNİ TESTLERİNİN STANDARİZASYONU LÜZUMU

Dr. Aral GÜRSEL

Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha
Enstitüsü - Ankara

Tüberküloz antibakteriyellerinin keşfi ve rasyonel modern tedaviye girilmesiyle birlikte, mykobakterilerin bu ilâçlara karşı mukavemet problemi ortaya çıkmıştır. Çünkü bakteriyostatik olan antibiyotik ve antibakteriyeller muvacehesinde kalan bakteri popülasyonlarında yeni yeni varyantlar husule gelmeye başlamakta ve bu yeni varyantlar yüksek doz antibiyotik veya antibakteriyel mevcudiyetinde dahi kolaylıkla çoğalmaya devam etmektedirler. Bu yeni varyantlar :- REZİSTAN == MUKAVİM :- suçlar tâbir edilmektedir.

Modern ve rasyonel tüberküloz tedavisinde muvaffakiyet ; bakterilerin kullanılan antibiyotik ve antibakteriyellere karşı rezistans durum ve derecelerinin tâyini, ve bu rezistansın teessüsüne mâni olmakla, kendini göstermektedir. Çünkü rezistans teessüs ettikten sonra aynı ilâçla tedaviye devam, bir taraftan memleket parasının fuzuli yere sarf edilmesine yol açmış olacağı gibi, diğer taraftan da bundan medet uman hastalar herhangi bir fayda görmeyeceklerdir. Bu gibi hastalar rezistan basille enfeksiyon menbağları teşkil ettiklerinden etrafları için de birer tehlike olacaklardır.

Kabahat kimindir ? Hastanın mı yoksa bizzat tababetin mi ? Hasta bunda tamamen suçsuzdur. Kabahat gerekli tedbirleri almaksızın tedaviyi yapan hekimindir.

Ahınacak tedbirler neler olabilir? — Modern tüberküloz tedavisinde tedbir, LABORATUARLA TEŞRİKİ MEŞAİDEN İBARETTİR. Müdavinin hekim müşahede edecek, laboratuvar lüzumlu tesbitli-

ri yapacak ve tedaviye laboratuvarın bulguları çerçevesinde devam olunacaktır.

Memleketimizde birkaç yer istisna edilecek olursa, tüberküloz tedavileri henüz, tâbir caizse, gelişi güzel yapılmaktadır. Ancak şunu da şükranla kaydetmek icab eder ki Bakanlığımız tüberküloz problemini ele almış ve yer yer Merkez Tüberküloz Laboratuvarları da açmış bulunmakta olduğu gibi (Bursa, İzmir, Adana, Diyarbakır), açmaya da devam etmektedir (Kastamonu, Samsun, Trabzon) - Burada Ankara ve İstanbulda mevcut laboratuvarlardan bahsetmiyorum çünkü : — Mevcut bu laboratuvarlarımızda dahi yapılan çalışmaların neticeleri birbirini tutmamaktadır. Sebabi, bu laboratuvarların ayrı ayrı metod ve teknikler kullanmalarından, bir standart metodun bulunmayışından ve bazı yerlerde de tedavi edici hekimlerin laboratuvarına işlerine müdahale etmelerinden ileri gelmektedir.

Burada muhtelif laboratuvarlarda muhtelif olan metod ve tekniklerden bahsetmiyeceğiz ve lüzumlu dahi olsa tenkitlerde bulunmayacağız, çünkü herkes bulabildiği ve kendi şartlarına uygun tekniği kullanmakta haklıdır.

Mevzuumuzu şu altı noktadan inceleyelim : -

- 1 — Rezistans testleri için hangi vasat kullanılmalıdır?
- 2 — Kullanılacak antibakteriyel konsantrasyonları ne olmalıdır?
- 3 — Neticeler ne zaman ve hangi kriterlere göre okunmalıdır?
- 4 — Ekinler direkt mi, yoksa indirekt mi yapılmalıdır?
- 5 — Verilecek cevaplarda neler kaydedilmelidir?
- 6 — Tavsiye edilmesi lâzım gelen usul ne olmalıdır?

1 — Rezistans testleri için hangi vasat kullanılmalıdır?

Spesifik antibiyotik ve antibakteriyellere karşı Mykobakterium Tüberkülozis'in hassasiyeti denendiği zaman, bunun bakteriostatik kudretinde oldukça varyasyonlar müşahede edilebilir. Bu varyasyonlar : -

- a) — Kullanılan vasatın cinsine (katı veya sulu)
- b) — Vasatın sentetik veya yarı sentetik oluşuna,
- c) — İnokulum ehemmiyetine,
- d) — İnkübasyon müddetine göre,

sebeplerden ileri gelebilir.

Coletses (5) vasatın katı veya sulu oluşunun streptomycino rezistans için haizi ehemmiyet olmadığını bildirmektedir. Kamezaki (19) ise vasattaki PO₄ ionlarının DHSM nin aktivitesini azalttığını, buna mukabil ısıtma ve jeloz adsorbsyonunun rolünün çok az olduğunu, dolayısı ile kanlı vasatta fosfatların bulunmaması ve jelozdaki adsorbsyonun az oluşu DHSM titrajları için kanlı vasatların en iyisi olduğunu bildirmektedir. Gene Kamezaki (20) Tarshis vasatında şu tadilatı tavsiye etmektedir : — Kan konsantrasyonunun % 15 e (bundan fazlası jermiasyonu durdurmaktadır), jeloz kesafetinin de % 1.5 yerine % 2 ye çıkarılmasını ve pH 6.8 e ayarlayarak içerisine % 1 gliserin ve % 0.5 gliitamik asit ilâvesinin önemiyi çoğalttığını bildirmektedir.

Melnote, Senault, Sadoul ve Hutten (28) Youmans vasatını, Collins (6) Löwenstein - Jensen vasatını teklif ve tavsiye etmekte ve aynı zamanda disk usulünün ancak takribi neticeler verdiğini bildirmektedir.

Audrin (1) Löwenstein - Jensen vasatını, Tsukamura (43, 44, 45) Ogawa vasatını, Sula ise (41) kendi Sula vasatını tavsiye etmektedirler.

Cycloserine rezistans için Hudgins, Patnode ve Cummings (18) Dubos - Schafer vasatını, Ogawa, Sawai ve Shimado (33) bütün rezistans testleri için Kirschner vasatını tavsiye etmekte, ancak bundaki serum yerine % 10 total kan ilâvesini tavsiye etmektedirler.

Yukarılarda kısaca arz edilen dünya literatürlerinden de anlaşılacağı üzere standart bir metodun yalnız bizim memleketimizde değil, dünyanın hiç bir yerinde henüz olmadığı anlaşılmaktadır.

Hıfzıssıhha Enstitüsü olarak rezistans testlerimiz için birçok vasat ve usuller denedik ve memleket şartlarına en uygun olarak Löwenstein - Jensen vasatını bulduk ve hâlen de bunu kullanmaktayız (8,9). Ancak bu vasatın ihzarı sırasında bilhassa Streptomycin için husule gelebilecek pert miktarının tâyini bizce katiyetle mümkün olmadığından Streptomycin rezistanslarımızı, Youmans vasatında kendi memleket şartlarımıza göre yapmış olduğumuz bazı tadil ve ilâvelerle kullanmaktayız. Bu vasat ve usulle şimdiye kadar on binlerce süşun Sm rezistansları yapılmış ve herhangi bir aksaklığın husule gelmediğini müşahade etmiş bulunuyoruz (8,9).

Bu vasatın hazırlanması için lüzumlu cihaz ve steril plasmanın her yerde kolaylıkla bulunamayacağı düşüncesiyle, hastane ve ufak laboratuvarlarda Sm rezistans tâyinlerini de Löwenstein - Jensen vasatında yapılması tavsiye olunabilir.

2 — Kullanılan antibiyotik ve antibakteriyel konsantrasyonları ne olmalıdır?

İşin en mühim tarafı rezistans tâyinlerinde kullanılması lâzım gelen antibiyotik ve antibakteriyel kasafetidir. Biliyoruz ki bir şahsa günde 1 gram streptomycin zerk edildiğinde bunun kan konsantrasyonu ancak 10 gamma cc yi bulmakta ve 2 saat sonra bu seviye yavaş yavaş düşmeye başlamaktadır. İtraf 48 saat zarfında tamamlanmaktadır.

