

T. C.
Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı
Refik Saydam Merkez Hıfzussıhha
Enstitüsü

TÜRK
HİJİYEN ve TECRÜBÎ
BİYOLOJİ DERGİSİ

Cilt : XXX — Sayı : 3

(1970)

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY

●
REVUE TURQUE D'HYGIÈNE ET DE BIOLOGIE EXPERIMENTALE

●
TÜRKISCHE ZEITSCHRIFT FÜR HYGIENE UND EXPERIMENTELLE BIOLOGIE

TÜRK HİJ. TEC. BİYOL. DERG.

Vol : XXX — No. 3

GÜRSOY Matbaacılık Sanayi - 1971 - Ankara

**ISSUED BY
PUBLIÉ PAR
HERAUSGEGEBEN VOM**

REFİK SAYDAM MERKEZ HIFZISSIHHA ENSTİTÜSÜ (ANKARA)

Senede Üç defa çıkar.

The Bulletin is issued three times a year.

Revue paraissent trois fois par an.

Die Zeitschrift erscheint dreimal Jaerlich.

İÇİNDEKİLER

Sayfa

1 — Dr. İrfan TUNA

Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü 1970 yılı
çalışmaları 197

Summary of the Yearly Activities of the Refik Say-
dam Central Institute of Hygiene in 1970 203

2 — Dr. Azmi ARI

Kuduzda yenilikler ve Türkiye'de son beş yıllık (1965-
1969) Semple usulü Kuduz aşısı uygulama sonuçları ... 209

Results of Rabies vaccination by Semple method in
Turkey during last five (1965 - 1969) yeard and a
review of progress 226

3 — Dr. Elhan ÖZLÜARDA

1968 - 69 ve 1969 - 70 mevsimlerinde İnflüenza dışı vi-
rütik solunum hastalıkları ile ilgili serolojik bulgula-
rımız 230

The serological Investigations of ARD infections in
Turkey during 1968-69 and 1969-1970 season 235

4 — Dr. Orhan N. YALÇINDAĞ — Ecz. Erten ONUR

34 sene muhit hararetinde bekletilen bazı ilaçların sta-
bilitesi üzerinde müşahedeler 236

Quelques L'observations sur la stabilité de certain me-
dicaments gardés à la temperature ambiante depuis
34 Années 239

5 — Dr. Orhan ALTINKURT	
Streptidin'in düz adele üzerine spazmolitik ve relaxan etkisi	242
6 — Dr. Orhan ALTINKURT	
Streptidin'in çizgili adele üzerindeki Acetylcholinocomperitif curarizan etkisi	245
7 — Mehmet AKŞEHİRLİ — Dr. Sabahattin ÖZKARAOĞLU	
Serum kolinesteraz aktivitesinin tâyini ve bunun karaciğer hastalıklarındaki önemi üzerinde bir çalışma ...	250
8 — Dr. Fahamet YALÇINKAYA	
Ankara'da rastladığımız <i>Lyponyssus bacoti</i> vak'alarına dair	267
Sur des cas de <i>Lyponyssus bacoti</i> que nous avons constatés à Ankara	273
9 — Dr. Şerafet ERTUĞRUL — Muallâ ÖZSANDIK	
Boğmaca aşularında aktif fare koruma testi ve ünite tâyini	275
10 — Dr. Şerafet ERTUĞRUL — Muallâ ÖZSANDIK — Dr. Nuri DEMİRTAŞ	
B.C.G. aşularının kontrolunda W.H.O. metodlarına göre, üreyebilen jermilerin basit ve istatistik metodlarla hesaplanması	281
The calculation of the viable germ number of BCG vaccine by simple and statistical analysis	289
11 — Dr. Şir Ahmet FAZLI	
Leptospiroz'un serodiagnozunda <i>Leptospira biflexa</i> patoc I suşunun antijen olarak uygulanması	290
Utilization of <i>Leptospira patoc I</i> serotyp as an antigen in the serodiagnosis of leptospirosis	296
12 — XIII th European Symposium of poliomyelitis and other virus diseases, Helsinki, June, 1 - 4, 1971	299
13 — Kaybettiklerimiz	301

BEFİK SAYDAM MERKEZ HIFZISSİHHA ENSTİTÜSÜ
1970 YILI ÇALIŞMALARI

Dr. İrfan TUNA
Enstitü Müdürü

Enstitü Laboratuvarları 1970 yılını yoğun bir çalışma içinde geçirmiş, üretim ve analizle ilgili hizmetlerle diğer işler tam bir başarıyla yürütülmüş ve sonuçlandırılmıştır.

Yaz ortasında komşu ülkelerde sıratle yayılan kolera salgımları yurdumuzda geniş çapta aşı uygulanmasına yol açmış, Ekim ayı içinde İstanbul'da ortaya çıkan kolera epidemisi bu uygulamayı daha da hızlandırmış ve aşıya olan ihtiyacı büyük ölçüde artırmıştır.

Enstitümüzün üretim kapasitesi dışına çıkan aşı ihtiyacını karşılayabilmek amacıyla, aşı üretim laboratuvarları Cumartesi öğleden sonra ve Pazar günleri aralıksız çalışmaya devam etmiştir.

Koleranın laboratuvar teşhisinde referens laboratuvarı görevini üzerine almış bulunan Bakteriyoloji Şubesi yurdun her tarafından gönderilen şüpheli numûneleri gece ve gündüz çalışarak değerlendirmiştir. Bakteriyoloji Şubesi Müdürü, İstanbul'daki kolera salgınında görev almış, bu arada koleranın laboratuvar yönünden teşhisinin en kısa zamanda sağlanmasında olduğu gibi, Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığının müsaadesi ve isteği üzerine, Hıfzıssıhha Okulu Epidemiyoloji ve İstatistik Şubesi Müdürü ile birlikte Bulgaristan ve Yunanistan Hükümetlerinin Sağlık örgütleriyle de ilişkiler kurarak, kolera mücadelesindeki çalışmalara değerli katkılarda bulunmuştur.

Enstitümüz mültehasısları, kendi çalışma alanlarına giren konularla ilgili olarak, geçen yıl olduğu gibi 1970 yılında da Yurt içi ve Yurt dışındaki bilimsel toplantılara katılmak imkânını bulmuşlardır.

1969 yılında temeli atılan Halk Sağlığı Referens Laboratuvarlarının birinci bölüm inşaatı hızlı bir gelişme göstermiş, günün gerçek ihtiyaçları karşısında, Farmakoloji Şubesi ve buna bağlı laboratuvarlar ayrı bir birim olarak yeniden kurulmuş ve faaliyete geçirilmiştir.

Laboratuvarların yurt dışından ithal yoluyla sağlanması gerekli bulunan ihtiyaçları, geçen yıl olduğu gibi bu yıl içinde de sağlanamamıştır.

1970 yılında, Diyarbakır ve Adana Bölge Hıfzıssıhha Enstitülerinde 24 221 adet bakteriyolojik, serolojik, parazitolojik tahlil ile, 5761 adet gıda ve Biyokimya analizleri yapılmıştır.

I — Bilimsel Çalışma ve Araştırmalar :

Enstitü laboratuvarlarında, değişik konular üzerindeki orjinal araştırmalara devam edilmiş, tamamlanmış olanlar Enstitü dergisinde yayımlanmıştır.

II — 1970 yılında Enstitüde hazırlanan, sevk edilen Aşı, Antijen ve Serumlar :

1. BAKTERİ AŞILARI :

Cinsi	Üretim (cc.)	Sevk (cc.)
Tifo (T.A.B.)	2.761.000	3.819.455
Kolera	15.291.200	17.621.410 (*)
B.C.G. (Deri içi)	625.290	430.490
Toplam	18.677.490	21.871.355

2. VIRUS AŞILARI :

Cinsi	Üretim (cc.)	Sevk (cc.)
Kuduz	2.369.000	2.175.050
Çiçek (Gliserinli)	104.796	95.110
	(6.822.100 doz)	(6.193.100 doz)
Çiçek (Kuru)	6.150	6.474
	(535.200 doz)	(539.625 doz)
İnflüenza	4.240	1.635
Toplam	2.484.546	2.278.269

(*) 5000 litresi Bulk halinde ithal edilmiştir.

3. ANATOKSİNLER :

Cinsi	Üretim (cc.)	Sevk (cc.)
Difteri	6.000	0375
Tetanoz	6.250	44.705
Toplam	12.250	45.080

4. KARMA AŞILAR :

Cinsi	Üretim (cc.)	Sevk (cc.)
Tifo+Difteri+Tetanoz	1.027.000	2.839.520
Difteri+Boğmaca+Tetanoz	951.200	663.855
Difteri+Tetanoz	12.800	1.960
Tifo+Tetanoz	70.000	1.235.465
Toplam	2.661.000	4.740.800

5. ANTİJEN ve ALLERJENLER :

Cinsi	Üretim (cc.)	Sevk (cc.)
Wassermann antijeni	—	0.895
Kahn antijeni	—	1.795
Agglütinasyon için antijen	117.000	117.000
VDRL	0.540	0.540
Kolmer	0.200	0.200
Mantoux (PPD)	700.735	588.480
Antijen Metilik (saf)	—	0.970
Antijen Metilik (sulu)	—	0.520
Toplam	818.475	718.460

6. ANTİTOKSİNLER ve DİĞER SERUMLAR :

Cinsi	Üretim	Sevk
Tetanoz (At) 1.500 Ünite(„) 243.308 Şişe		247.101 Şişe
„ „ 5.000 „ 32.681 „		40.005 „
„ (Sığır) 1.500 „ — „		4.275 „
„ Pürifiye-Konst. 10.000 Üİ 9.590 „		5.865 „

(*) Yeni limitedir. Eski 3000 üniteli karşılığıdır.

Difteri (At) 3.000 UI	12.990	»	13.517	»
» » 10.000 »	10.440	»	8.186	»
» (sığır) 3.000 »	—	»	1.517	»
» Pürifiye-Konst. 10.000 IU	10.190	»	10.675	»
Gazlı Gangren	13.452	» (20 cc.)	10.291	»
Şarbon	10.116	» (20 cc.)	12.222	»
Kuduz	3.895	» (20 cc.)	1.082	»
Akrep (**)	19.900	Ampul	25.005	Ampul
Hemolitik	505	Şişe (5 cc.)	141	Şişe
Normal (At)	1.048	» (100 cc.)	810	»

III — 1970 Yılı içinde Enstitüde yapılan analiz, inceleme ve kontroller:

1. BAKTERİYOLOJİK ANALİZ ve KONTROLLAR :

Cinsi	Adet
Muhtelif kültürler	1.375
Muhtelif Agglütinasyonlar	902
Kahn teamülü	13.214
Kolmer teamülü	13.214
VDRL teamülü	13.214
Yiyecek ve içecek kontrolü	1.055
Antibiyotik hassasiyet testi	532
Dışkıda parazitolojik muayene	614
Otovaksen	14
Spermogram	621
Weinberg reaksiyonu	127
Casoni reaksiyonu	20
Sularda tek âmil aranması	13.349
T.P.I.	445
Toplam	58.696
	Adet
2. Tüberküloz incelemeleri	35.627
3. Virolojik incelemeler	16.031
4. Farmakolojik muayene ve araştırmalar	11.372
5. Hematolojik incelemeler	4.189
6. Diagnostik laboratuvarı incelemeleri	391

(**) Bir ampul serum, bir akrep kuyruğunun zehirini nötralize edecek kudrettedir.

Bu laboratuvarada, ayrıca 1997 cc. çeşitli agglütinan serum (tilmiş ve muhtelif laboratuvarlara 325 adet çeşitli bakteri suşu gderilmiştir.

7. KİMYASAL ANALİZ ve KONTROLLAR :

Cinsi	Adet
İçme suyu	1.508
Maden suyu	85
Yiyecek maddeleri	4.494
İçilecek maddeler	6
Biyolojik analizler	7.011
Temizlik maddesi	40
Sabun	132
Deterjan	100
İlaç ve zehir	213
Mütalâa	585
İdrar analizi	3.842
Memba suları	60
Plâstikler	3
Boyalar	33
Toplam	18.202

8. İLAÇ KONTROLLARI :

Cinsi	Adet
Mütalâalar	113
Yazışmalar	371
Antibiyotikler	349
Vitamin ve Tonik müstahzarlar	87
Hormon müstahzarları	72
Narkotikler, uyku ilaçları, lokal anestetikler	318
Kalb, damar, otonom sistem ve kan pıhtılaştırıcı ilaçlar	168
Sülfamidler, antitüberküloz ilaçlar	49
Diğer antiseptikler	120
İnsektisitler	17
Diğer müstahzarlar	191
Kodeks muayeneleri	149
Toplam	2.004

9. BİYOLOJİK KONTROLLAR :

Cinsi	Adet
Sterilite	1.158
Aşı ve serumlarda zararsızlık	701
Aşı kontrolleri	216
Serum kontrolleri	37
Jerm sayımı	482
Toplam	2.594

IV — LABORATUVAR DENEY HAYVANLARI :

Cinsi	Yetiştirilen (Adet)	Kullanılan (Adet)
Tavşan	1.231	1.140
Kobay	20.288	18.167
Fare	21.290	20.245
Sıçan	600	233
Toplam	43.409	40.115

V — 1970 yılında, Enstitü Aşı İstasyonunda 178.978 kişiye muhtelif cins aşı uygulanmıştır.