100 miligram İzoniazid verildiğinde ise, 2 saat sonra alınan kan serumlarından % 29 da cc sinde en yüksek seviye 0,4 gamma cc veya bunun altında bulunmaktadır. Ancak P.A.S. ile birlikte verildiğinde İ.N.H. seviyesi (% 40 nispetinde artmaktadır (23).

P.A.S. in kan seviyesine gelince, çok küçük miktarlardan başlayarak, serumun cc sinde 320 gammaya kadar değişmekte ve bu varyasyonlar verilmiş tarzına, ilâç absorpsiyonunun doz ve ritmine ve nihayet şahsî birçok faktörlere bağlı bulunmaktadır ve bunlar da tüberküloz suşlarının P.A.S. rezistans tâyinlerinde çok mühim bir rol oynamaktadır.

P.A.S. la klinik mânası olan mukavemet eşğini kurmak streptomycinden çok daha zordur. Çünkü yukarılarda da arz olunduğu veçhile kandaki konsantrasyon seviyesi çok değişmektedir. (0,2 - 320 mikrogram). Gene P.A.S. için şunu da kabul etmek mecburiyetindeyiz ki titraj metodu ne olursa olsun yapılan kıymetlendirmeler biraz ampirik ve sun'î olmaktadır. Aberans katı vasatlara nisbetle sulu vasatlarda çok daha fazla olduğundan P.A.S. rezistans testleri için Löwenstein - Jensen vasatı en iyi gelmekte ve tavsiye olunmaktadır.

Dünya literatürlerine göre (1, 2, 3, 6, 7, 8, 9, 11, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43) rezistans testlerinde kandaki ilâç konsantrasyonları nazarı dikkate alınarak aşağıdaki konsantrasyonlar kullanılmaktadır :

| | | | | |
|-------------------|-------|------|-----------------|-------|
| Sm için | 1. | 5, | 10, 25, 50, 100 | gamma |
| P.A.S. için | 1, | — | 10, — 50, 100 | gamma |
| İNH için | 0.05— | 0.1— | 0.5— 1, 5, 10 | 100 * |

Almanya'da Borstel Tüberküloz Araştırma Enstitüsündeki çalışmalarımız sırasında : —

| | | | | |
|---------------------|--------|-------|------------|--------------|
| Sm için | 1. | 10, | 50, | 100 gamma/cc |
| P. A. S. için | 1. | 10, | 50, | 100 gamma/cc |
| Conteben için | | 10, | 50, | 100 gamma/cc |
| İNH için | 0.01 - | 0.1 - | 1, 10, 50, | 100 gamma/cc |

kuşlandıkları bizzat görülerek orada bu metod takip edilmişti.

Fransada Lille Pasteur Enstitüsü Tüberküloz araştırma laboratuvarlarında ise : —

| | | | |
|---------------------|-------|------|------------------|
| Sm için | 1, | 10, | 50 gamma/cc |
| P. A. S. için | 2, | 10, | 20, 100 gamma/cc |
| İNH için | 0.05— | 0.5— | 1, 10 gamma/cc |

konsantrasyonları kullanılmaktadır.

Danimarkadaki Statenserum Institut'un Tüberküloz araştırma laboratuvarlarında da

| | | | | | |
|---------------------|------|----|-----|-----|---------------|
| Sm için | 4, | 8, | 16, | 32, | 1024 gamma/cc |
| P. A. S. için | 2, | 4, | 8, | 16, | 64 gamma/cc |
| İNH | 0.2— | 1, | 5, | 10, | 50 gamma/cc |

konsantrasyonları kullanılmaktadır.

Yukarıdaki mukayeselerden de görüleceği üzere birer referans laboratuvarı olan yukarıki Enstitü ve laboratuvarlarda kullanılan konsantrasyonlar hemen hemen bir birinin aynı veya çok yakındırlar.

Memleketimizde bunlardan hangisini kullanmalıyız?

Tüberküloz laboratuvarlarımızın en eskisi olan Ankara Refik Saydam Merkez Hıfzassıhha Enstitüsü Tüberküloz Araştırma labo-

ratuarlarında on binlerce suş rezistans t ayin ve titrasyonu neticesine göre : -

Sm için 1, 5, 10, 20 gamma cc

P.A.S. için 1, — 10, 50, 100 gamma cc

 NH için 0,1— 0,5 —1, 5, 10, 25, 50 gamma/cc

Konsantrasyonların en uygun olduğu neticesine varılmıştır. Kullanmakta olduğumuz bu antibiyotik ve antibakteriyel konsantrasyonları, yalnız Danimarka Tüberküloz Araştırma Enstitüsü konsantrasyonlarından ayrı gibi görülüyorsa da, daha ciddi ve yakın bir mukayese yapıldığında bizim 5 gammamızın yerine Danimarka 4 gamayı, bizim 10 gammamızın yerine Danimarka 8 gamayı, bizim 20 gammamızın yerinede Danimarka 16 gamayı kullanmakta olduğu gibi fazladan bir 32 ve birde 1024 gamadaki konsantrasyonları almaktadır. Bu ayrılık yalnız streptomycino rezistans testleri içindir. Bir limit tâyini için, bu konsantrasyonlar belki de daha isabetli olabilir,  unki hernekadar kanda 10 gamalık bir konsantrasyon temin edilebiliyorsa da bu seviye muayyen bir müddetten sonra düşmeye başlamakta ve belki de 8 gama civarında en uzun müddet kalmaktadır. Bu h dd n katiiyetle tâyini yapılamıyacağına göre 8 il  10 gama arası büyük bir fark sayılamaz.

Bu konsantrasyonlar memleketimizde ancak işe yeni başlamış bulunan Hıfzıssıhha Okulu Laboratuvarında kullanılmaktadır. Neticeleri henüz neşredilmemiş bulunduğundan herhangi bir mukayese yapmamıza şimdilik maalesef imkân yoktur.

P. A. S. rezistans testlerine gelince : — Danimarka laboratuvarlarındaki konsantrasyonlar çok düşük olarak görülmektedir.  unki daha yukarılarda da arz etmiş olduğumuz ve ile bu antibakteriyelle klinik bir eşik kurmak çok zor olduğundan ve kan konsantrasyon seviyesinin 0,2 il  320 mikrogram arası oynamakta bulunduğundan.

Rezistans testlerinde 2, 4, 8, 16 ve 64 gamanın alınması çok düşük bir seviyedir. Burada diğer laboratuvarlarda kullanılan 1, 10, 50, 100 gamanın alınması çok daha uygun düşeceği kanaatindeyiz.

BUNDAN DOLAYI MEMLEKETİMİZ LABORATUAR VE HASTANELER İÇİN : —

STREPTOMYCİNO — REZİSTANS TESTLERİNDE

5, 10, 20 gamalık konsantrasyonları, veyahutta katı yumurtalı vasat kullanıldığı takdirde pertler nazarı dikkate alınarak bunun iki mislinin kullanılması ve ona göre hesaplanması,

IZONİYAZİDO — REZİSTANS TESTLERİNDE de saf isoni-cotinic asit hidrazidi kullanmak şartıyla vasatın beher cc sinde

0,1 1 10 25 50 gama

P. A. S. REZİSTANS TESTLERİNDE de gene saf p. aminosalicilik asit kullanmak şartıyla, vasatın beher cc sinde

1 10 100 gama

konsantrasyonlarının kullanılmasını tavsiye ediyoruz.

Ancak burada şunu da tebarüz ettirmek yerinde olur ki, bu teklif olunan konsantrasyonlarla çalışıldığı zaman, beher suş için en aşağı 20 tüp bulundurmak icab eder.

Şöyle ki laboratuvarın vaziyetine göre haftada 22 veya 44 suş titre edilebildiğine göre ki H-Rv kontrolları ile birlikte her hafta 23 x 20 veya 45 x 20 adet, yâni 450 veya 900 tübe ihtiyaç vardır.

Ekilerek inkübasyona konan tüpler en aşağı 15 gün bekliyeceğinden etüvümüzde daima 900 veya 1800 rezistans tüpü bulunacaktır. Ayrıca bunların reküperasyonu da bir hafta alacağından, bir defa ekilen tüplerden en aşağı 3 hafta müddetle istifade edilemeyecektir. Düz kültürler için de bunun iki veya 3 misli tüp icab edeceğine göre bir tüberküloz lâboratuvarında en aşağı 5000 veya 10.000 tüp bulundurulması lâzımdır.

İş bu kadarla da bitmemektedir. İlim her gün ilerlemekte ve bununla birlikte tüberküloz tedavisine yeni yeni ilâçlar dahil edilmektedir. Bunlara karşı rezistans tayini yapılması zaruri olmakla beraber, mahdut kimselerde ve istek üzerine yapılacağından kat'i bir rakam verilemez.

CYCLOSERİNE REZİSTANS TESTİ :

Cycloserine rezistans için muhtelif vasatlar teklif ve tavsiye edilmiş ise de (7, 11, 33), Löwenstein - Jensen vasatı bu maksatla da gayet tatminkâr neticeler vermekte olduğundan yapılacak rezistans testleri için vasata :

20, 40, 80, mikrogram 'cc cycloserine inkorpore edilmesi ve bu konsantrasyonlar üzerinden titre edilmesi lâzımdır.

KANAMYCİN REZİSTANS TESTİ :

Bu test için Ogawa, Sawai ve Shimado (33) Kirschner vasatını tavsiye etmekte fakat serum yerine % 10 total kan ilâvesile cc sinde 1, 2, 4, 8, 10 mikrogram Kanamycin konsantrasyonlarının kullanılmasını da tavsiye etmektedirler.

Viallier ve Cayré (49) ye göre 0,5 mikrogram Kanamycin bütün suşlar için, atypikler dahil, bakteriyostatiktir.

Audrin (1) Ogawa tarafından bildirilen konsantrasyonların kullanılmasını tavsiye etmekle beraber, 3 ay tedaviden sonra bazı suşların 50 mikrogram Kanamycine karşı da rezistan hale geldiklerini tesbit etmiş bulunmaktadır.

Tsukamura (43, 44) ise rezistans testleri için 50 ve 100 gama konsantrasyonlara kadar yapılmasını tavsiye etmekte ve 1961 yılında yapmış olduğu bir neşriyata göre; **Kanamycine karşı** husule gelen rezistans Streptomycino - rezistansı 2 - 3 misli arttırdığını, Streptomycino - rezistans ise Kanamycin rezistansa tesir etmediğini yani hiç bir değişiklik husule getirmediğini bildirmektedir. Aynı zamanda Viomycin rezistansın Kanamycin rezistansı 2 misli artırmasına mukabil, Kanamycin rezistansın Viomycin rezistans üzerine tesir etmediği de bildirilmektedir.

Şahsen Kanamycin ile çalışmamış bulunduğumuzdan yukarılarda arz edilen literatür bilgilerine göre Kanamycin rezistans testleri için : — 1, 2, 4, 8, 10, 50 mikrogram 'cc konsantrasyonlarının kullanılması tavsiye olunabilir.

3 — REZİSTANS EKİMLERİ DİREKT Mİ, YOKSA İNDİREKT Mİ YAPILMALIDIR?

V ci Türk Tüberküloz kongresi münakaşaları sırasında «REZİSTANS TESTLERİ İÇİN DİREKT VE İNDİREKT USULLERDEN HANGİSİ KULLANILMALI VE BUNUN TERCİH SEBEBLERİ» gibi bir soru ortaya atılmıştır. Uzun senelerin vermiş olduğu tecrübelerle göre orada vermiş olduğum cevabı, burada da tekrarlamayı lüzumlu addediyorum.

Şüphesiz klinikte, mümkün olduğu kadar çabuk cevap vermek bir gaye olmalıdır. Ama şunu da hatırdan çıkarmamalı ki «BİR CEVAP ÇABUK OLDUĞU KADAR SIHHATLİ DE OLMALIDIR» — İşte burada kullanılan usullerin avantaj ve dezavantaj meselesi ortaya çıkmaktadır. Çünkü : —

A — DİREKT USULLE rezistans tayinleri klinikçileri ancak muvakkaten memnun edecektir. Direkt usul gayet iptidai ve ilmi kaidelere uymayan aldatıcı bir usuldür. Bu usulde kontrol olarak ilâcsiz bir tüpten başka birşey kullanılmayacağından kıymetlendirmeler çok defalar elim hatalarla yapılacaktır. Direkt usulde zer edilen matriyel ve dolayısıyla hasil miktarı bilinmemektedir. Matriyelin bir tanesinde basil çok bir tanesinde az olabilir. Homojeneizasyon sırasında mevcut zannedilen basillerin bir kısmı tahribe uğrayabilir. Demek oluyor ki **STANDART** bir ekim yapılanacaktır. Standart bir ekim yapılanacağına göre, esas kontrolü teşkil etmesi lâzım gelen standart süşümüzü de kullanılmayacağız. Standart süş kullanılmadığından standart bir kıymetlendirme de yapılamayacaktır.

B — İNDİREKT USULDE ise mevcut saf kültürden hareket ederek, süspansiyonlar standarda uygun olarak ayarlanarak hazırlanır. Ekilen miktar her zaman için malûmdur. Hazırladığımız süspansiyon kontrol süspansiyonuna uygun olacağından alacağımız netice de ona uygun olacaktır. Unutmamalı ki biyolojide kontrolsüz test olmaz. Evet, netice 20 gün veya bir ay kadar gecikecektir, fakat kronik bir hastalık olan tüberkülozda bu kadar gecikmelerin bir mâna ifade etmeyeceği de malûmdur.

Direkt usulde kontaminasyon ve kirlenmeler fazlaca olmaktadır. Bu kirlenmeler bilhassa ilâcsiz olan kontrol tüpünde husule gelmektedir. Bu gibi bir vaziyet karşısında tabiatile hiçbir karar verile-

miyecektir veyahutta değeri olmayan bir kıymetlendirme yapılacaktır.

Umumi bir fikir elde etme bakımından direkt usulün kullanılmasında bir mahzur yoktur. Ancak bu usulle yapılan iptidai kıymetlendirmelerden sonra saf kültürle ve standarta uygun bir jerm ekimi ile bu tecrübenin kantitatif olarak kıymetlendirilmesi ilim ve lâboratuar icabıdır. İndirekt usulde saf kültürle çalışıldığında kontaminasyonların önüne geçilmiş olacağı gibi kıymetlendirmeler de daima uygun ve sıhhatli olmaktadır.

NETİCE OLARAK REZİSTANS TESTLERİ DAİMA İNDİREKT USUL VE STANDART MUVACEHESİNDE YAPILMALIDIR.

4 — NETİCELER NE ZAMAN VE HANGİ KRİTERLERE GÖRE OKUNARAK KIYMETLENDİRİLMELİDİR?

Gerek dünya literatürlerine ve gerekse yapmış olduğumuz on binlerce rezistans titraj sonuçlarına göre en iyi okuma ve kıymetlendirme zamanı ekim tarihinden 15 gün sonra yapılmaktadır. Kıymetlendirmeler, mevzubahis ilâçlarla kan serumunda elde edilebilen konsantrasyon seviyelerine göre yapılmaktadır. Kan serumunda husule gelebilen konsantrasyon seviyesinin altındaki kesafetlerde üreyenler = HASSAS =, seviye miktarı kadar kesafetlerde üreyenler = LİMİT = ve bunun üstünde üreyebilenler de = REZİSTAN = olarak kabul edilmektedir.

Şöyle ki streptomycin için limit olarak 10 mikrogramı, isoniyazid için 0,5 mikrogramı ve P.A.S. için de hakeza 10 mikrogram olup, Cycloserine de 20 mikrogram, Kanamycin de ise 1 mikrogram olarak kabul edilmesi icap etmektedir.

O halde rezistans titrajlarını neden yalnız HASSAS — LİMİT REZİSTAN olan 3 tüple yapmıyoruz?