GENEL TOPLAM

Cinsi	Üretim	Tutarı (T.L.)
Aşılar	23.835.286 cc.	7.272.022
Serumlar	2.795.255 cc.	2.296.740
Antijen ve Allerjenler	818.475 cc.	370.580
Analiz, inceleme ve kontroller	149.106 (Adet)	3.918.640
Yetiştirilen deney hayvanları	43.409 (Adet)	447.545
Toplam		14.305.527

**SUMMARY OF THE YEARLY ACTIVITIES OF THE REFIK
SAYDAM CENTRAL INSTITUTE OF HYGIENE IN 1970**

Dr. Irfan TUNA

Director of the Institute

For the Institute, 1970 has been another year of intense activity in all fields. The work of the Institute comprises investigation, control and eradication of communicable and infectious diseases.

The subjects dealt with in the Institute's seven major departments include bacteriology, virology, production of vaccines and sera, chemical and pharmacological analysis, and the control pharmaceutical and biological products.

The Institute has four branch laboratories, which should serve as regional Public Health Laboratories. These regional Public Health Institutes will not be fully staffed and adequately equipped until trained personnel and equipment become available.

During the course of the year, 17,621,410 ml. of cholera vaccine, 3,819,455 ml. of T.A.B. vaccine, 2,175,050 ml. of rabies vaccine, 2,839,520 ml. of typhoid-diphtheria-tetanus vaccine, 6,732,725 doses of smallpox vaccine and, 430,490 ml. of B.C.G. vaccine were issued.

The total quantity of sera produced during the year is 2,795,255 ml.

The total number of all sort of routine analysis carried out during the year was 149,106.

The pressure of the routine work continued to be heavy and consequently the members of the staff could spend only a smaller time on research problem. Nevertheless, research was continued as before.

I — Production Activities :

The vaccines, toxoids, antigens, allergens and antitoxins produced, and delivered during 1970 are showed in the following tables :

1. Bacterial Vaccines :

Kind of product	Produced (ml.)	Delivered (ml.)
Typhoid (T.A.B.) vaccine	2,761,000	3,819,455
Cholera vaccine	15,291,200	17,621,410
B-C.G. (intracutaneous) vaccine	625,290	430,490
Total	18,677,490	21,871,355

2. Virus Vaccines :

Kind of product	Produced (ml.)	Delivered (ml.)
Rabies vaccine	2,369,000	2,175,050
Smallpox vaccine (glycerinated lymph)	104,796 (6,822,100 doses)	95,110 (6,193,100 doses)
Smallpox vaccine (dried)	6,510 (535,200 doses)	6,474 (539,625 doses)
Influenza vaccine	4,240	1,635
Total	2,484,546	2,278,269

3. Toxoids :

Kind of product	Produced (ml.)	Delivered (ml.)
Tetanus vaccine	6,250	44,705
Diphtheria vaccine	6,000	0,375
Total	12,250	45,080

4. Combined Vaccines :

Kind of product	Produced (ml.)	Delivered (ml.)
Typhoid + Diphtheria + Tetanus	1,627,000	2,839,520
Diphtheria + Tetanus + Pertussis	951,200	663,855
Diphtheria + Tetanus	12,800	1,960
Typhoid (T.A.B.) + Tetanus	70,000	1,235,465
Total	2,661,000	4,740,800

5. Antigens and Allergens :

Kind of product	Produced (ml.)	Delivered (ml.)
Wassermann Antigen	—	0,895
Kahn Antigen	—	1,795
Antigens for agglutination tests	117,000	117,000
VDRL antigen	0,540	0,540
Kolmer antigen	0,200	0,200
Mantoux (PPD)	700,735	588,480
Antigene methylique (pure)	—	0,970
» » (diluted)	—	0,520
Total	818,475	718,460

6. Antitoxins and other sera

Kind of Product	Produced	Delivered
Tetanus antitoxin (horse) 1500 IU	243,308 vials	247,101 vials
» » » 5000 IU	32,681 »	40,005 »
» » (calf) 1500 IU	—	4,275 »
» » (purified) 10000 IU	9,590 »	5,865 »
Diphtheria » (horse) 3000 IU	12,990 »	13,317 »
» » » 10000 IU	10,440 »	8,186 »
» » (calf) 3000 IU	—	1,517 »
» » (purified) 10000 IU	10,190 »	10,675 »
Gas-Gangrene Poliv. antitoxin	13,452 »	10,291 »
Antianthrax serum (in 20 ml. vials)	10,116 »	12,222 »
Antirabies serum (in 20 ml. vials)	3,895 »	1,082 »
Scorpion antivenom (in ampoules) (*)	19,900 amps.	25,005 amps.
Haemolytic antiserum in 5 mls.	505 vials	141 vials
Normal serum (horse) in 100 mls.	1,048 »	810 »

(*) Contents of one ampoule will neutralize one sting of *Androctonus crassicauda*.

II — Analysing and control activities of the Institute in 1970

1. Bacteriological examinations and Analysis :

Kind of Examination	Number
Various cultures	1,375
Agglutination tests	902
Kahn tests	13,214
Kolmer tests	13,214
V.D.R.L. tests	13,214
Control of eating and drinking substances	1,055
Antibiotic sensitivity tests	532
Feces examination for parazites	614
Autogenous vaccine	14
Seminal assay	621
Weinberg tests	127
Casoni tests	20
Water examinations for E. Coli	13,349
T.P.I. tests	445
Total	58,696

	Number
2. Bacteriological examinations for tuberculosis	35,627
3. Virological examinations	16,031
4. Pharmacological examinations	11,372
5. Haematological examinations	4,189
6. Miscellaneous	391

7. Chemical Analysis and Controls :

Kind of Examination	Number
Drinking water	1,598
Mineral water	85
Eating substances	4,494
Drinking substances	6
Biochemical analysis	7,011
Soaps	132
Detergents	100
Drugs and poisons	213

Urine analysis	3,842
Spring water	60
Plastics	3
Food colours	33
Remarks and opinions	585
Miscellaneous	40
Total	18,202

8. Drug Controls :

Kind of Examination	Number
Antibiotics	349
Vitamins and tonics	87
Hormon preparations	72
Narcotics, local anaesthetics, hypnotics	318
Drugs for heart, circulatory and autonomic systems and blood-clotting	168
Sulfonamids and antituberculous drugs	49
Other antiseptics	120
Insecticides	17
Other preparations	191
Codex examinations	149
Remark and opinions	113
Correspondances	371
Total	2,004

9. Biological Controls :

Kind of Examination	Number
Sterility tests	1,158
Safety tests in vaccines and in sera	701
Control of vaccines	216
Control of sera	37
Determination of bacterial concentrations in vaccines	482
Total	2,594

III — Laboratory Animals :

Species of animals	Number of animals bred	Number of animals issued
Rabbits	1,231	1,140
Guinea pigs	20,288	18,167
Swiss mice	21,290	20,245
Rats	600	233
Total	43,409	40,115

IV — The production and control activities of the Institute in 1970 are valued according to the price list fixed by the Government and given below :

Activities	Produced or performed	Value in TL.
All sort of vaccines	23,835,286 (ml.)	7,272,022
Sera	2,795,255 (ml.)	2,296,740
Antigens and Allergens	818,475 (ml.)	370,580
All sort of Analysis	149,106 (number)	3,918,640
Number of animals bred	43,409	447,545
Total		14,305,527

M. H. A.
E. U. S.

KUDUZ'DA YENİLİKLER VE TÜRKİYE'DE SON BEŞ YILLIK (1965 - 1969) SEMPLE USULÜ KUDUZ AŞI UYGULAMA SONUÇLARI

Mül. Hekim Azmi ARI, MPH

Rofik Saydam M. H. Enstitüsü Viroloji ve Virus Aşları Şb. Md.
ve Kuduz Laboratuvar Şefi

Bundan evvelki yazılarımızda (2) 1949-59 ve 1960-64 yıllarına ait Semple usulü kuduz aşı uygulama sonuçları tablolar halinde verilmiş, rakamlar üzerinde görüşler belirtilmişti. Ayrıca Semple usulü ile kuduz aşı talimatı 1960 ve 1964 yıllarında iki defa olmak üzere yeniden bastırılmış ve her birinde köklü değişiklikler yapılmış ve bu değişikliklerin bilimsel nedenleri, yapılan çalışmalarla birlikte açıklanmıştır.

Aradan bir beş yıl daha geçmiş bulunuyor. Bu arada talimatın tükenmesi ve aşağıda sıralayacağımız yeniliklerin uygulamaya getirilmesi gibi sebepler sonucu talimat bir heyetçe gözden geçirilmiş ve tekrar yayınlanmıştır (11).

Sözü edilen yenilikler sırayla :

1. Koruyucu kuduz aşı uygulanmasının pratiğe getirilmesi,
2. Isıran hayvanın kuduz olduğu klinikçe ve laboratuvarca teyit edildiği hallerde, ısırıklıya aşı şemasının bitiminden itibaren 10'uncu ve 20 inci günlerde birer aşı enjeksiyonu daha yapılması,
3. Yara tedavisinin önemi üzerinde durulması ve bunun her vak'ada yapılması ve yaptırılmasının temini, (bol yıkama)
4. Fare ve Yarasa ısırıkları ile ilgili paragrafların genişletilmesi, yarasa ısırıklarının istisnasız aşılması,
5. Serum + Aşı tedavisi uygulanan ağır ısırıklara, aşı dozunun ilk hafta 4 ml yerine 6 ml olarak verilmesi.

Bu yeniliklerin çoğu Dünya Sağlık Teşkilâtının 321 no-lu ve 1966'da yayınlanan Ekspert komite raporundan alınmıştır (14). Korumucu kuduz aşısı uygulaması ile ilgili olarak ele aldığımız ve 1968 kuduz symposiumunda açıkladığımız (4) bir çalışma devam etmektedir. Yeteri kadar bilgi toplandığında bu çalışma ayrıca yayınlancaktır.

Diğer taraftan aşısı potensini artıracak çalışmalarımız yanında aşısı sevk işlerinin imkânlar sağlanmasıyla yeniden ele alınması ve ısı, aşı dozajının yeniden ayarlanması gibi konulara eğilmiş bulunuyoruz.

Yapılan bir incelemede bugünkü tatbikata göre aşının postayla sevk edilmesi sonucu aşısı, Ankara ile direkt otobüs veya tren irtibatı olan il ve kasabalarda, 3-5 günde alıcının eline geçmektedir. Buna mukabil, direkt tren irtibatı olmayan yani postanın aktarma ile sevk edildiği ilçe ve illerde bu süre 6-10 gün arasında değişmektedir. Aşının bu süreler içerisinde ve muhtelif ısı şartlarında (20 - 30°C) immunizan kudretinin incelenmesi bir çalışma konusu olarak ele alınmış bulunmaktadır.

Kuduz aşısı komplikasyonları olarak aşısı istasyonlarında bildirilen rakamların hakiki durumu belirtmede yeterliliği hususundaki tereddütleri ortadan kaldırmak üzere, mümkün olduğu oranda bütün hastanelere gönderilen bir anket formu ile bilgi toplamağa çalışılmıştır. İnsan kuduz vak'alarının hakiki sayısı ile yurdumuzda hayvan kuduz olgularına ait rakamlar ilgili makamlardan derlenmiştir.

TABLO. 1

İNSAN KUDUZ VAK'ALARI YILLARA DAĞILIMI

Yıllar	Vak'a	Enstitüye Bildirilen	Aşıhlarda
1965	25	15	5
1966	45	10	2
1967	63	34	6
1968	50	8	2
1969	41	16	4
TOPLAM	224	83	19

S. ve S.Y.B. Sağlık İşleri Gn. Md.'den alınmıştır.

Görüldüğü gibi yıllık ortalama kuduz insan vak'a sayısı 45 civarındadır.

Hayvanlarda mihrak sayısı ve çeşitli ehli hayvanlarda kuduz olguları aşağıdaki cetvelde görülmektedir.

TABLO. 2

HAYVANLARDA KUDUZ OLGULARI, YILLARA DAĞILIM

Yıllar	Mikrak sayısı	Tek Tırnaklı	Manda diğer	Koyun Keçi	Köpek Kedi	Toplam Vak'a
1965	728	49	372	47	596	1064
1966	736	69	337	26	625	1057
1967	750	51	357	74	528	1010
1968	775	72	379	274	693	1418
1969	805	83	519	—	632	1234
5 yıllık Toplam	3794	324	1964	421	3074	5783

Yukardaki rakamlar Vet. Gn. Md. den sağlanmıştır.

Kuduz şüpheli ısırılmalar yapan köpeğin ve benzeri hayvanların Dünya Sağlık Teşkilâtınca (DST - WHO) yıllarca önce kabul edilen 10 günlük gözlem süresinin, Hayvan Sağlık Nizamnamesine geçirilmesi için bir kaç yıl evvel yaptığımız teşebbüs olumlu karşlanmıştır. Bu suretle 1971 yılından itibaren yurdumuzdaki uygulamalarda bu süre, 13 gün yerine 10 gün olarak yapılacaktır.

Resmi gazetenin 24.8.1970 tarih ve 13589 sayısında, Hayvan Sağlık Nizamnamesinin 398 ci maddesindeki değişiklik aşağıdaki şekilde düzeltilerek neşredilmiştir.

Madde 1 — 9/8/1931 gün ve 11656 sayılı kararname ile yayımlanan Hayvan Sağlık Zabıtası Nizamnamesinin 15/1/1934 gün ve 2/27 sayılı kararnamenin 8 inci maddesi ile değiştirilen 398 inci maddesi aşağıdaki şekilde değiştirilmiştir.