Küçük lâboratuar ve hastanelerde belki yapılabilir, fakat şunu da unutmamak icab eder ki, geniş bir gama üzerinden rezistans testi yapmakla müdavim hekim için birçok cevaplar birden verilmiş olmaktadır. Misal olarak İsoniyazidi alalım: — Yalnız 0,1 - 0,5 — ve 1 gama ihtiva eden tüplerle basillerin mukavemeti hakkında bir fikir elde edilebilir fakat o basillerin katalazik aktiviteleri ve patojenite-

leri hakkında bir fikir verilmemiş olur. Müdavim hekim ise, bunlar hakkında da bir fikir edinmek ister.

Biliyoruz ki (10) 5 gama cc İsoniazide mukavim suşların % 10 nunun, 10 gama cc ye mukavim olanların % 70 - 75 nin ve 25 gama cc ye mukavim olanların da % 100 ü katalazik aktivitelerini kaybetmektedir.

Katalazik aktivitelerini kaybeden suşlar virulans ve patojenite-
lerinin de bir kısmını kaybetmekte veya kısmı dahi olsa bir atenuas-
yona uğramaktadırlar. Geniş bir gama üzerinden rezistans yaptığı-
nızda bunlara da cevap vermiş olacağınız gibi.

Son senelerde sık bahsedilen ve günün modası haline gelen Ati-
pikler hakkında P.A.S. rezistans testi ile birlikte bir fikir edinmiş
olacağız. Çünkü, atipik mykobakteriler daima P.A.S. ve İ.N.H. ya
karşı rezistan durumdadırlar. Böyle bir vaziyet karşısında lâboratu-
ar bunun bir ikili rezistans mı yoksa bir atipik ile karşı karşıya bu-
lunduğunu mu tetkik etmek mecburiyetini kendinde hissedecek ve
gerekli sito şimik reaksiyonları (16) da yapacaktır.

5 — VERİLECEK CEVABI RAPORLARDA NETİCELER NASIL KIYMETLENDİRİLMELİDİR?

Neticeler bir taraftan suşın kendi kontrol tüpü olan ilaçsız tüp-
le, ki bu (+ + + +) olarak kabul edilmekte ve diğer taraftan da
Standart suş'a (H- RV) göre kıymetlendirilmektedir.

İşaretleme : — (+ + + +) = tam üreme, kontrolle aynı va-
ziyette, (+ + +) = kontrole nisbetle % 75 üreme, (+ +) kontrole
nisbetle % 50 üreme, (+) = kontrole nisbetle % 25 üreme ve (0) ile
hiç üreme görülmeyen tüpler işaretlenir.

Raporlarda bütün gamanın yazılmasına asla lüzum yoktur. Ra-
pora ancak üreyen en son tüp kaydedilmelidir. Kontrollardan başka
tüplerde üreme görülmediği takdirde ise en düşük konsantrasyonlu
tüp alınarak «O» ile kıymetlendirilmelidir.

Lâboratuar hiç bir suretle = HASSAS = LİMİT = REZİS-
TAN = demek hakkını haiz değildir. Lâboratuar bulgularını bildir-
mekle mükellef olup, esas kıymetlendirme klinik tarafından yapılma-
lı ve tedavi şeması ona göre tanzim edilmelidir.

HÜLÂSA

Memleketimiz tüberküloz lâboratuarlarında yapılan çalışma neticelerinin birbirini tutmaması ve dünya literatür ve bulgularına uymaması, bu lâboratuarlarda ayrı ayrı metod ve teknikler kullanılmamasından, bir standart metodun bulunmayışından ve bazı yerlerde de tedavi edici hekimlerin lâboratuarın işlerine müdahale etmesinden ileri geldiği malûmdur.

Mevcut ve bundan böyle açılacak lâboratuarlarda, tüberküloz tedavisinin bel kemiğini teşkil eden rezistans testlerinin, tekst içerisinde izah edilmiş bulunan mucip sebeplerden dolayı, aşağıda arz edilen konsantrasyon ve teknikle yapılması ve kıymetlendirmelerinde tekst içerisinde yapılmış bulunan izahlara göre yapılması şayanı tavsiyedir.

Kullanılacak vasat Löwenstein - Jensendir.

Kullanılması uygun olan ilaç konsantrasyonları : —

| | | | | | | | |
|-------|------|-----|---|----|---|------|--------------|
| Sm | için | 5 | — | 10 | — | 20 | cc |
| INH | » | 0,1 | — | 1 | — | 10 | — 25 — 50/cc |
| PAS | » | 1 | — | 10 | — | 100 | /cc |
| CYCLO | » | 20 | — | 40 | — | 80 | /cc |
| KM | » | 1 | — | — | — | 5 10 | — — 50 cc |

dir.

SUR LE BESOIN DE STANDARDISER LES METHODES BACTERIOLOGIQUES DE TITRAGE DE LA RESISTANCE DES MYCOBACTERIES AUX ANTIBIOTIQUES ET ANTIBACTERIELS

Dr. Arat GÜRSEL (*)

Après avoir passé en revue la non concordance des résultats obtenus dans divers laboratoires du pays, nous avons constaté que cette non concordance dépend d'un part des méthodes qui diffèrent dans chaque laboratoire et d'autre part de l'intervention des médecins traitant la maladie aux travaux du laboratoire.

Pour pouvoir obtenir des résultats concordants nous jugeons utile de conseiller comme milieu de culture le milieu de Löwenstein - Jensen et comme concentrations des antibiotiques et antibactériels les suivantes : —

| | | | | | | |
|---------------------------------------|----|------|-----|-----|----|--------|
| Pour la streptomycino - résistance le | 0, | 5, | 10, | 20 | γ | cc |
| » » INH résistance | 0, | 0,1, | 1, | 10, | 25 | γ . cc |
| » » P.A.S. » | 0, | 1, | 10, | 100 | γ | cc |
| » » Cycloserine | 0, | 20, | 40, | 80 | γ | cc |
| » » Kanamycine | 0, | 1, | 5, | 50 | γ | cc |

D'après nos expériences la lecture des résultats doit être faite après 15 jours d'incubation à 37° et en comparant les tubes encimés avec ses propres tubes sans antibactériels et les tubes encimés par la souche standard H₂ R_v.