Madde 398 — Hastalık şüphesi halinde şüphenin tamamen giderilmesi ve hastalığın kesinlikle teşhisi için hastalıktan şüphe edilen hayvanlar 10 gün süreyle tecrit edilir ve müşahedeye tabi tutulurlar.

Madde 2 — Danıştay'ca incelenen bu tüzük hükümleri resmî gazete ile yayımı tarihinde yürürlüğe girer.

Madde 3 — Bu tüzük hükümlerini Tarım, Millî Savunma, Adalet, İşleri ve Maliye Bakanlıkları yürütür.

Ankara'da yaptığımız bir incelemede, kuduz ısırık ve temaslı olarak müracaat edenlerden büyük bir çoğunluğunun (takriben % 60) sahipli köpek ve kediler tarafından sebepli bir ısırık veya tırmalanmaya maruz kaldıkları tesbit edilmiştir. Bunlar kuduz aşısı tedavisine alınmamışlar esasen belli olan hayvanın sağlığını takiple görevlendirilmişlerdir. Hayvanın belli olmasına rağmen ısırığın şüpheli ve sebepsiz izlendiği hallerde, şahıs bir taraftan gün aşırı veya üç günde bir aşı tedavisine alınırken, diğer taraftan hayvan ya sahibi nezdinde veya belediye gözlem yerinde takip ettirilmiştir.

Görüldüğü gibi özellikle şehirlerde, her türlü şüpheli veya herhangi sebeple hayvan ısırıklarına maruz kalanların yetkili Hekim'e danışmaları çoğunluğu kapsamaktadır. Bu husus memnuniyet verici olarak kabul edilmeli ve toplumun uyanıklığı devam ettirilmelidir. Ancak aşı tedavisi lüzumlu olanların seçilmesi icap edeceği bu inceleme ile açıklık kazanmıştır. Tattikatta bütün yetkililerin yukardaki hususları göz önünde bulundurmaları uygun olacaktır.

Bu arada, kuduz virusu ve genel olarak kuduz'la ilgili yeni yerli ve yabancı yayımlar elden ve gözden geçirilerek önemli bulunan kısımlar, bu yazının çerçevesi içerisinde kısaca özetlenmeye çalışılacaktır. Hakikaten son on yıl içerisinde kuduz virusu ile ilgili çalışmaların büyük hız kazandığı görülmektedir (5-10).

AŞIYLA İLGİLİ YENİLİKLER

1960'larda Fenje, hemster böbrek doku kültüründe kuduz virusunu, oldukça yüksek titrede üretmeği başarmıştır. Bu bulgu ve başarı bir kaç yıllar sonra Amerika, Rusya ve Fransa'da diğer araştırmacılar tarafından işlenerek, şüpheli ısırığa maruz kalmış insanın tedavisinde kullanılmak üzere yeni ve zararlı yan etkileri azaltılmış bir aşının geliştirilmesine ortam hazırlamıştır. Selimofun (9-10) 1968 de Türk Mikrobioloji Derneğince tertiplenen uluslararası kuduz simpoziumunda yaptığı tebliği bu konuda ileri adımların atılmakta olduğunu göstermiştir. Selimof ve arkadaşları hemster böbrek doku kültüründe 10^5 civarında virus üretmeği başarmışlar ve elde edilen

sıvıyı fenolle inaktive ederek Semple tipi bir doku kültür aşısı hazırlanmıştır. Bu aşıyla hayvan ve insanlarda, 9 - 11 ve 15 - 20 gün arka arkaya günde 2 - 3 ml aşı enjeksiyonları ile aldıkları sonuçlar beyinde üretilen aşılardan kadar başarılı görünmektedir. Hazırlanan doku kültür aşısıyla yapılan kurutma (Liyofilizasyon) çalışmaları da olumlu sonuç vermiş benzerdir. Fenje, benzeri kompozisyonda bir aşıya adjuvan ilâve ederek hayvanlarda yaptığı çalışmaların güzel sonuçlarını 1966 larda yayınlamıştır (6). Diğer taraftan Kaplan ve Turner 1968'lerde beyin dokularında hazırlanan aşılardan antijenite üstünlüklerini göz önünde bulundurarak, bunların ensefalopatojenik yan etkilerini ortadan kaldıracak yeni metodlar geliştirmeye çalışmışlardır. Bu maksatla normal Tavşan beynini fluoro karbon (Arkton 113) ile muamele etmişler ve elde edilen ekstraktlarla deney hayvanlarında olumlu sonuçlar almışlardır (8).

Bugün yurdumuzda uygulanan kuduz aşısı şeması, Atanasıu ve arkadaşlarının 1960 - 1967 yılları boyunca, evvele kuduz enfeksiyonuna maruz kalmamış kimselere uyguladıkları çeşitli ve değişik aşılardan ve bu kimselerde teşekkül eden ve tesbit edilen kuduz nötralizan antikor bulgularına dayanmaktadır (1). Bu bulgular DST 'i kuduz eksper komitesince benimsenmiş ve yayınlamıştır (14). Bunlardan önemli bulduklarımız yazımızın baş tarafında belirtilmiş bulunmaktadır.

PATOJENEZDE YENİLİKLER, VİRUSUN UZVIYETE GİRİŞİ

Kuduz virusu uzviyete çoğunlukla kuduz hayvanın ısırmasıyla girer. Tablatta aerezollerde yayılım çok sayıda enfekte yarasa barındıran mağaralarda gözlenmiştir. Böylece akciğer dokusunun ancak özel şartlarda kuduz virusunun uzviyete giriş kapısı olabileceği bilinmektedir. Buna mukabil sindirim yolundan kuduzu bulaştırmak pratikte mümkün olmamakla beraber masiv dozların verilmesiyle deney hayvanlarında kuduz olgularına rastlanmıştır. Solunum ve sindirim yollarının kuduz virus bulaşmasında pratik değeri yoktur denebilir. Ancak bu konularda son söz söylenmiş sayılamaz.

KUDUZ VİRUSUNUN UZVIYETTE YAYILIMI

Kuduz virusu uzviyete girdiği yerden, merkezi sinir sistemindeki (MSS) gri cevhere doğru sinir yolunu pasiv bir şekilde takip ede-

rek ilerler ve oraya varır şeklindeki tez üzerinde durulmaktadır. Gri cevher dışında virusa rastlanmaz. Kuduz virusunun, ileri dereceyi bulan bu seçiciliğinde rolü olan faktörler henüz açıklığa kavuşmamıştır.

KUDUZ VİRUSUNUN UZVIYETTE LATENT KALABİLME DURUMU

Kuduz virusu ile vücutta enfekte olmuş hücreler, erime ve nöronophaj'a uğramazlar. Buna paralel olarak, M.S.S. nin kuduz enfeksiyonunu takiben hücre içinde neler cereyan ettiğini henüz tam olarak bilmiyoruz. Bu hususun aydınlanması için, izole bir noron alınabilmesi ve bunun kuduz virusu ile enfekte edilip incelenmesi gerekecektir. Ancak bu takdirde hücre içine giren virusun çok defa gözlenen uzun enkübasyon süresi içerisindeki gelişimi izlenebilir.

Deney hayvanlarında abortiv kuduz enfeksiyonu geliştirilebilmiştir. Bu hayvanlarda sözü edilen hastalık esnasında hücrelerde virusu tesbit etmek mümkün olamamaktadır. Diğer taraftan böyle bir hayvan, izah edemediğimiz bir faktörle karşılaşma sonucu olarak virus sayısındaki bir artmayla beraber çoğalan virusun etkinliğinde dahil her türlü faaliyetlerinin tezahürüne uğrar; akla gelen diğer bir izah şekli, hücre dışına çok az miktarlar halinde çıkan virus enterferon veya spesifik bağlayıcı bir madde tarafından tutularak, uzun bir süre belirttiğimiz safhanın teminini sağlar; bu safhanın günün birinde hangi nedenle öldürücü bir hastalığa dönüşümü büyük bir soru olmaktan kurtulamamıştır.

Nihayet deneysel olarak enfekte edilen bir doku kültür yüzeyinde beliren spesifik antijenin, kendi antiserumu ile karşılaşması sonucu hücrenin erimesi oluşumu, burada oto-immün bir hâdisenin geliştiğini ve kronik bir kuduz enfeksiyonunun uzviyette teşekkül edebileceğini düşündürür.

Virusun ve antijenlerinin hücre içinde ürediği ve geliştiği yeri tayin etmekte, purifie edilmiş antijenlere karşı hazırlanmış ve ferritinle işaretli antikorlar kullanarak yapılacak çalışmalarla sonuçlar alma mümkün olabilir. Bütün bu hususların çözümü, yeni çalışmaların ele alınmasını zorlamaktadır.

KUDUZ ENFEKSİYONUNDA HÜMERAL VE SELLÜLER KORUMA MEKANİZMASI

Kanda nötralizan antikorların bulunması insan ve hayvanda kuduz enfeksiyonuna karşı korumanın varlığına işaret sayılır. Yeni çalışmalar, düşük seviyede nötralizan antikorların enfeksiyonu önlemeye yetmediğini göstermiştir.

Diğer taraftan sokak virusu ile enfekte edilmiş hayvanda, beyinde immün globullerin bulunuşu abortif bir enfeksiyona sebep olabilmektedir. Bu immün baskının adreno - kortiko steroidler alınması veya streslerle ortadan kalkması sonucu, mevcut latent hal klinik bir kuduz tablosuna çevrilebilir. Bu oluşumun açıklığa kavuşması da yeni çalışmalarla mümkün olabilecektir.

Kuduz sabit virusunun henüz belirli olmayan enterferon meydana getirme gücü üzerindeki çalışmalarda hız vermek ihtiyacı kendini hissettirmektedir. Bu arada, virusun hücre içi replikasyon yerinde veya latent bir kuduz hastahğında, kanda enterferonun oynadığı rolün incelenmesi, yapılması icap edecek araştırmalar arasında yer almak lâzım gelir. İlişik antikorların ayrılmı olarak incelenmesi, nöron erimesinin mekanizmasını çözmede yardımcı olacak niteliktedir. Bugünkü çalışmalar kuduz hastahğında en azından nötralizan, kompleman tesbit eden, presipitan, hemaglutininin inhibitör ve hücre eriten (litik) olmak üzere beş tip antikorun varlığını göstermektedir.

Bu çeşitli antikorların aralarındaki ilişkiler ile immünite'de oynadıkları rol, yeteri kadar açıklığa kavuşmamıştır. Bunların değişik şartlar altında husule gelme dinamiği yeni araştırmalarla mümkün olacaktır.

KUDUZ VİRUSUNUN NON-İMMÜN MEKANİZMA İLE İNHİBİSYONU

Yapılan çalışmalar, kuduz ve sabit kuduz virusu ile çeşitli yollarla enfekte edilen deney hayvanları beyinde, tesbit edilen enterferonun hayvan için koruyucu bir mekanizma olarak gelişmekten ziyade virus enfeksiyonu neticesi geç olarak meydana gelen bir yan üretim mahsulü olduğu kanısı uyanmıştır. İnterferonun gerek hücrede virus replikasyonun olduğu yerde veya hayvanın latent kuduz enfeksiyonu sırasında kanda bulunması ve özelliklerinin araştırılması kuduz kliniğinin açıklığa kavuşturulmasında yenilikler gösterecek niteliktedir.

Kuduz virusunun R N A grup viruslar arasına girdiği yapılan çeşitli denemeler sonunda gösterilmiştir. Elektron mikroskopik çalışmalar sonunda hücre içi virusun bir ucu sivri ve tabanca kurşunu biçiminde olduğunu gösterdiği gibi ölçülerinin boy ortalaması 70 - 80 ve en 40 mili mikron olarak ölçülmüştür. Bu arada 180 milimikron uzunluğunda virionlara rastlanmıştır. Virusun enileme kesitlerinde, ortada bir çekirdek ve bunun etrafında kesif bir membran ve bu membranın dışında saçaklı bir görünümde 2'inci bir teşekkül mevcuttur. Sivri ucun mukabil tarafı konkav bir tabanı andırır. Çok defa bu tabanda içeriye doğru bir çentik vardır. Bu uçta, membranlara rastlanmaz. Virusun yüzeyi arı peteğine benzeyen, altı köşeli bir sıralanım gösterir. Saflaştırılmış virus preparasyonlarında yukarıdaki bulgular tesbit edildikten başka, uzun flamantöz şekiller ve denatüre olmuş parçalar gözlenir.

Virusun kimyasal yapısında R N A tesbit edildiği gibi etere duyarlılığı sonucu Lipit maddeler ihtiva ettiği gösterilmiştir. Kompleks yapı içerisinde pek çok protein komponentlerinin mevcudiyeti kabul edilmiştir. Bu çevre proteinlerinden biri muhtelif hayvan alyuvarlarını aglutine edecek güçtedir. Bu hemaglutinin, alyuvar reseptörlerini tahrip eden bir enzim ihtiva etmez. İnfektif kuduz virusunun sedimentasyon konstanti ortalama 600 kadardır. Virusun K.F. ye H.A. özellikleri enfektiv partikülle birlikte bulunur. Doku kültüründen virusu saflaştırmada varılan aşamalar yukarıda sıralanan bulguların teminini sağlamıştır. Bu konuda elde edilen bulgu ve bilgilerin tam bir açıklığa kavuşması için daha pek çok çalışmalara ihtiyaç vardır.

ÇOĞALMADA OLUMLU ETKİLER

Kuduz virusu ile enfekte edilmiş bir hücre kültürüne hemen ardından, L C M virusu ekilirse, kuduz virusu üremesi normalin üstünde bir aşama gösterir. Bu oluşumun spesifik bir özellikte olduğu kanısı uyanmıştır. Virus replikasyonunda 31 - 33°C, 39°C'a nazaran daha etkili olduktan başka U. V. ile ışınlandırılmış ve arkasından aktinomisin D ile muamele edilmiş hücrede, virus üremesinde aşikâr bir çoğalma gözlenmiştir.

HÜCREDE VIRUS GELİŞİMİNİN YERİ

8 - 9 saat önce enfekte edilen bir hücre protoplazmasında fluoressanlanmış antijenlerin ve normal protoplazma matriksinde, bün-

yesinde lifler ihtiva eden şekilsiz bir matriksin teşekkülünün aynı zamanda görülmesi elektron mikroskopla gözlenmiştir. Olgun virüsünler önce bu şekilsiz matriks çevresinde, ve daha ileri bir safhada içlerinde görülür. Virus, hücre içi vaküolü içerisinde bir nevi tomurcuklanma ile teşekkül eder ve bırakılır. Hücre sathında böyle bir oluşuma rastlanmaz. Hücre içinde çoğalan virusun küçük bir kısmı dışarıya çıkar. Diğer taraftan yalnız tomurcuklanma şeklinde hücre dışına çıkan virusun enfektiv olduğu şeklindeki görüşün ileri çalışmaları teyit edilmesi icap etmektedir. Virus antijenlerinin hücre sathında oluşumu şeklindeki görüş, antikor ve kompleman ihtiva eden serumla karşılaşan hücrenin erimesiyle izah kazanmaktadır.

GENETİK ÇALIŞMALAR

Kuduz virusuyla genetik çalışmalar (ısıya bağlılık, Ara C'ye direnç, ısıya duyarlılık, plak büyüklüğü) gibi özellikler plak tekniğinin bu virusta uygulanma ve geliştirilmesi oranında mümkün olabilmektedir. Böylece değişik orijinli ve tek virustan çoğaltılmış sokak ve sabit kuduz viruslarının yukarıda sayılan özelliklerinin incelenmesine yönelmiş bulunuyor.

KUDUZ AŞI UYGULAMASI İLE İLGİLİ BULGULAR

Yukarıda kuduz virusu ve konusu ile ilgili yenilikler kısaca belirtilmiştir. Bundan sonra aşağıdaki tablolarda her yıl, yıllık olarak hazırlanan ve Bakanlığa arzedilen istatistiki rakamlar 5 yıl için bir araya toplanarak gözden geçirilme imkânı hazırlanmış bulunmaktadır.

Beşer yıllık olarak tevhid edilen rakamlarımızın geçmiş yıllarla karşılaştırılmaları, bu konulardaki gelişmeleri bize vereceği gibi bundan sonraki yıllarda daha neler yapılmak icap edeceği hususları su yüzüne çıkaracaktır.

SONUÇLAR

Bundan önceki 5 yılda 155,929 insana mukabil son beş yıl içerisinde 163,276 şahıs kuduz aşı tedavisine alınmıştır. Bu süre içerisinde kuduz aşı tedavi istasyonlarının sayısı 260 lardan 446'ya çıkarılmış ve aşı istasyonları sosyalle bölgelerde ocaklara kadar götürülmüştür. Kuduz aşı tedavisine alınanların sayısındaki küçük çoğalma, istasyon adedindeki artışla ilgili görülebilir.

Diğer taraftan kuduz şüpheli ısırık nedeniyle aşı tedavisine alınanların sayısında hemen hemen bir fark görülmemektedir, hatta küçük bir azalma vardır (121,819'a mukabil son beş yılda 116,224). Buna mukabil 10 günlük gözlem sonunda aşıları kesilenlerde bir artış dikkati çekmektedir; 33,103'e mukabil 46,350. Bu durum yazımızın başında da bir nebze değindiğimiz gibi Hekim arkadaşın konuya eskisinden daha çok eğildiğini göstermesi nedeniyle olumlu bir gelişmedir. Önümüzdeki yıllarda şüpheli ısırığa maruz kalanların daha iyi bir seçimi yapılarak, kuduz aşı tedavisine hakikaten ihtiyacı olanların alınacağı ümit edilmektedir.

Son beş yılda, şüpheli ağır kuduz ısırığına maruz kaldıkları nedeniyle, toplam olarak 702 şahsa hiperimmün kuduz serumu ve aşı tedavisi yapılmıştır. (Yıl ortalaması, takriben 140). Bu süre içerisinde kudurarak ölen 19 şahıstan 5'inde serum uygulanmış olmasına rağmen, maalesef ölümler önlenememiştir. Geri kalan 14 şahıstan bir kısmına yaraları ağır olduğu halde kuduz serumu verilememiştir.

İlk tablolarda görüldüğü gibi bize bildirilen 64, Sağlık Bakanlığı kayıtlarına göre (hakiki rakam) 205 vatandaşımız şüpheli kuduz ısırığına maruz kaldıkları halde hekime baş vurmuş ve bu nedenle aşı tedavisine alınmayarak ve kudurarak ölmüşlerdir. Serum ve aşı tedavisine rağmen ölenlerin oranı % 0.012 dir. Bu oran bir evvelkinin (% 0.031) takriben yarısı kadardır (Tablo 3).

Aşıya bağlı ensefalit ve her türlü sinir sistemi iltihalleri 10 adet olarak bildirilmiştir. (% 0.006). Diğer taraftan yurt çapında yapılan bir ankete verilen cevaplara göre bu çeşit yan etkilerin toplamı 37 dir (% 0.023). Bu farklılığın nedenleri yazımızın başında eleştirilmiştir. Aşı endikasyonu konurken bu komplikasyonlar daima hatırlanmalı ve hakikaten aşı yapılmak üzere gelen vak'alar dışında gelişen güzel aşı uygulamaktan kaçınılmalıdır.

Tablo - 4 incelendiği zaman, evvelki yıllarda olduğu gibi, insanın şüpheli kuduz ısırığında köpeğin rolü (% 50) her zaman ve her yerde olduğu gibi kendini göstermektedir. Hakikatte bu oran % 80'lerin üzerindedir. Ne varki, çift ve tek tırnaklı hayvanların (2709) adet kuduz olgularını takiben bu hayvanlarla teması olan 20,000'e yakın insan aşıya alınmış, fare ısırıklı 9336 şahıs ve kuduran 224 şahısla çeşitli temasları nedeniyle 9551 şahıs kuduz tedavisine alınmıştır. 1968 tarihli kuduz aşı talimatımız iyi uygulandığı zaman bu rakamlar çok küçülecek ve oranları düşecektir. Kedi ısırık ve tırmalamala-

rı hemen hemen 2'inci sırayı alıyor. Yurdumuz'da evcil hayvanları arasında kedi'nin önemli yeri bunu izah edecek açıklıktadır. Vahş hayvanlardan sırayla, Çakal, Ayı, Kurt ve Domuz insanın kuduz şüpheli ısırıklarında yer almaktadır. Aşıya rağmen kuduran 19 şahıstan 18'i köpek ve bir tanesi ayı tarafından ısırılmış bulunmaktadır.

Tablo - 5'de baş-boyundan ısırıklılarda, tedaviye rağmen kuduranlar en yüksek (11 adet) bunu el ve koldan ısırıklar (8 adet) takip ediyor görünmektedir.

Tablo - 6'da aşıya rağmen kudurmalarında yara derinliği ve yüzeysel oluşu eş sayıda (9 adet) görülmektedir. Ancak birincide bu 30 bin 2'cide 50 bin ısırıkya göre kıyaslamak icap edecektir.

Tablo - 7'de 19 ölüm olgusundan 18'i çıplak ciltten ısırılanlar arasındadır. Bu bulgu çıplak ciltten ısırılmanın önemini belirtmiştir.

Tablo - 8 de aşıya rağmen kuduranların 15'i ilk 4 gün içinde hekime baş vuranlar arasındadır. Bundan önceki beş yıllık derlemede aynı durumu görüyoruz; bunun nedenini söylemek kolay olmamaktadır.

Tablo - 9 bize şüpheli ısırılarda hâdiseye sebebiyet veren hayvan ve insanlara ancak takriben % 1 oranında laboratuvar ve klinik teşhis konabildiği gerçeğini göstermektedir. Şüpheli ve kaçmış hayvan ısırıkları nedeniyle aşı tedavisine alınanlar hemen hemen % 99 za yaklaşmaktadır. Gözleme alma imkânı bulunan şüpheli ısırık ve temasa sebebiyet veren hayvan oranı yaklaşık olarak % 30'a yükselmiştir. Bu bulgu geçen 5 yıllık dönemde % 20 civarındaydı.

KARAR ve ÖZET

Yurdumuzda İstanbul Kuduz Müessesesi hariç 400'ü aşkın kuduz aşı istasyonlarından derlenen istatistiki bilgiler, bundan önceki yıllarda olduğu gibi son beş yıl (1965 - 1969) için derlenmiştir. Yazımızın başında kuduz aşı tedavisindeki son dünya görüşleri belirtilmiş ve bu hususlar 1968'de neşredilen kuduz aşı talimatına sokulmuş bulunmaktadır. Yurdumuzda 1971 yılından itibaren kuduz şüpheli bir ısırağa sebebiyet veren hayvanın gözlem süresi 10 gün olarak düzeltilmiş ve yürürlüğe girmiştir. Şüpheli ısırıklı bir şahsın tedavisinde, 14 günlük şemanın tamamlanmasından sonra 10'ncü ve 20'nci günlerde birer takviye tedavisi hayvanın kuduz olduğu kat'i olan her ısırıklı vak'ada tavsiye edilmektedir.

Yazımız'da, kuduz virusu ve özellikleri ile ilgili son 10 yıla ait yeniliklere değinilmiş bulunmaktadır. Başlanılan bu ileri çalışmaların açıklığa kavuşacak sonuçlarını ve bunların pratik uygulamaya girecek verimli neticelerini, göreğimiz günler uzak değildir.

Bundan önceki yazılarımızda da belirtildiğı gibi insan kuduzunun asıl nedeni olan sırayla sokak köpeğı ve vahşî hayvan problemlerimizin hemen hemen hiç değışmeden olduğı gibi durduğı acı bir gerçektir.

Şüpheli ısırığa maruz kalan insanın aşî ile tedavisi ve bu konuda iyi organize olmuş bir kuruluşun sağlanması yolundaki çabalara devam edilmesi problemin önemli bir parçasıdır. Diğer taraftan gerek insan kuduzu ve gerekse çevremizdeki evcil hayvanların kuduzunu kontrol altına almak zorunluluğı vardır. Bunun için :

- 1 — Başboş köpek (sokak köpeğı) konusunun ciddi bir şekilde ele alınarak, çeşitli yöntemleriyle işlenmesi ve nihayet sahipli köpek ve kedinin, koruyucu nitelikte aşlanması icap eder.
- 2 — Yurt çapında yapılacak tarama ve incelemelerle, Türkiye'de kuduzun tabii enfeksiyon mihraklarının ortaya çıkarılması önemli bir konudur.

Takdir edileceğı gibi bütün bu hususlar Sağlık Bakanlığı ile beraber çeşitli organizasyonların müşterek ve bir program içerisinde çalışmaları ile başarılabilecektir.

TABLO. 3

Kuduz ve kuduz şüpheli (A, B, C) ve müşahade sonunda kuduz olmadığı anlaşılan (D) ısırıklılarda aşılananlar, aşıya rağmen ölenler ve komplikasyonlar.

(Results of Semple Type Rabies Vaccinated and Death and Complications Among Vaccinated.)

Seneler (Years)	Isırılan hayvanın hastalık haline göre tedaviye alınanlar, ölenler ve komplikasyonlar. (Number of patients treated according status of biting animal.)					
	Kuduz veya kuduz şüpheli (A,B,C) (Rabies or unknown)			Müşahade sonunda sağlam (D) (Healthy at the end of observation.)		
	Aşılanan sayısı	Antrabik serum verilenler sayısı Serum given	Kudurarak ölen Rabies Adedi %'si	Kompli- kasyon Compli- cation Adedi %'si	Aşılanan sayısı Vacci- nated	Kompli- kasyon Compli- cation
1965	24,164	288	5	1	8,424	
1966	21,738	131	2	1	8,588	
1967	23,225	136	6	3	8,047	
1968	22,760	57	2	—	9,029	1
1969	24,334	100	4	3	12,262	1
Toplam	116,224	702	19 0.017	8* 0.006	48,350	2*

* Bir anket sonunda toplanan rakam 37 dir; % 0.023.

TABLO. 4
İsran hayvan nev'i ve asiya rağmen kuduranların dağılımı
(Types of Animals and Human Rabies in Treated Persons.)