(*) Institut Central D'Hygiène «Refik Saydan» - Ankara

B i b l i o g r a f i

- 1 — AUDRIN (J.) : — Etude de l'activité antituberculeuse de la Kanamycine sur 142 souches de bacilles tuberculeux. Ann. Inst. Past. 1960-98-615-617
- 2 — BELL (W.J), BROWN (P.P) : — Bacterial resistance to streptomycin, P.A.S. and I.N.H. in untreated patients with symptomatic pulmonary tuberculosis in Afkanta, Tubercle (Lond) 1960-41-247-252
- 3 — BERNARD (E), KREIS (B), VOIVODITCH (L), PRETET (S) : — Les fluctuations de la resistance des souches des bacilles tuberculeux au cours des traitements de la tuberculose pulmonaire, Rev. de la Tub. 1959-23-1125,1136
- 4 — BEUVKES ET VOS : — Resistance des bacilles tuberculeux à la streptomycine. Le Poumon 1951-1-1
- 5 — Coletsoz (P.J) : — Ann. Inst. Past, 1952-83-491
- 6 — COLLINS (C.H) : — A disc screening technique for Isoniazid resistant strains of tubercle bacilli, Tubercle (Lond) 1956-37-23,25
- 7 — EPSTEIN (I), NOUR (K.S.C), BOYD (L.J) : — The treatment of human tuberculosis with Cycloserine : — A years progress. (Antibiotic Ann. 1955-1956 - pg. 141,147 den referat) Bull. Inst. Past, 1957-55-1010
- 8 — GÜRSEL (ARAL) : — Enstitümüzde tecrid olunan tüberküloz suşlarında streptomycino - rezistans araştırmaları. Türk İj. Tecr. Biyol. Derg. 1955 - 15 - 47, 54.
- 9 — GÜRSEL (ARAL) : — Tüberküloz suşlarının İ.N.H. ya alışmaları, Türk İj. Tecr. Biyol. Derg. 1953-13-48,54
- 10 — GÜRSEL (ARAL) : — Mykobakterium Tüberkülosis suşlarının İsoniazido rezistans, katalaz ve virulans arasındaki münasabıtları üzerinde bir araştırma. Türk. İj. Tecr. Biyol. Derg. 1958-18-305,322
- 11 — GÜRSEL (ARAL) : — Türkiye'de izole edilen ve atipik AAR tüberküloz mykobakterisi adını alan suşların bakteriyolojik, sitolojik ve biyokimik karakterleri ile laboratuvar tecrübe hayvanlarında patojeniteli. Türk. İj. Tecr. Biyol. Derg. 1960-20-367/385
- 12 — GÜRSEL (ARAL), ÜNER (RAGIP), ÖZEK (CENGİZ) : — 1951 - 1958 yılları arasında Ankara Veremle Savaş Derneği Hastanesinde görülen rezistans tahavülleri hakkında. Türk. İj. Tecr. Biyol. Derg. 1959 - 19 - 86/101
- 13 — GÜRSEL (ARAL) : — Mykobakterilerde katalaz aktivitesi, Tüberküloz ve Toraks Mecm. 1959-7-105/111
- 14 — GÜRSEL (ARAL) : — Ankara Veremle Savaş Derneği çalışmalarına göre 10 yıllık tüberküloz tedavisinden sonra antibiyotik ve antibakteriyellere karşı rezistans durumu ve bunun sebepleri, Tüberküloz ve Toraks Mecm. 1961-9-289/303
- 15 — GÜRSEL (ARAL) : — Ankara Veremle Savaş Derneği Merkez Bakteriyoloji laboratuvarının ilk altı aylık faaliyeti, Tüberküloz ve Toraks Mecm. 1961-9-445/459

- 16 — GÜRSEL (ARAL) : — Türkiye'de tarafımızdan izole edilen mykobakterilerin bio - ve sitosimik olarak klasifikasyonu üzerinde bir etüd. Tüberküloz ve Toraks Mecm. 1962-10-117, 137
- 17 — Hinshaw and Feldmann : — Proc. Staff. Meet Mayo Clin. 1944-19-953
- 18 — HUDGINS (P.C.), PATNODE (R.A.), CUMMINGS (M.M.) : — The effect of Cycloserine on growing and resting tubercle bacilli. Am. Rev. Tbc. 1955-72-685, 686
- 19 — KAMEZAKİ (H) : — On the improvement of blood media for cultivation of tubercle bacilli and blood media for the determination of the susceptibility of tubercle bacilli to three chemo-therapeutic agents : — I-On the improvement of blood media for cultivation of tubercle bacilli. **Kekkaku** 1969-35-136 137 **den referat**
Bull. Inst. Past. 1961-59-1208
- 20 — KAMEZAKİ (H) : — On the improvement of blood media for cultivation of tubercle bacilli and blood media for the determination of the susceptibility of tubercle bacilli to three chemo-therapeutic agents. II- Blood media for determining the susceptibility of tubercle bacilli to DHSM, PAS, and INH. Especially factors affecting the sensitivity in vitro of tubercle bacilli to DHSM. **Kekkaku** 1960-35-215, 216 **dan referat**
Bull. Inst. Past. 1961-59-1208
- 21 — KARASU (Nusret), GÜRSEL (Aral) : — İzoniyaşit tedavisine tabi tutulmuş insanlardan tecriid edilen verem basillerinin patojenitesi. II e Türk Tüb. Kongr. 14-17 Şubat 1955 tehliği kitabından
- 22 — KARASU (Nusret), ÖGER (Orhan), GÜRSEL (Aral), GÜRSES (Hülmü) : — İzoniyaşit rezistan tüberküloz basillerinin epidemiyolojisi. Tüberküloz ve Toraks Mecm. 1959-7-55/60
- 23 — KRASNOWSKA (M), MAZUR (G), TORBUS (W) : — The microbiologic method of determination of the isonicotinic acid (INH) in blood. Value of this test in the patients with tuberculosis of the lungs. **Polonya referatı**
Bull. Inst. Past. 1952-60-1535
- 24 — KREBS (A), KÄPLER (P) : — Intoleranz INH resistenter Tb. Stämme gegenüber Glycerin. Klin. Wochenschr. 1956-34-873
- 25 — KREIS (B) : — Les taux de resistance cliniquement significatifs aux indications antibacillaires. Sem. Hop. Paris 1960-8-1659/1666
- 26 — LORIAN (V) : — Tubercle bacillus antibiogram with respect to technique. Acta Tub. Scand. 1960-39-222, 230
- 27 — LEVALDİTİ (C), Henry . ERENO (J) : — La resistance du Mycobacterium tuberculosis à l'égard de l'isonicotinhydrazide. Ann. Inst. Past. 1952-83-800
- 28 — MELNOTE (P), SENAULT (P), SADOUL (P), HUTTIN (R) : — Surveillance bactériologique des tuberculoses pulmonaires traités par l'isoniazide seul et associés. Rev. Med. Nancy 1956-81-59/64
- 29 — MATTEI (C), LAVAL (P), DUNNAN (J), CHARRELL : — Resistance du BK. aux antibiotiques et resultats thérapeutiques dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Rev. de la Tub. 1959-23-933/948

- 30 — MEYER (André), GALLAND (R) : — Notions préliminaires sur la streptomycino - résistance. Rev. de la Tub. 1949-13-116
- 31 — MITROFANOW (U.S.), RAZUMOVA (I.L) : — Morphological analysis of the effect of cycloserine on experimental tuberculosis in white mice. Antibiotiki 1930-5-79 73 den referat
Bull. Inst. Paast. 1961-59-1263
- 32 — NOUFLARD (H), DESLANDES (M) : — Action bactéricide de l'isoniazid (l'hydrazide de l'acide isonicotinique) sur le bacille de Koch. Ann. Inst. Past. 1952-83-769
- 33 — OGAWA (T), SAWAI (T), SHIMADO (H) : — A study on the examination of resistant tubercle bacilli to Kanamycin.
4 — Experiment with the modified Kirschner agar media and Kirschner media containing whole blood in place of serum.
Kekkaku 1959-34-805, 806 den referat
Bull. Inst. Past. 1961-59-1269
- 34 — PATNODE (R.A), HUDGINS (P.G.), CUMMINGS (M.M) : — Führeter observation on the effect of Cycloserine on tuberculosis in guinea-pigs. Am. Rev. Tub. 1955-72-856-858
- 35 — RIST (N), KROFTON (J) : — La résistance du bacille tuberculeux aux médicaments dans les hopitaux et les Sanatoriums.
Bull. Un. Intern. Tub. 1960-30-2-47
- 36 — RIST (N) : — La résistance du bacille tuberculeux à l'hydrazide isonicotinique. Presse Med. 1962-37-808
- 37 — RIST (N) : — La fréquence de la résistance aux antibacillaires (Réflexions sur une enquête récente de l'Union Internationale contre la Tuberculose). Referat: — Bull. Inst. Past. 1962-60-1502
- 38 — ROCHER (G), VIALLIER (J) : — FREQUENCE ET EVOLUTION des tuberculose à bacille initialement résistants aux antibacillaires majeurs. Rev. de la Tub. 1961-25-244, 262
- 39 — SELKON (J.B), SUBBAYAH (T.U), BHATIA (A.L) : — A comparison of the sensitivity to PAS of tubercle bacilli from South-Indian and British patients. Bull. Org. Mond. Santé 1960-23-599/611
- 40 — STEPANIANE (E.S), BREGUER (M.A.), BOLIGNE (L.P) : — Concentration de la Cycloserine dans le sang et son excretion.
Probl. Tuberk. 1960-38-89/94 den referat
Bull. Inst. Past. 1961-59-1263
- 41 — SULA (L) : — The resistant mycobacteria
Čkoslovak referat
Bull. Inst. Past. 1962-60-1496
- 42 — TARSHIS (M.S), KINSELLA (P.C), PARKER (M.V) : — Blood media for the cultivation of mycobacterium tuberculosis. Comparison of Blood -Agar- Penicillin and Löwenstein-Jensen media under routine diagnostic conditions. J. of. Bact. 1953-66-448
- 43 — TSUKAMURA (M) : — A simplified method of Kanamycin resistance test for tubercle bacilli by egg medium slants.
Kekkaku 1959-35-137 137 den referat
Bull. Inst. Past. 1961-59-1269