Seneler (Years)	Köpek (Dog)	Kedi (Cat)	Kurt (Wolf)	Çakal (Jackal)	Ay (Bear)	Domuz Wild pig)	Fare (Mouse)	Tek tir. (Horse, (donkey)	Çift tir. (Sheep, cow)	İnsan (Human)	Kuşlar (Birds)	Diğer (Others)
1965	11,845	5	2,667	454	432	312	2,535	1,643	1,707	1,676	404	194
1966	9,083	2	2,481	404	391	5	1,794	1,750	2,533	2,067	535	211
1967	10,583	5	2,517	181	185	—	1,907	1,552	3,002	2,188	633	244
1968	11,423	2	2,153	38	187	1	1,751	1,188	3,225	1,606	646	517
1969	13,854	4	2,229	1	109	86	1,351	1,370	2,005	2,025	1,100	203
Toplam	56,700	18	12,047	1,078	1,304	404	9,336	7,503	12,472	9,551	3,338	1,359

TABLO. 5

Yaranın vücuttaki Yeri ve Aşıya Rağmen Kuduranların Dağılımı
(Localization of Wound and Human Rabies in Treated Persons)

Seneler (Years)	YARA (WOUND)				
	Bas (Head) Sayı Ölen	Kol (Arm)	Gövde (Body)	Bacak (Leg)	Temas (Contact)
1965	2.183 2	5.822 3	957 —	6.898 —	8.304 —
1966	3.037 2	4.648 —	678 —	6.138 —	7.237 —
1967	4.351 4	5.226 2	216 —	5.337 —	8.098 —
1968	5.037 1	4.446 1	202 —	5.295 —	7.780 —
1969	5.319 2	5.928 2	100 —	5.795 —	6.182 —
Toplam	19.927 11	26.080 8	2153 —	30.463 —	37.601 —

TABLO. 6

Yaranın Karakterine göre Tasnif ve Aşıya Rağmen Kuduranların Dağılımı

(Status of Wound and Human Rabies in Treated Persons)

Seneler (Years)	Yaranın Vaaflı (Status of Wound)		
	Derin (Sever)	Sathi (Slight)	Temas (Contact)
1965	4.385 3	11.475 2	8.304 —
1966	5.748 2	8.753 —	7.237 —
1967	6.038 3	9.062 3	8.098 —
1968	5.941 —	9.039 1	7.780 1
1969	7.972 1	10.180 3	6.182 —
Toplam	30.084 9	48.539 9	37.601 1

TABLO. 7

**Çıplak Ciltten veya Elbise Üzerinden Isırıldığına göre Tasnif
Ve Aşıya Rağmen Kuduranların Dağılımı**

(Wound from Bare Skin or Through Clothes and Human Rabies in Treated Persons)

Seneler (Years)	Çıplak ciltten		Elbise üzerinden (Through Clothes)		Temas (Contact)	
	1965	8007	5	7853	—	8304
1966	6392	2	8109	—	7237	—
1967	6650	5	8480	1	8098	—
1968	6999	2	7981	—	7780	—
1969	8272	4	9880	—	6182	—
Toplam	36320	18	42303	—	37601	—

TABLO. 8

**Isırılan Gün ile Aşı Tatbiki Arasında Geçen Zaman ve Kuduranların
Dağılımı**

(Time Between Bites and Beginning of Treatment and Human Rabies in Treated Persons)

Yıllar	G Ü N L E R (Interval days)									
	0—4		5—7		8—14		15—21		21 /	
1965	18304	4	2548	1	1602	—	655	—	55	—
1966	15532	2	3252	—	2079	—	768	—	7	—
1967	12997	6	4027	1	2979	—	1999	—	355	—
1968	13642	—	5405	—	2332	2	847	—	534	—
1969	7767	3	4115	—	4662	—	4917	—	2873	—
Toplam	68242	15	21347	2	13645	2	9186	—	3804	—

TABLO. 9**Vak'aya sebep olan Hayvanların Kuduz Olma İhtimallerine
Göre Tasnif****(Possibility Of Rabies by Lab., Clinically, Unknown)**

Yıllar (Years)	Kategoriler (Categories)		
	A	B	C
1965	339	79	23755
1966	141	100	21497
1967	242	222	22764
1968	81	301	22378
1969	182	137	24015
Toplam:	985	839	114405

- A. Laboratuvarca teşhis konmuş (Rabies by Lab. Finding)
B. Klinik kuduz (Rabies by clinical finding)
C. Bilinmeyen (Suspicious)

**RESULTS OF RABIES VACCINATION BY
SEMPLER METHOD IN TURKEY DURING LAST FIVE
YEARS (1965-1966) AND A REVIEW OF PROGRESS**

by

Azmi ARI M.D.

Specialist on Bact. and Virology

SUMMARY :

A review of the progress in rabies researchs and the results of rabies Vaccination in Turkey have been collected and published in every 5 to 10 years. We find it useful for the people who have engaged to work in the field of human and animal rabies.

In this occasion, the new conception in the treatment of person who has been bitten by rabies animals which was already introduced to our regulation, reviewed. They were namely :

- 1 — The use of preexposure rabies Vaccination Schedule and study the seroconversion in Vaccinated persons,
- 2 — Two additional shots of rabies Vaccine in ten days interval to every treated person who has been bitten by animal proved rabies either by laboratory tests or by clinical symptoms.
- 3 — To remind the importance of the treatment of wound, to specify the procedure as it is given in the latest expert committee report of W H O, no. 321,
- 4 — Give up the rabies Vaccination for the people who is bitten by mouse in the city; whereas, compulsory vaccination applied to all persons bitten by any bats and Rodents in the field.

- 5— The dose of vaccine increased to 6 ml/day, for the first 7 days of the treatment for the persons who have severely been bitten and serum plus vaccine scheduled.

At the present time, our group deal with the following three objects as well, to evaluate :

- a) Dispatching of Vaccine in the present best condition to the field,
- b) Seroconversion studies in vaccinated throughout the country,
- c) To find out the real figures and proportion of the complication (site effect) as a result of rabies vaccination; Collecting information from all hospital including Universities hospitals and large hospital the result is almost 37 cases out of 162,000 vaccinated, (1 case for every 4378 Vaccinated).

Researchs, and the latest news on rabies Virus and, vaccine production were shortly summerised for national interest.

The tables in Turkish text represent the different aspets of the rabies vaccine treatment during the last five years throughout the country except Istanbul area.

In table 1, it is given the total incidence of rabies together with vaccinated and nonvaccinated. In the last column complication is presented, These figures have been collected from hospital by questionaring; as it is mentioned above.

The table following the first is presenting number of foci for rabies; in the first column for domestic animals then in the following columns are shown number of animals. Horse and donkey, cows, sheeps and finaly dogs and cats. The last one present the overall total.

The observation period of the animals which are suspicious for rabies has been accepted for 10 days instead of 13 as it is used to be.

In general, there has been great number of people in the cities who consult the medical otority for their wound; as a result of a continuons surveillance in Ankara city, it is observed that over 60 % of these, there was nothing to do with rabies.

This is of course different for small community.

From the table - 3, it is observed that, the total number of human being who received rabies vaccine treatment sums up 162,574 within the last 5 years it used to be 155,939 in the previous 5 years period; there is almost not significant difference. On the other hand, the number of Vaccinated increased from 33,103 to 46,350 among the wounded persons where animals observed healthy during observation perial.

Antirabic hyperimmun serum treatment has been applied to 702 individuals. The average annual figure is about 140.

Unfortunately there are about 5 cases of rabies who received serum plus Vaccine treatment. The paralytic accident due to rabies vaccine treatment registered almost 10; where as a survey reveal 37 cases in the same period.

From the next tables, it is very clear that, stray dogs and cats are the main modestic animals which have been primarely responsible for human rabies.

Therefore, the focus of the control measures Should and must be concentrated on the stray dog; to destroy them in one hand, to vacinate on the other the ownedone,

L I T E R A T Ü R

- 1 -- Atanasiu, P., and co-workers, 1967, Rabies neutralizing Antibody response to different schedules of serum and vaccine inoculations in man-Exposed Persons : Part 4, *Bul. Wld. Hlth. Org.*, 36, 361-385
- 2 -- Ari, A., 1965, Türkiye'de son bey yıllık 1960-1964 Simple asidi kuduz aşısı tahlil ettiği notisleri, *Türk Hij. Tec. Biyol. Derg.*, 153-166
- 3 -- Ari, A., 1969, Kuduz aşısının Nonspesifik Etkileri. 1 - Broşiyal Astında İncelenmeler, *Sağlık Derg.*, 11-12, 25-31
- 4 -- Ari, A., 1970, Kuduz'da usulanadan önce aktif immunizasyon, *Mikrobiyoloji Derg.*, 163-166
- 5 -- Campbell, J.B., and others, 1968, Present Trends and the Future in Rabies Research, *Bul. Wld. Hlth. Org.*, 38, 373-381
- 6 -- Fenje, P., and Pinteric, L., 1966, Potentiation of Tissue culture Rabies Vaccine by adjuvants, *Ann. J.P.H.*, 36, 2106-2113
- 7 -- Haber, K., 1967, Rabies: Incidence and immunization in the United States, *Med. Clinics of North America*, 51/3, 692-700
- 8 -- Horsfall and Tamm, 1966, *Viral and Rickettsial Infections of Man*, Fourth Ed.
- 9 -- Selimov, M.A., Aksenova, T.A., 1970, Sovyetler Birliği Polioyelit ve Virus Ensefalitleri Enstitüsünde doku kültüründe kuduz aşısı çalışmalarını, *Mikrobiyoloji Derg.*, XXIII, 102-117
- 10 -- Selimov, M.A., Aksenova, T.A., Serçenova, E.B., 1970, Sovyetler Birliği Polioyelit ve Virus Ensefalitleri Enstitüsünde doku kültüründe hazırlanan kuduz aşısıyla uygulama çalışmaları, *Mikrobiyoloji Derg.*, XXIII, 113-120
- 11 -- Simple asidi ile kuduz aşısı tahlili, 1968, Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı yayımlanmıştır.
- 12 -- Tunçman, Z.M., 1967, Kuduz konusunda yenilikler, kuduz konusunun elektron mikroskoptaki stüferi hakkında, *Mikrobiyoloji Derg.*, XX, 108-116
- 13 -- Tunçman, Z.M., 1970, Türkiye'de son 10 yıllık 1958-1967 kuduz epidemiyolojisi hakkında, *Mikrobiyoloji Derg.*, XXIII, 148-164
- 14 -- WHO Expert committee on Rabies, 1969, Technical Report series, No: 321
- 15 -- WHO, Laboratory Techniques in Rabies, 1966, Monograph Series, No: 23
- 16 -- WHO, World Survey of Rabies, 1968, by the Veterinary Public Health Unit.

1968-69 VE 1969-70 MEVSİMLERİNDE İNFLUENZA DIŞI
VİRÜTİK SOLUNUM HASTALIKLARI İLE İLGİLİ
SEROLOJİK BULGULARIMIZ

Dr. Elhan ÖZLUARDA

Refik Saydam Merkez Hıfzassıhha Enstitüsü, (WHO) Influenza Merkezi

1968-69 ve 1969-70 mevsimlerinde ülkemizdeki grip enfeksiyonu durumu ile ilgili laboratuvar bulgularımızı, Hong Kong gribi salgını münasebeti ile yayınlamıştık (1, 2).

Gerek bizim laboratuvar bulgularımız, gerekse bütün dünyadaki salgınları bildiren Dünya Sağlık Teşkilâtı (WHO) bültenleri (3-8), bu süreler içinde Hong Kong gribi yanında, diğer solunum virusları ile meydana gelen akut solunum hastalıkları (ARD) nın zaman zaman aktivite gösterdiklerini ortaya koymaktadır. Aşağıdaki kısa raporumuz bu konudaki bulgularımızı özetlemektedir.

Materyel ve Metod

İncelenen serumlar : 1) 1968 Eylül - 1969 Mayıs ve 1969 Ekim - 1970 Nisan ayları arasında yukarı solunum enfeksiyonu şüphe edilen hastalardan alınarak gönderilmiş çift ve tek serumlar, 2) Aynı süreler içinde, ülkemizin muhtelif illerindeki normal şahıslardan alınarak Wassermann testi yapılmak üzere Enstitü'ye gönderilmiş olan serumlar.

Kullanılan deney: Makroteknikle (WHO plaklarında) kompleman birleşmesi (CF) testi.

Antijenler: İnfluenza A ve B solübl antijenleri yanında, yine laboratuvarımızda hazırlanmış adenovirus, psittacosis ve Q-humması antijenleri.

Sonuçlar

Tablo 1 ve 2 de görüleceği üzere, adenovirus antikorları seviyeleri 1968-69 mevsiminde hasta ve normal şahıs serumlarında, evvelki yıllara nazaran fazla bir değişiklik göstermediği halde, 1969-70 mevsiminde adenovirusların aktivitelerinin ülkemizde artmış olduğunu aksettirmektedir. Olumlu sonuç yüzdesi arttığı gibi, antikor titre ortalamaları da son mevsimde yüksek bulunmuştur.

Yine Tablo 1 ve 2 deki rakamlardan, psittacosis antijeni ile alınan olumlu sonuçların son iki mevsimde gittikçe azaldığı ve bu süreler içinde amilin fazla aktivite göstermediği anlaşılmaktadır.

Table 2 — Son İki Mevsimde AHD Hastaları ve Sağlıklı Sahib Serumlarında Yapılan Cf Testindeki Ortalama Bulguların ve Antikor Titresi Ortalamalarının Eyselki Mevsimlerle Mukayesesi)

Table 2 — Comparison of the Frequency of Positive Results and Mean Titres of Cf Antibodies in the Sera of AHD Patients and Healthy Population during 1968-69 and 1969-70 with the Findings of the Previous Seasons.

Serumlar Sera of Sick	Mevsim Season	Influenza A			Influenza B			Influenza ohmipniz			Adenovirüs			Psittacosis			Q-fever	
		Positive %	Mean titre	Positive %	Mean titre	Positive %	Mean titre	Positive %	Mean titre	Positive %	Mean titre	Positive %	Mean titre	Positive %	Mean titre	Positive %	Mean titre	
Hasta patients	1967-68	14	15	6	12
	1968-69	19	15	20	12
	1962-63	6	10	3	8	92
	1963-64	17	11	24	15	55
	1964-65	23	16	0	12	72
	1965-66	35	18	8	10	50
	1966-67	44	16	20	11	44
Sağlıklı healthy	1967-68	28	12	19	7	63
	1968-69	29(91)	15(51)	11(*)	14(47)	60(50)
	1969-70	28	24	18	11	43
	1957-58	7	..	2
Tutuk serumları	1959-60	11	..	27	10
	1962-63	13	..	20	10	40
	1966-67	22	..	51	11	40
	1964-65	18	..	40	14	33
	1965-66	17	..	38	10	40
Healthy population	1967-68	46	15	53	13	41
	1968-69	38	12	18	9	48
	1969-70	41	16	7	12	53
	1957-58

(*) Bu rakamlar yalnız 1969 un ilk yarısını aittir. — Only the first half of 1969 is included.
Not : Ortalama titreler asgari seviyeyi göstermektedir. — Mean titre shows the minimum antibody level.

Tablo 1 deki Q-humması enfeksiyonu ile ilgili rakamlar, son iki mevsimde bu ajan ile meydana gelen yeni vak'aların pek az olduğu fikrini vermektedir.

Son iki mevsimin bulgularını daha evvelki sekiz mevsimdeki durum ile kıyaslama olanağını veren Tablo 2 den şu sonuçlar çıkarılabilir :

a) 1969-70 mevsiminde ortalama antikor titresinin son on mevsimdeki rakamların üzerine çıkışı, bu sürede influenza A virusla meydana gelen yeni enfeksiyonların fazlalığını, diğer bir deyimle yeni salgının genişliğini göstermektedir.

b) Adenovirus antijeni ile olumlu sonuç veren serum yüzdesinin 1969-70 mevsiminde en yüksek seviyeye varışı ve ortalama antikor titresinin de oldukça yüksek bulunuşu, 1969-70 mevsiminde Hong Kong gribi yanında adenovirus enfeksiyonlarının da son derece aktivite gösterdiklerini ortaya koymaktadır.

c) Yine geçen mevsimde, influenza B viruslarının da, seyrek olmakla beraber, yeni vak'alara sebep oldukları anlaşılmaktadır.

d) Psittacosis grubu enfeksiyonlar, bu serolojik bulgulara göre, son mevsimlerde gittikçe azalmıştır.

e) Q-humması enfeksiyonları da son birkaç mevsim esnasında zaman zaman tamamen ortadan kalkmıştır.

Özet

Hasta ve normal şahıs serumlarında yaptığımız laboratuvar testleri, 1969-70 mevsiminde ülkemizde, Hong Kong gribi yanında, adenovirusların ve influenza B virusun sebep olduğu enfeksiyonların da hüküm sürdüğünü göstermiştir. Grip pandemisi esnasında dünyanın birçok ülkelerinde, diğer virütik akut solunum hastalıkları (ARD) etkenleri de izole edilmiştir. Grip aşılarının gripal enfeksiyonların yayılmasını önlemekteki başarısızlığının bir nedeni de şüphesiz bu durumdur.

Psittacosis ve Q-humması enfeksiyonlarının aktiviteleri de, serolojik bulgularımıza göre, ülkemizde gittikçe azalmaktadır.

THE SEROLOGICAL INVESTIGATIONS OF ARD INFECTIONS IN TURKEY DURING 1968-69 AND 1969-70 SEASONS

Ehan ÖZLÜARDA, M.D.

Refik Saydam Central Institute of Hygiene, WHO National Influenza Centre

Our laboratory findings regarding to the 1969-70 Hong Kong influenza epidemic in Turkey have already been published in the previous issues of this Bulletin (1, 2). This paper deals with the results of the serological tests made for adenovirus, psittacosis and Q-fever infections in Turkey during 1968-69 and 1969-70 seasons.

As can be seen from the Tables 1 and 2, adenoviruses were the second agents prominent after influenza A during 1969-70 season. Although there have been new cases with influenza B virus, their frequency were much less than the influenza A and adenovirus infections.

Psittacosis and Q-fever infections are lessening in this country according to the results of CF tests made on the sera of ARD patients and healthy persons.

L I T E R A T Ü R

- 1 — Özlüarda, E., 1968, Hong Kong gribi ve etkeni ile yaptığımız laboratuvar çalışmaları - The Hong Kong Influenza and Preliminary Study of HI Antibodies to its Causal Agents, Türk Hij. Tec. Biol. Der. 244-261
- 2 — Özlüarda, E., 1970, 1969-70 influenza epidemisi ve laboratuvar bulgularımız - 1969-70 Hong Kong Influenza Epidemic in Turkey and Results of the Laboratory Studies, Türk Hij. Tec. Biol. Der., 110 - 121
- 3 — WHO, Weekly Epidemiological Record, 1968, 43, 523, 537, 560, 517, 662.
- 4 — Ibid., 1969, 44, 129, 161, 169, 189, 193, 194, 219, 221, 227, 241, 250, 271, 304, 356, 451, 458, 482, 511, 612, 661, 678.
- 5 — Ibid., 1970, 45, 1, 28, 37, 46, 85, 100, 117, 118, 125, 143, 149, 157.
- 6 — Antonova, L.V. ve ark., 1969, Fourth Quarterly Report for 1968 of the Regional Influenza Centre in the USSR.
- 7 — Antonova, L.V. ve ark., 1969, Report of the Regional Influenza Centre in the USSR for the First Quarter of 1969.
- 8 — Antonova, L.V. ve ark., 1970, Fourth Quarterly Report for 1969 of the National Influenza Centre, Institute of Virology, Moscow.

**34 SENE MUHİT HARARETİNDE BEKLETİLEN
BAZI İLAÇLARIN STABİLİTESİ ÜZERİNE MÜŞAHEDELER**

Doç. Dr. Orhan N. YALÇINDAĞ

Eczacı Ertan ONUR

Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü
İlaç Kontrol Şubesi - Ankara

Muhit hararetinde uzun zaman beklemiş ilaç veya drogların stabilitesi hakkında literatürde pek az bilgi vardır.

41 sene saklanan Belladen ve Jusqulam yapraklarının stabilitesi incelenmiştir (1)

1940 - 1945 yılları arasında imal edildikleri anlaşılan ve üzerlerinde 0,02 gr. Morphine HCl-1 ml. yazılı ampullerin en az 10 yıl sonra analize tabi tutuldukları bilinmektedir (2).

Biz imallerinden en az (34) yıl geçmiş bazı ilaç ve prodüilerin stabilitelerini tetkik etmek fırsatını bulduk.

Bunları kısaca sıra ile veriyoruz :

1 — Amp. Kinin klorhidrat :

Kinin klorhidrat	0,50 gr.
Üretan	0,30 gr.
Distile su k.m.	2,00 ml.

Bu ampuller karanlıkta, mukavva kutuda, muhit hararetinde saklanmışlardır. Açık esmer renkte idiler. Çönkütü yoktur, berraktırlar. Kâğıt kromatografisile tetkikte kinin klorhidratdan başka leke vermedi, standartla aynı Rf değerini verdi. pH = 5,2 kimyevi dozajda 500 mgr. yerine 507 mgr. Kinin klorhidrat bulundu.

2 — Amp. Emetin :

Çözelti esmer - sarı renkte bulundu, emetin teşhisi müsbettir. Kieselgel HF 254 (E. Merck) üzerinde yapılan ince tabaka kroma-

tografisinde 254 milikronluk UV, ile uylendirmada, rengi koyulaşmış eski çözeltilinin, taze hazırlanana nazaran fazla mavî flüoresans verdiği görüldü.

3 — Alçı, ağzları lehimli teneke kutularda muhafaza edildiği halde alınan nümune ağırlığının yarısı kadar su ile karıştırıldı. 10 dakika zarfında donduğu görülerek donma kabiliyeti normal bulundu.

4 — Antipyrine komprimeleri normal görünüşte ve ılık suda dağılma müddeti 10 dakika bulundu.

5 — Asetil salisilik asit komprimelerinin dağılma kabiliyetleri normal bulunmuştur. Rütubetsiz mantakalarda saklananlar (Ankara) normal manzarada görüldüler, kutularında aset asidi kokusu olmadığı gibi, komprimelerde salisil asidi isbatlanamadı. Buna mukabil rütubetli ve yazları sıcak olan mantakalarda (Adana) saklananlar, aynı ambalajlarda oldukları halde (mukavva kutular) komprimelerin üzerinde uzun iğne şeklinde kristaller görüldü. Komprimeler birbirlerine hafif yapışmışlardı ve kutudan aset asid kokusu gelmekteydi. Komprimelerin üzerindeki kristallerden bir kağıt bir kağıt ml. su ile çalkandı, 1 damla % 10 Fe Cl çözeltilisi ilâvesinde menekse renk hasıl olmakla asit salisilik oldukları anlaşıldı. Bu şekilde rütubet ve hararetin asetil salisil asidi komprimelerini zamanla kısmen parçaladığı görülmüyor.

6 — 34 sene beklemiş pyramidon komprimelerinin normal görünüşte oldukları ve ılık suda hemen dağıldıkları görüldü.

7 — 34 sene beklemiş Kınır klorhidrat komprimelerinin normal görünüşlerini muhafaza ettikleri ve ılık suda hemen dağıldıkları görüldü.

8 — 34 sene beklemiş ve cam tüplerde muhafaza edilmiş pron-tosil komprimelerinin normal manzarada oldukları ve ılık suda hemen dağıldıkları tesbit edildi.

9 — 34 sene saklanmış amp. Huile-camphe'nin normal görünüşte olduğu tesbit edildi.

10 — Cam ampullerde ve karanlıkta muhafaza edilen Chloroforme anestetik'in fransız kâdeksindeki (3) şartları doldurduğu görüldü.

11 — 35 sene ağza iyice kapalı olarak cam şişelerde karanlıkta muhafaza edilmiş Gehe und Co. Dresden - menşeli Pepsin'in aktivitesinin sadece % 17 sini muhafaza edebildiği tesbit edildi.

12 — Amp. Apomorphine HCl 10 mgr./ml. ampullerde sarı - beyaz bir çökelek görüldü, pH = 4,5 çözelti süzülüp uçuruldu. Apomorphine reaksiyonlarını verdi. Spektrofotometrik miktar tayininde % 31 apomorphine kaybına uğradığı bulundu.

13 — Amp. Caféine 0,25 gr./ml.

Çözelti berrak, renksizdir. pH = 7,5 müreksit reaksiyonu müsbet. İodometrik dozajında Caféine 232,4 mgr (% 7,04 noksan) olarak tesbit edildi.

SONUÇ

Bir kısmının hazırlanmalarında kullanılan sivağ maddeleri ve hiç birinin imal tarihlerindeki analiz neticeleri bilinmediği halde 34 sene gibi uzun bir zaman kendi halinde bekletilmiş bazı ilaçların durumları hakkında müşahede edilen hususlar tarif edilmiştir.

**QUELQUES L'OBSERVATIONS SUR LA
STABILITE DE CERTAIN MEDICAMENTS GARDES
A LA TEMPERATURE AMBIANTE DEPUIS 34 ANNEES**

Par

Orhan N. YALÇINDAĞ

Erten ONUR

Institut Central d'Hygiene - Laboratoire
de Contrôle des médicaments - Ankara

Dans la littérature pharmaceutique, il y a trop peu de publication sur la stabilité des médicaments ou drogues déposés pour longtemps à la température ambiante.

On a étudié stabilités des feuilles de belladone et de jusquiame gardés pour 41 ans à la température du laboratoire (1).

On a fait l'analyse des solutés de Morphine préparé entre 1940 - 1945. Etiqueté de 0,02 gr. Chl. de Morphine à 1 ml., après au moins dix ans (2).

Nous avons trouvé l'occasion d'étudier les stabilités de certains produits pharmaceutiques et médicaments, dont ils étaient gardés au moins 34 ans après leurs préparations.

Nous les décrivons ci - dessous :

1 — Ampoules chlorhydrate de Quinine :

Chl. de Quinine	0,50 gr.
Uréthan	0,30 gr.
Eau dist. q.s.p.	2 ml.

Ces ampoules sont gardés dans les boîtes en carton et en sombre à la température ambiante. Le couleur de la soluté était brun - clair. Pas de précipité. Ils étaient claire. Par chromatographie sur papier il n'a pas donné des taches étrangères. pH de la soluté était 5,2. Dosage chimique nous a donné 507 mgr. de Chlorhydrate de Quinine pour chaque 2 ml.

2 — Ampoules Chlorhydrate d'émétine. (0,04 gr. p. ml.)

Soluté est jaune - brun. Identification de chl. d'émétine est positif. La CCM sur les plaques couvrit avec une couche de GF 254 (E. Merck) nous a montré aux rayons Uv 254 mil. mu. les soltués vieillis et brunis, des tâche fluotescents bleu, en même temps tâches normale. Ça nous a montré une dégradation de l'émétine.

3 — Plâtre - Il était gardé dans des boites en fer étamé. Gâché avec la moitié de son poids d'eau il a fait prise dans lo minutes. Il était conforme aux pharmacopées.