- 44 — TSUKAMURA (M), YAMAMOTO (M), HAYOSHI (M), TORÜ (F) : — Studies in the cross - resistance in mycobacterium Tuberculosis, Bull. Inst. Past. 1962-60-1497 (ref)
- 45 — TSUKAMURA (M) : — Fuhrter mutational studies on the PAS resistance of Mycobacterium Tuberculosis var. Hominis, Bull. Inst. Past. 1962 - 60 - 1525 (ref)
- 46 — YOUMANS and KARLSON : — Am. Rev. Tub. 1947-55-329
- 47 — YOUMANS, WILLISTON, FELDMANN and HINSHAW : — Proc. Staff. Meet Mayo Clin. 1946-21-126
- 48 — VIALIER (J), CAYRE (R.M), AUGAGNEUR (J) : — Evolution de la sensibilité à la streptomycine, au PAS et à l'isoniazide des souches de Mycobacterium Tuberculosis isolées des produits pathologiques humaines entre 1953-1960. Bull. Inst. Past. 1961-59-1000
- 49 — VIALIER (J), CAYRE (R.M) : — Action de la Kanamycine in vitro sur les mycobacteries. C.R.Soc.Biol. 1960-154-365 367
- 50 — WOLINSKY (E), REGINSTER (A), STEENKEN (W. Jr) : — Drug resistant tubercle bacilli in patients under treatment with streptomycin. Am. Rev. Tub. 1948-58-335

**2 - Phenyl, 3 - Methyl, Tetrahydro 1,4 oxazin Hel (Phenmetrazine)in
Herbivor hayvanlardaki karakter değişikliği yapan vasfı hakkında**

Dr. Orhan ALTINKURT

Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha
Enstitüsü Farmakodinami Mütahassısı

Hafif sempatikomimetik tesirli olan bu madde iştah kesici tesirlerinden istifade edilerek zayıflatmak, yağları eritmek gayesiyle kullanılmaktadır. Bu grup ilâçlar Krantz ve Carr tarafından (1) gebelikte vücut ağırlığını kontrol etmek maksadile kontrendikasyonu olmadığından korkusuzca kullanılması tavsiye edilmekte yalnız; Hipertiroidi, hipertansiyon, ve koroner sklerozlularda herhangi bir yan tesirin zuhuruna mâni olmak için ihtiyatla kullanılması hatırlanmaktadır.

Bu bildiriye karşı olan neşriyatta (2) iki hamileliğinde vücut ağırlığına mâni olmak için yukarda ismi geçen ilâçtan kullanıp arka arkaya iki ölü doğum yapan kadında, fôtüs otopsislerinde iki çocukta da diyafragmanın teşekkül etmediği görülerek ilâcm zararlı tesirinden binaenaleyh kullanılmamasından bahsedilmektedir.

Bu tesirleri veya varsa başka tesirlerini tetkik gayesiyle ilâç gebe ve gebe olmayan tecrübe hayvanlarında denendi:

METOD VE MATERYEL :

Refik Saydam Merkez hıfzıssıhha enstitüsünde gebe ve gebe olmayan kobay ve tavşanlar üzerinde ilâç muhtelif kesafetlerde (0.025 gr lık tablet ezilip su ile karıştırılarak yapılan solüsyon tecrübe hayvanlarına lâstik sonda ile mideye verildi.

Guruplara ayrılan hayvanlarda :

1. Gurupta : 500 - 800 gr lık gebe 5 kobay ve 540 gr lık müşahit gebe kobay üzerinde yapılan tetkikte, 5 kobaydan her birine 1 tablet = 0.025 gr olarak phenmetrazine tatbikatından sonra 1 tanesi

üçüncü günde normal doğum yaptı, 1 tanesi beşinci günde 3 yavru doğurdu ve yavrularını yedi, diğer 3 tanesi 6 - 14 gün arasında exitüs oldu. Müşahit gebe onuncu günde normal yavruladı.

2. Gurupta : 510 - 740 gr arasında 5 kobay ve 600 gr lık bir müşahit kobayla tecrübeye devam edildi, tecrübe hayvanlarının herbirine yarım tablet = 0.0125 gr ilâçla tatbikata devam edilirken dördüncü günde iki kobay yavrulayıp yavrularını yedikleri görüldü, yavrulanıyan 3 gebe kobayda doz azaltılarak herbirine 1/4 tab. yani. 0.006 gr ilâç verilerek tecrübe devam etti ve 5 - 12 gün arasında exitüs oldular, müşahit kobay 15 inci gün normal 3 yavru doğurdu yavrular canlı olup anaları tarafından yenilmedi. Exitüs olan kobaylara otopsi yapıldı ve alınan parçalar An. Üni. Veteriner Fak. patolojik anatomi enstitüsüne gönderildi, (Rapor No. 82, 4/3/1963) incelemede:

Karaciğer epitel hücrelerinde : Fokal hidropik dejenerasyon yer yer hafif derecede yağ infiltrasyonu

Akciğer'de : Hiperemi. İnterstitiumda edem, perivasküller lenfoid hücre infiltrasyonu ve dissenine fokal pnömoni bölgeleri

Beyn ve böbrekte : Bir hususiyet yok.

Fötüste iç organlarda anormal ve patolojik durum yok.

3. Gurupta : Doz daha azaltılarak 600 - 800 gr arasındaki 5 kobaya yarım tablet olmak üzere yani her kobaya takriben 0.0025 gr. olarak doğum ve exitüs oluncaya kadar verilmeye devam edildi bunlardan ikisi ilâç tatbikatından 4 gün sonra doğurdu diğerlerinden biri 20. gün doğurdu ve yavrusunu yedi, diğer ikisi 22 - 25 inci günlerde normal yavru yaptı. Müşahit kobay 25 inci gün normal 3 yavru yaptı.

4. Gurup : Gebe olmayan 5 kobayda (ağırlıkları 620 - 750 gr) herbirine 1/4 tablet = 0.0065 gr verilerek hepsi 3-10 gün arasında exitüs oldu.

GEBE TAVŞANLARDA: 1. Gurup : Ağırlıkları 2.100 - 2.900 arasında olan 5 tavşanın her birine günde yarım tablet = 0.0125 gr ilâç verildi bir tanesi (2650 gr) müşahit olarak bulunduruldu, ilâç tatbikatından 3 - 5 gün sonra iki tanesi exitüs oldu doz azaltılarak her birine 6.25 mgr verilerek devam edildi tecrübenin 7. gününde 2 tavşanda konvülfif hareketler görüldü ve 9. gün iki tavşan da biri 4 diğeri 5 yavru doğurup yavrularının muhtelif vücut kısımlarını

yedikleri (boyun, kalça, karnı,) görüldü diğer 1 tanesi tecrübeye devam edilirken 20. gün exitüs oldu, Müşahit 17. gün normal yavru yaptı. Exitüs olan bu tavşanın da An. Üni. Veteriner Fak. Pato. anatomi enst. de yaptırılan muayenesinde Rapor No. 82)

Karaciğer : Epitel hücrelerinde oldukça şiddetli derecede diffüz yağ dejenerasyonu portal bölgelerde mononükleer hücre infiltratları

Böbrek : Yer yer tubuli kontorti epitelleri dökülmüş ve nekroze olmuş perivasküler dokuda zayıf bir hücre infiltrasyonu (toxic tubuler nefritis) beyin ve diğer organlarda bir hususiyet yok.

Karaciğerin çok frajil olduğu, sarı yağlanmanın mevcut olduğu makroskopikman görülmektedir.