4 — Les comprimés d'Antipyrine gardés 34 ans, désagrégeaient dans l'eau tiède, dans 10 minutes.

5 — Les comprimés d'acide acétylsalicylique montraient un temps désagrégation normale. Ceux gardés dans un endroit sec, les compr. étaient à un aspect normale, Dans leurs boites on n'a pas pris l'odeur de l'acide acétique et dans les compr. on n'a pas décelé l'acide salicylique. D'autre part, les compr. acide acétylsalicylique gardés dans les mêmes emballages, mais dans un endroit humide et chaud, montré des grandes aiguilles au dessus, qu'ils étaient acide salicylique et les boites avaient l'odeur de l'acide acétique.

6 — Les comprimés d'Aminopyrine étaient à l'aspect normal et désagrégé de suite dans l'eau à 37°C.

7 — Les comprimés de chlorhydrate de quinine étaient à l'aspect et dureté normal et désagrégeaient de suite dans l'eau à 37°C.

8 — Les comprimés de Prontosil gardés 31 ans dans les tubes en verre étaient a l'aspect normal et désagrégeaient de suite dans l'eau à 37°C.

9 — Ampoule Huile camphré était a l'aspect normale.

10 — Chloroforme anesthésique gardé dans les ampoules en verre et en obscurité depuis 34 ans était conforme à la pharmacopée Française VIII ed.

11 — Pepsine gardé 35 ans, dans les flacons en verre bien bouché, (Gehe. Co. - Dresden) dans l'obscurité montrait seulement 17 % d'activité.

12 — Soluté injectable Chlorhydrate d'Apomorphine 10 mgr./ml. montrait un précipité blanc - jaunâtre dans les ampoules, pH = 4,5. Solution est filtré et évaporé, résidu donne les réactions d'Apomorphine. Par dosage spectrophotométrique on a trouvé une perte de 31 % d'Apomorphine.

13 — Soluté inj. de Caféine - 0.25 gr./ml.

Soluté incolore et claire. pH = 7,5 réaction de murexide est positive. Par dosage iodométrique nous avons trouvé 232,4 mgr. Caféine au lieu de 250 mgr. (7,04 % moins).

L I T E R A T U R

- 1 — Denoel, A., 1962, Pharm. Acta Helv., 37, 283.
- 2 — Gundersen, E., Mørch, J., 1955, Dansk Tidsskr. Farm., 29, 81.
- 3 — Pharmacopée Française, VIII. ed., (Paris, 1965).

STREPTİDİN'İN DÜZ ADELE ÜZERİNE SPAZMOLİTİK VE RELAXAN ETKİSİ

Doç. Dr. Orhan ALTINKURT

Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Streptomycin gebe laboratuvar tecrübe hayvanları üzerine abortif etkir (1). Keza streptomycin sıçan kolonu üzerine (2). Ve kobay ileumu üzerine (3) relaxant etkilidir. Yine streptomycin'in çizgili adaleye curarisanant etkisi vardır (4). Streptomycin'in tavşan, kobay ve fibromyomlu kadın uterusu üzerine relaxant etkisi de vardır (5). Bunun yanında bazı antibiyotiklerin verilen doza göre değişen ya stimulan veya depressan olarak bifazik etki gösterdiği de bilinir.

Streptomycin'in relaxant etkisinin formül yapısındaki guanidin ve diamino gruplarından olabileceği yazılmıştır (2). Bunu teyid etmek ve incelemek için streptomycin molekülü kimyasal olarak verilen metodlarla parçalandıktan (6, 7, 2) sonra elde edilen streptidin ve streptobiosamin'le düz adale üzerinde etkileri denendi.

MATERYEL VE METOD

Kobay uterusu'nun incelenmesi; 37° hararete buhunan ve Dale solusyonu ile beslenen izole organ banyosunda yapıldı. Rezervuar hacmi 50 ml. dir.

Streptomycin'in streptidin'in ve streptobiosamin'in etkileri, asetilkolinle kontraksiyona sevkedilen adale üzerinde incelendi.

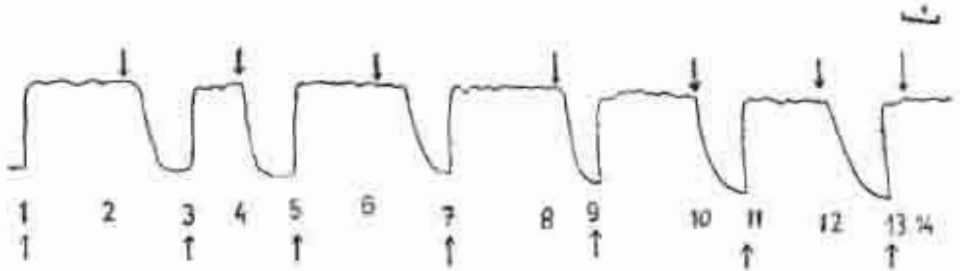
Kullanılan diğer maddeler :

Acetylcholin 10⁻⁶
Streptomycin sulfat (R) aquibb
Streptidin sulfat
Streptobiosamin

NETİCE VE MÜNAKAŞA

Acetylcholin'in 1 mikrogramının meydana getirdiği uterus kontraksiyonunun maksimal seviyesinde, streptomycin, streptidin ve streptobiosamin, rezervuara ilâve edildi. Burada 500 mg. streptidin, 100 mg. streptomycin ve 0.5 ml. streptobiosamin miktarıyla deney yapıldı. Streptomycin ve streptidin relaxan etkidiği halde streptobiosamin etkisiz kaldı. Deneyde 100 mg. streptomycin'in 500 mg. streptidin'e eşit olarak antispazmodik etkidiği yani streptidin'in 5 defa streptomycin'den az etkili olduğuna tesbit edildi. Streptobiosamin'in 0.5 ml ve daha yüksek dozlarının da etkisiz (inaktif) kalmasına rağmen, streptobiosaminle streptidin'in streptomycin olarak beraber bulunması halinde, streptobiosamin streptidin'i aktive ederek synergie etkidiği anlaşıldı.

Burada yalnız acetylcholinle ve yalnız kobay uterusundaki streptidin'in etkisi incelendi.



Şekil-1
Kobay uterusu

Şekil - 1

1,3,5,7,9,11,13	Acetylcholin 1 mgr.
2	Streptidin 0.5 gr.
4	Streptomycin 100 mgr.
6	Streptidin 1 gr.
8	Streptidin 1 gr.
10	Streptomycin 100 mgr.
12	Streptidin 1 gr.
14	Streptobiosamin 0.5 gr.

Ö Z E T

Streptomycin'in relaxant etkisinin streptidin'den ileri geldiği ve streptobiosamin'in etkisiz olduğu gösterildi. Streptobiosamin streptidin'e synergic etkiyerek streptidin'in etkisini artırmaktadır.

S U M M A R Y

The abortive effect of the streptomycin on the pregnant laboratory animals, its relaxing and antispasmodic effect on smooth muscle is caused by its streptidin fraction. The streptobiosamine moiety of the streptomycin molecule has no such relaxing effect. It is still unknown why the combination of streptidin and streptobiosamin in the streptomycin molecule shows a more potential effect than in the case when the streptidin fraction is used alone.

In this work only the effect of streptidin on the uterus of guinea pig which was contracted by acetylcholine has been examined.

L I T E R A T Ü R

- 1 — Altinkurt, O., Gönen, T., 1967, Effect abortif de la Streptomycine sur les animaux d'experience de la laboratoire gravides, Arch. de l'un med. Balkanique, 4 - 5, 489 - 492.
- 2 — Simon, K., 1950, Die Bedeutung der Guanidindergruppen für die Darmlähmende Wirkung des Streptomycin, Arch. Int. Pharmacodyn., 125.
- 3 — Dzojlic, M., Atanakovic, D., 1965, Action of Streptomycin on guinea pig ilium peristalsis, Arch. Int. Pharmacodyn, 279.
- 4 — Brazil, O.V., Corrado, A.P., 1957, The curariforme action of Streptomycin, J. pharm. exp. ther., 452.
- 5 — Altinkurt, O., 1968, Streptomycin'in düz adefe üzerinde spazmolitik antispazmolitik etki, Türk Hij. Tec. Biyol. Derg., 114.
- 6 — Carter, H.E., Clark, R.K., Dickman, S.R., 1946, Degradation of Streptomycin and the structure of Streptidine and Streptamine, Science, 540.
- 7 — Fried, J., Wintersteiner, O., 1947, J. Amer. Chem. Soc., 69, 79.

STREPTİDİN'İN ÇİZGİLİ ADELE ÜZERİNDEKİ ACETYLCHOLINOCOMPETİTİF CURARİZAN ETKİSİ

Doç. Dr. Orhan ALTINKURT
Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Streptomycin'in antibiyotik etkisinden ayrı şu etkileri de bilinir: Köpek üzerinde curariform etkisi (2), tek vak'a olarak, ameliyat için anestezi yapılan insan üzerinde gösterdiği nöromüsküler blokaj (6), kobay ileumuna (4), sıçan kolonuna (7), kobay ve kadın uterusuna (1) relaxant ve antispazmadik etkiler.

Streptomycin'in relaxant etkisinin moleküldeki guanidin gruplarından ileri geleceği de yazılmaktadır (7).

Bilinen hususlar yanında ve bilhassa kürarizan etkinin acetylcholinocompetitif (non depolarisante) veya acetylcholinomimetik (depolarisantes) etki farkını meydana çıkarmak üzere araştırılma yapıldı. Streptomycin'den kimyasal parçalanması metodlarına göre (7, 3, 5) elde edilen streptidin ve streptobiosamin'in etkileri mukayeseli olarak ve yalnız kurbağa *muesulus rectus abdominis*inde denendi.

MATERYEL VE METOD

Streptidin ve streptobiosamine streptomycin'den elde edildi. Streptidin ve streptobiosamin 20° de ve Ringer solusyonu ile izole organ banyosunda kurbağa *muesulus rektus abdominis*inde incelendi. Rezervoir hacmi 50 ml. dir.

Kullanılan materiel şunlardır :

Acetylcholine 10-⁴
Estignin amp. (R) Embil. İstanbul
Atropin 10-⁴
Streptomycin sulfat (R) squibb
Streptidin sulfat
Streptobiosamine
d - Tubocurarin

SONUÇ VE MÜNAKAŞA

Acetylcholinle meydana gelen rectus abdominis kasılması yazdırıldı ve acetylcholin'in bu etkisine atropin'in engel olmadığı gösterildi. Şekil - I - 10, 11 ve Şekil - II - (E - 8, 9 - D - 5, 6, 7)

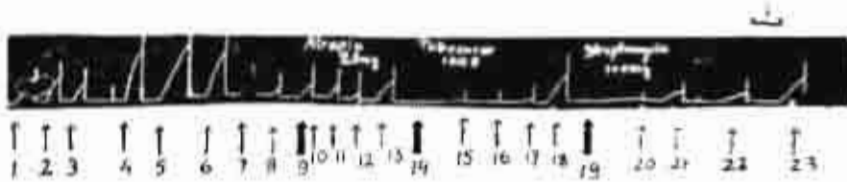
Kurbağa rektus abdominisi bulunan rezervuara 100 mg. streptomycin ilâvesi de curar gibi acetylcholin'in kontraksiyon yaptıran etkisine mani olmaktadır. (Şekil - I - 20) ve Şekil - II - C - 5, 6, 7)

Aynı şekilde 500 mg. streptidin ilâvesinden sonra da streptomycin ve curarla alınan aynı sonuçlar alınmakta yani streptidin-den sonra acetylcholin'in etkisiz olduğu görülmektedir. (Şekil - II - B - 5, 6, 7)

Streptobiosamin ise, streptidin'in, curar'ın veya streptomycin'in etkisini göstermeyip, acetylcholin'e cevap vermesinden dolayı (Şekil - II - A - 4) streptobiosamin'in inaktif olduğu görülmektedir.

Estigmin (neostigmin) ise, kürar etkisine antagonist etki ettiği gibi streptomycin ve streptidin'in etkisine de antagonist etkimekte ve buradan da streptidin'in ve streptomycin'in acetylcholinocompetitif (non depolarisant) etki ettiği anlaşılmaktadır.