2. Gurup : Fekonde olmuş fakat harici görünüşte gebeliği belli olmayan 1900 - 2 700 gr ağırlıkta olan 4 tavşanda maddenin embriyoya tesiri araştırıldı: Her birine 1/4 tabl = 6.25 mgr verildi, birinci tavşan 16. günde yavruladı ve yavrusunun karnını parçalayıp üç organlarını karaciğer dalak, barsak) yediği tesbit edildi, diğer 3 tavşana doz üç tavşana 1/4 tabl = takriben her birine 2 mgr verilerek devam edildi bu tavşanlar düşük yapmadı 10 - 15 inci günde ex oldu otopside fütüste noksan uzuv görülmedi,

3. Gurup : Kiloları 2.200 - 2.900 gr arasında haricen gebe oldukları farkedilebilen 5 tavşanda, yarım tablet = 12;5 mgr 5 tavşana her tavşana takriben 2.5 mgr hesabile ilâca başlandı, bir tanesi ertesi gün ölü doğum yaptı geri kalan 4 tavşandan bir tanesi onuncu gün 5 yavru doğurdu her yavrunun muhtelif uzuvlarını (kulak boyunaltı, but, karnı) yediği, diğer biri ondördüncü gün 4 yavru doğurdu bir yavruyu yediği tesbit edildi diğer iki tavşanda tecrübenin 20 ve 25 inci günlerinde ölü doğum yaptıklarından ve bu yavrularda yapılan otopside bir hususiyet görülmediğinden tecrübeye son verildi. Müşahit tavşan 29 uncu gün normal 4 yavru yaptı.

MÜNAKAŞA :

Kobay ve tavşanlar için 1 tablet = 25 mgr toksik tesir göstermekte, iştahsızlık yapmaktâ ilâca devam edildiği zaman exitüs oldukları görülmektedir. Bütün tecrübe hayvanlarında iştah azalması yaptığı gıda almamaları ve netice olarak kobaylarda 50 - 100 gr tavşanlarda 250 gr zayıflama ile tesbit edilmektedir; doz azaltılarak ta olsa doğum yapınca kadar bu madde verilmeye devam edildiği

zaman birikici tesirile toksik tablo eksitüsle tamamlanmaktadır. Kobay ve tavşanların birkaçı buna mukavemet edebilmektedir.

Herbivor tecrübe hayvanlarında mutad gıdaları nebat iken bunun dışında et yemek hatta kendi yavrusunu yemek gibi bir karakter değişmesi yapabilmekte, bazılarında kronik hareketlerle tezahür eden konvülsiyon yapılmaktadır. diensefalonda iştah merkezi üzerine inhibitör tesiri yanında hayvanda belki gizli olarak mevcut et yeme veya yavru yeme gibi vasfı açığa çıkarmakta, hayvanın davranışını değiştireci tesir etmekte, beyinde motör merkeze tesirle konvülsiyon yaptırmaktadır. Hayvanlarda yavru yeme keyfiyeti (Cannibalisme) (3) kedi, köpek, fare, balık, sincap ve çok nadir olmakla beraber bazı çins tavşanlarda görülmektedir, enstitüde tecrübeye tâbi tuttuğumuz tavşan çinsinde bu halin görülmeyeceği (ilgililer tarafından) beyan edilmiştir. yine nezaretsisi tarafından doğan yavrulara dokunulunca, ele alınca anaları tarafından yenilebilecekleri söylenmesinden tavşanlara hariçten olacak teması kaldırmak için her biri ayrı kafeslere yerleştirildi. marul, lâhuna yaprağından ibaret gıdaları kafes kapığı aralanarak tavşana hiç dokunulmadan verilip yavru yapmaya kadar takip edildi; izole halde yine yavrunun yendiği müşahade edildi. Cannibalisme denen halde klâsik kitaplarda kobaylarda bilhasedildigine rastlanmamıştır. Enstitüde bulunan bu çins tavşanlarda bu halin görülmemesinden, müşahitlerin hiç birinde bu keyfiyetin olmamasından, tecrübeye tâbi kılmış hayvanların bazılarında bunun görülüp bazılarında görülmemesinden bu maddenin kanda, muayyen seviyeye ulaşmasından sonra ve ancak bu maddeyi alan tecrübe hayvanlarında daha evvel mevcut fakat gizli olan yavru yemek keyfiyetini aşikâr hale getirdiği kanaatine varılmıştır.

NETİCE :

- 2 - Phenyl, 3 - Methyl tetrahydro 1,4 oxazin Hcl (Phenmetrazine) in:
 - 1 — İştah kesici ve zayıflatıcı tesiri her tecrübe hayvanında müşahade edildi.
 - 2 — Embryo ve foetus üzerinde bir anomali görülmedi,
 - 3 — Ayrı kafeslere yerleştirilen 16 kobaydan 4 tanesinde Cannibalisme hali görüldü,

- 4 — Toksik olan bu madde ile karaciğerde yağlanma, böbrekte tubuler nefritis, husule gelebildiği ve son halde ex yaptığı görüldü,
- 5 — Yavruya dokunma veya bir yavruyu diğer hayvanın yemesi gibi harici faktörlerden âri ayrı kafeslerde yerleştirilmiş tavşanlarda da 15 tanesinden 5 inde cannibalisme halinin görüldüğü.
- 6 — Herbivor olan kobay ve tavşanlarda hormonal veya sinirsel yolla evvelce mevcut belki gizli cannibalisme halini dekiyanşe ettiği veya olmayan bir karakteri çıkardığı carnivor hayvan vasfı verdiği müşahade edilmiştir.

A PROPOS DE CHANGEMENT DES CARACTERES CHEZ LES ANIMEAUX HERBIVORES DE 2 - PHENYL, 3 - METHYL TETRAHYDRO 1,4 OXAZINE HCL (PHENMETRAZINE)

Pharmacologist Dr. Orhan ALTINKURT
Institut Central d'Hygiène Refik Saydam
Ankara

Nous avons eu à l'occasion de suivre de 2-Phenyl, 3-Methyl Tetrahydro 1,4 Oxazine HCl (Phenmetrazine) sur les animeaux d'expérience enceinte ou non, surtout cobaye et lapin.

Après l'administration orale du substance dans une mélange d'eau, tous les animeaux furent logés individuellement dans des cages. Ils furent nourris avec des aliments normaux végétaux (salade, choux).

Les resultats de nos constatations sont :

- 1 — L'effet anorexiant et négresseur chez tous les animeaux.
- 2 — Aucune anomalie sur l'embrion et le foetus.
- 3 — Un invahissement de graisse sur l'hépar et un rephrite tubulaire et exitus.
- 4 — 5 sur 15 lapines et 4 sur 16 cobayes logés séparément ont montrés un état de cannibalisme (mangement de l'enfant par sa mère)
- 5 — Nous croyons que le chngement hormonal ou nerveux après un niveau du substance dans le sang chez les animeaux herbivores les amènes vers le cannibalisme qui est peut - être un déclanchement d'un caractère secrét ou la gagne d'un nouveau caractère chez les animeaux.
- 6 — A l'état de cannibalisme chez le cobaye on n'a pas rencontré dans la littérature.

LITTERATURE

- 1 — Pharmacological Principles of Medical Practice, 1961, 739-740.
- 2 — Wollam, D.H.M., 1962, Census of Thaliomide mothers., British Med. J., II., 1321.
- 3 — Farris Edmond J., 1950. The Care and Breeding of Laboratory Animals, 130, 179, 235, 305, 353.

**Rifamycine Hakkında 5 ve 6 Haziran 1963 Günlerinde Milano'da
Toplanan İnternasyonal Simpozyumdan Notlar**

Prof. Dr. Şükrü KAYMAKÇALAN
A.Ü. Tıp Fakültesi Farmakoloji
Kürsü Profesörü

Yeni bir antibiyotik olan Rifamycine hakkındaki simpozyum, İtalyan Kemoterapi Cemiyeti ile İtalyan Enfeksiyöz ve Paraziter Hastalıklar Cemiyetinin himayelerinde 5 ve 6 Haziran 1963 günlerinde Milano'da Milli İlim ve Teknik Müzesi Salonlarında yapılmıştır. Lepetit ilaç firması tarafından finanse edilen bu toplantıya dünyanın bir çok memleketlerinden delegeler katılmıştır. Şahsen iştirak etmek imkânını bulduğum bu simpozyumda tuttuğum notları yayınlamayı faydeli gördüm.

Rifamycine İtalyan araştırmacılar tarafından 1957 de keşfedilmiştir. İlk defa Cote d'Azur'den alınan bir toprak numunesinden izole edilmiş olan ve Streptomyces Mediterraneı adı verilen bir mantar süşundan elde edilmiştir. Bu streptomyces süşunun bir birine yakın terkıpte 5 adet antibiyotik yaptığı tesbit edilmiş ve bunlara sırası ile Rifamycine A, B, C, D ve E isimleri verilmiştir. Muhtelif Rifamycine'ler arasında ilaç olarak kullanılmaya en elverişli olanı Rifamycine B bulunmuştur. Çalışmalar bilhassa bu antibiyotik üzerine teksif olunmuştur. Sonradan Rifamycine B'nin bazı semisentetik deriveleri elde edilmiş bu bunlar O, S, SV harfleri ile işaretlendirilmiştir. Bu son Rifamycine'ler tabii antibiyotikler olmamakla beraber, Rifamycine B'nin sulu bir vasatta kendi haline terk edilmesi ile kolayca husule gelirler.

Rifamycine B, kimyasal strüktür bakımından oldukça komplike bir bünye arzeder ve kapalı formülü $C_{26}H_{40}O_{14}N$ terkiindedir. Molekülün en önemli kısmı, Dihydroxynaphtalin halka sistemi olup, buna uzun bir yan zincir eklenmiştir. Bu yan zincirde 5 adet CH_3 grubu bulunur. Rifamycinelerin kimyevi yapısı şimdiye kadar bilinen an-

tibiotiklerden çok farklıdır. Ancak yan zincir bakımından Erythromycine ve Cleoandomycine'i hatırlatır; fakat tesir spektrumunu bakımından bu sonuncularla hiç bir ilgisi yoktur. Rifamycine O'nun kapalı formülü $C_{22}H_{33}O_5N$ olup, Rifamycine B'nin basit bir oksidasyon ürünüdür. Rifamycine O, Rifamycine B' nin Dihydroxynaphtalin halka sisteminden 2 hidrojen atomu kaybetmesi ile teşekkül eder. Rifamycine S, Rifamycine B'nin sulu vasata bırakılması ile husule gelir ve $C_{22}H_{33}O_5N$ terkiindedir. Rifamycine SV ise sonuncunun bir redüksiyon ürünü olup, kapalı formülü $C_{22}H_{33}O_4N$ dir. Bütün Rifamycine'ler içinde bilhassa solüblite ve stabilite bakımından ilâç olarak kullanılmaya en elverişli Rifamycine SV bulunmuştur. Halen kliniklerde kullanılan Rifamycine SV olup, bir çok tıbbi literatürde olduğu gibi, bu yazının mütcakip kısımlarında da Rifamycine SV den sadece Rifamycine diye bahsedilecektir.

Rifamycine ile yapılan farmakolojik deneyler, kandaki konsantrasyonunun çabucak düştüğünü, buna mukabil karaciğerde konsantrasyonun ve safra ile bol miktarda itrah edildiğini göstermiştir. Kanda kolesterol ve fosfolipidleri azaltıcı bir tesiri de tespit edilmiştir. Toksisitesi nispeten az olan antibiotiklerden olup, streptomycine'lerden elde edilen ve tüberküloz basiline tesiri olan diğer antibiotiklerin (Streptomycine, Neomycine, Kanamycine, Viomycine) aksine otovestübül sisteme bir toksisitesi tespit edilmemiştir.

Rifamycine'in tesir sahasına çeşitli gram pozitif bakteriler ve bilhassa muhtelif streptokok, stafilokok ve enterokok nevileri ile tüberküloz ve lepra basilleri de dahil olmaktadır. Yüksek konsantrasyonlarda salmonella gurubu, E. coli ve proteus gibi gram negatif bakterilere de tesir gösterir. Buna mukabil geniş spektrumlu antibiotiklerden farklı olarak riketsialara ve virüslere tesir etmemektedir.

Patojen stafilokok ve enterokoklar üzerine, bilinen diğer bütün antibiotiklerden çok daha müessir bulunmuştur. Rifamycine'in antibakteriel potansi, konsantrasyon bakımından penicilline'e müşabihdir. Umumiyetle bakterisidal tesir ettiği, ancak küçük konsantrasyonlarının bakteriostatik olduğu kabul edilmektedir.

Stafilokoklarda Rifamycine'e karşı akkiz rezistans müşahade edilmiştir. Fakat bu direnç hiç bir zaman diğer antibiotiklere karşı bir çapraz mukavemet şeklinde olmamaktadır. Stafilokoklarla in vitro yapılan çalışmalar, Tetracycline ile Rifamycine'in teşrikinin rezistansı çok azalttığını göstermiştir. Yine aynı deneylerde Penicillinlerle Rifamycine arasında antagonizma, buna mukabil Spiramycine ile Rifamycine arasında sinerjizm tespit edilmiştir. Chloramphenicol ile Rifamycine arasında da bir dereceye kadar bir sinerjizm müşahade edilmiştir.

Klinikte Rifamycine ile iyi netice alınan vak'alar bilhassa akut kolesistit, kolanjiolit ve osteomyelit vak'alarıdır. Ciddi enfeksiyonlarda Rifamycine'in damardan enfüzyon halinde, günde 1 - 1,5 gram dozlarda verilmesi tavsiye olunur. İntravenöz Rifamycine'e tahammül iyi olup, flebit teşekkülü bildirilmemiştir. Stafilokoksik veya tüberküloz menenjit vak'alarında, suboksipital nahiyeden intraventriküler olarak likora lokal tatbikinden müsait netice alındığı bildirilmiştir. Rifamycine ile süt çocuklarındaki stafilokoksik gastroenterit vak'alarında ve diğer antibiotiklere cevap vermeyen üriyer enfeksiyon vak'alarında da iyi netice alınmıştır.

Güney Amerikalı araştırmacılar tarafından Rifamycine lepra vak'alarında da denenmiştir. Önceden sulfonlara cevap vermeyen bazı vak'alarda intramüsküler olarak günde 2 defa zerkesilen Rifamycine ile lepromların iki ayda iyi olduğu bildirilmiştir.

Napoli Üniversitesi Fizyoloji Kliniğinden Prof. Monaldi, Rifamycine'in tüberkülozda kullanılışı hakkında geniş izahat vermiştir. Genel tedavi olarak Rifamycine SV günde 1,5 - 2 gram dozda (veya kilo başına 30 mgm) adale veya veni yolundan tatbik olunur. İntramüsküler zerkte ilâcın konsantrasyonu yüzde 10, intravenöz tatbikte ise yüzde 0,6 - 0,8 olarak kullanılmıştır. Lokal tedavi olarak endokaviter, endoplöral ve endobronşial tatbikler de yapılabilir. Genital tüberküloz ve bilhassa salpenjit tüberküloz vak'alarında da lokal tedavi ile iyi netice alındığı bildirilmiştir. Tüberküloz tedavisinde Rifamycine'in Streptomycine ve INH ile müştereken kullanılmasını tavsiye edenler de vardır. Fillakika Japon araştırmacıları ta-

rafından, faredeki eksperimentel tüberkülozda Rifamycine'in İNH, Streptomycine ve Kanamycine ile teşrikinin çok iyi netice verdiği bildirilmiştir. Yine aynı araştırmacıların tecrübelerine göre Rifamycine, mycobacterium tuberculosis'de protein ve nükleik asid sentezini inhibe etmektedir.

Bu simpozyumda Rifamycine hakkında bildirilenler daha ziyade bir preliminer çalışma mahiyetine olduğundan, ilâcın değeri hakkında kesin bir hüküme varmak için henüz vakit erkendir. Bununla beraber insanlığın tüberküloz ve diğer mikrobik hastalıklarla savaşında sahip olduğu silâhlar arasına bir yenisinin ilâve edildiğini kabul edebiliriz.

Yazıma son verirken, bu simpozyuma beni dâvet eden Lepetit firmasına teşekkür ederim.