Şekil - I -



Şekil - I -

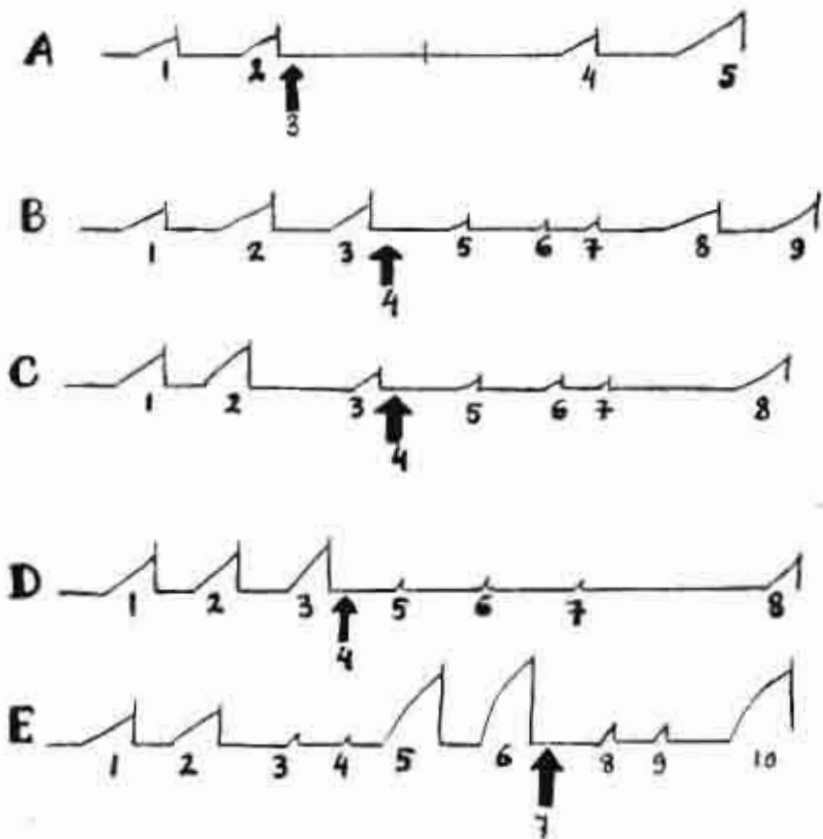
KURBAĞA MUSCULUS RECTUS ABDOMINIS'I

1,2,3	100 mgr acetylcholin
4,5,6	100 mgr acetylcholin ve 300 mgr estigmin karışımı
7,8	200 mgr estigmin
9	Atropinization $2,5 \times 10^{-4}$
10,11	100 mgr acetylcholin
12	200 mgr estigmin
13	500 mgr estigmin
14	Curarization 100 mgr d - tubocurar

(Devamı mlftenkipt sahifede)

15	100 mgr acetylcholin
16	200 mgr acetylcholin
17	200 mgr estigmin
18	500 mgr estigmin
19	Streptomycin 100 mgr
20	100 mgr acetylcholin
21,22	200 mgr estigmin
23	500 mgr estigmin

Şekil - II -



(İzahat mlteaklp sahlfede)

Şekil - 3

KURBAĞA MUSCULUS RECTUS ABDOMINIS'I

A	}	1,2	100 mgr acetylcholin
		3	1.5 cc streptobiosamin
		→ 4	100 mgr acetylcholin
		5	200 mgr estigmin
B	}	1,2,3	100 mgr acetylcholin
		4	500 mg streptidin
		→ 5,6,7	100 mgr acetylcholin
		8,9	200 mgr estigmin
C	}	1,2	100 mgr acetylcholin
		3	100 mgr estigmin
		4	100 mgr streptomycin
		→ 5,6,7	100 mgr acetylcholin
8	200 mgr estigmin		
D	}	1,2,3	100 mgr acetylcholin
		4	100 mgr d - tubocurar
		→ 5,6,7	100 mgr acetylcholin
		8	200 mgr estigmin
E	}	1,2	100 mgr acetylcholin
		3,4	50 mgr estigmin
		5,6	100 mgr acetylcholin ve 50 mgr estigmin karışımı
		7	0.25 X 10 ⁻⁷ atropin
		→ 8,9	100 mgr acetylcholin
		10	500 mgr estigmin

Ö Z E T

Streptomycin'in molekül yapısında bulunan streptidin, curar gibi asetilkolinokompetitif etkir. Antagonisti, neostigmindir. Deney, kurbağa musculus rektus abdominisinde yapılmıştır.

S U M M A R Y

The curarizing effect of streptomycine on striated muscle is due to the streptidin fraction. Since this curarizing effect can be avoided by cholinesterase inhibitors, such as estigmin (neostigmin), the effect of streptomycine and streptidin on the striated muscle must be an acetylcholinocompetitive curarizing effect. In this work, the curarizing effect of streptidin and streptomycine only on the striated muscle (m. rectus abdominis of frog) was examined.

L I T E R A T Ü R

- 1 — Altinkurt, O., 1968, Streptomycin'in düz adele üzerinde spazmolitik antispazmolitik etkisi, Türk Hij. Tec. Biyol. Derg., 114.
- 2 — Brazil, O.V., Corrado, A.P., 1957, The curariform action of Streptomycin, J. Pharm. Expt. Ther., 452.
- 3 — Carter, H.E., Clark, R.K., Dickman, S.R., 1946, Degradation of Streptomycin and the structure of Streptidine and Streptamine, Science, 549.
- 4 — Džoičić, M., Atanacković, D., 1955, Action of Streptomycin on guinea pig ileum peristalsis, Arch. Int. Pharmacodyn., 279.
- 5 — Fried, J., Wintersteiner, O., 1947, J. Amer. Chem. Soc., 69, 79.
- 6 — Loder, R.E., Walker, G.F., 1959, Neuromuscular - Blocking action of Streptomycin, Lancet, I, 812.
- 7 — Simon, Kurt., 1950, Die Bedeutung der Guanidylgruppen für die Darmmüchmende Wirkung des Streptomycins, Arch. Int. Pharmacodyn., 125.

AKAŞ

SERUM KOLİNESTERAZ AKTİVİTESİNİN TAYİNİ VE BUNUN KARACİĞER HASTALIKLARINDAKİ ÖNEMİ ÜZERİNE BİR ÇALIŞMA

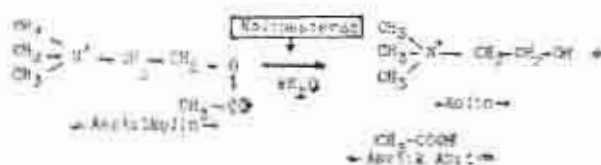
Mehmet AKŞEHİRLİ (*)

Dz. Sabahattin ÖZKARAOĞLU (**)

Refik Saydam Merkez Hıfızsağha Enstitüsü Kimya Şubesi

Kolinesterazlar başlıca doku ve organlarda bulunurlar. Tesir ettikleri maddeler organik asit esterleridir. Meselâ Asetilkolin, Tributyrin, Benzoyl kolin, Asetil salisilat ve suksinil kolin .. gibi. Bunlar tercihan kısa zincirli yağ asidi esterleridir.

Tesir mekanizmasının tipik misâli aşağıda gösterilmiştir (1) :



Metabolizmada bu enzimin fonksiyonel vazifesi henüz meçhuldür. Prokain, Suksinil kolin, asetilsalisilik asit gibi muayyen ilaçların farmakolojik tesirinin ayarlanmasında ve bu ilaçların devamlı tesir ederek vücutta istenmeyen reaksiyonların husule gelmesine mani olduğu bilinmektedir. Muhtemelen lipit metabolizmasında da bir vazifeye sahiptir.

Bu enzimler substratlarına göre isim ahrılar ve değişik isimlerle tanınırlar. Psödokolinesteraz = S. Typ Kolinesteraz, Nonspesifik Kolinesteraz, Tribütirinaz, prokainesteraz, aspirin esteraz v.s... Her

(*) Kimya Şubesi Müdürü.

(**) Biyokimya Lab. Şefi.

substrata ayrı enzim tesir eder ve aktiviteleri değişik substratlarla tayin edilebilir (1).

Kolinesterazların mükoprotein yapısında olduğu (2) elektrofozde albumin ve alfa globulin fraksiyonlarında (3 - 4) bulunduğu bilinmektedir.

Bunların yalnız nöromusküler sinapslarda bulunan ve sadece asetilkolini parçalayan cinsine (Gerçek Kolinesterazlar), başka dokularda özellikle karaciğer, miyokard, barsak, pankreas ve kan serumunda bulunan ve asetilkolinden başka diğer kolinesterlerini de parçalayan cinsine (Psödokolinesteraz) adı verilmektedir (5, 6, 7, 8).

Son 20 - 25 yıldanberi psödokolinesteraz veya nonspesifik kolinesteraz aktiviteleri başlıca şu üç konuda tayin edilerek klinikde, gerçekten kıymetli teşhis sonuçları elde edilmektedir :

1 — Karaciğer hastalıklarının incelenmesinde (8),

2 — Psikonörorelaksör olarak kullanılan ve psikiyatride ve anestezi alanında tatbik edilen «Suxamethonium, Suksinil Kolin» gurubu ilâçların tatbikinden evvel.

Kolinesteraz aktivitesi kongenital veya akiz olarak bazı şahıslarda düşüklük gösterebilir. Bu gibi vak'alarda bu gurup maddeler kullandıklarında bu ilâçların vücutta hidrolize olarak inaktiv duruma geçmeleri gecikir ve neticede uzun süre tesir ederek bilhassa solunum adalelerinin gevşemesi ve daha ileride felci neticesi solunum kifayetsizliği, dolayısıyla ölüm husule gelebilir (9). Bu sebeple bu gurup ilâçları çok tatbik eden psikologlar ve anesteziologlar tarafından bu hususun mutlak surette göz önünde bulundurulması icap eder. Pratik test için bu gayeye hizmet eden basit kâğıt endikatör metotları tarif edilmiştir (1).

3 — İnsektisit olarak kullanılan fosforlu haşere ilâçları ile zehirlenmelerde serumda psödokolinesteraz aktiviteleri sıratle düşer. Sebebi de, fosforlu haşere ilâçlarındaki fosforlu anyonik gurup, bir protein olan ve amfolit yapı gösteren kolinesterazdaki katyonik gurupla çok kuvvetli iyonik bağlarla bağlanır. Bu bağ normal olarak vücutta çözülemez. Kolinesterazın bu şekilde inaktivatıonu neticesi asetilkolinin devamlı olarak müessir durumda kalmasına sebep olur ve neticede de asetilkolinin yapmış olduğu hipotansiyon, kollaps ve kalp durması ile ölüm husule gelir (10).

MATERYAL VE METOT

Psödokolinesteraz aktivitesinin tayininde birçok metot tarif edilmiştir :

- 1 -- İndikatör Kâğıt Metodu, (Merckotest)
- 2 — Ultraviolespektrofotometrik metot
- 3 — Titrimetrik Metot (10).

Biz çalışmamızda karaciğer hastaları ve normal şahıslardan alınan kan serumlarında psödokolinesteraz aktivitelerini BIGGS, CAREY, MORRISON METODU'nu tatbik ederek tayin ettik (5,11). Böylece iç hastalıklarında, cerrahi alanda ve toksikolojide ilgi çeken bu metodun rutin olarak uygulama olanaklarını ve teşhisdeki önemini araştırmak istedik.

Çalışmalarımızı takdim kolaylığı bakımından üç gurupda topladık. Birinci gurupda, normal insanlardaki aktivite değerlerini bulmak amacı ile laboratuvar mesai arkadaşlarımızdan ve Yenişehir Sağlık Koleji talebeleri arasından seçtiğimiz sağlam ve sıhhatli 15 şahıstan aç karnına alınan kanlarında psödokolinesteraz aktivite tayinleri yapılarak neticelerini topladık.

İkinci gurupda, Hepatosellüler hastalıklar (50 vak'a) üzerindeki çalışmalarımızı.

Üçüncü gurupda da Tıkanma sarılıkları (21 vak'a) üzerindeki çalışmalarımızı topladık.

METODUN PRENSİBİ

Psödokolinesteraz miktarı ile orantılı olarak, Asetilkolin bromit yerine kullanılan asetilkolin klorit - Roche - substratından açığa çıkan asetik asidin tamponlu bir ortamdaki Brom timol indikatörünün renginde husule getirdiği değişikliği kolorimetrik olarak ölçmekten ibarettir.

AKTİVİTE ÜNİTESİNİN TARİFİ

1 ml. serumda 37°C de ve 30 dakikada asetilkolin substratından 1 mikromol asetik asit açığa çıkaran enzim aktivitesine 1 ünite denir.

GEREKLI AYIRACILAR

1 — Stok Tampon Çözelti :

12,37 gr. Sodyum Barbitat 1,361 gr. Potasyum dihidrojen fosfat (KH_2PO_4) ve 175,35 gr. NaCl distile su ile eritilerek bir litreye tamamlanır.

2 — Stok Tampon Endikatör Çözeltisi :

100 mgr. Brom Thymol Bleu 2 ml. 2 N. NaOH çözeltisinde eritilir. 150 ml. stok tampon çözeltisi ve distile su ile 950 ml. ye tamamlanır. Ph. 8 olarak ayarlamak için 16 ml. 0,5 N. HCl ilâve edilir. Distile su ile 1 litreye tamamlanır. Ph tekrar kontrol edilerek 8'e ayarlanır.

3 — Tampon - Endikatör Çözeltisi :

476,2 ml. stok tampon endikatör çözeltisine distile su ilâve edilerek litreye tamamlanır.

4 — Asetilkolin Substratı :

Acetylcholin «Roche» ampulu piyasadan temin edilerek bunlardan % 15 gr. lik çözelti olacak şekilde distile su ile sulandırılır.

5 — Asetik asit çözeltisi, 1 Normal.

60 ml. Asetik asit (Pro analiz : % 99,9 safıkda) alınıp distile su ile 1 litreye tamamlanır. (Asetik asit glacial Merck % 99,9 olmalıdır). İyice karıştırılır ve dinlendirilir. Bundan 10 ml. hassas olarak alınır. Bir erlenmayere konur. 1-2 damla fenolftaleyin damlatılır. Normal NaOH ile titre edilerek normalitesi kontrol edilir. Buna göre gereken tashihat yapılarak faktörü 1 olacak şekilde 1 normal asetik asit çözeltisi elde edilir. Örneğin 9,3 ml. N. NaOH sarfedilirse 930 ml. asetik asit çözeltisi alınıp üzerine 70 ml. distile su ilâve edilerek iyice karıştırılır ve dinlendirilir.

6 — 0.015 N. Asetik Asit Çözeltisi :

1,5 ml. N. Asetik çözeltisi 98,5 ml. distile su ile karıştırılarak 100 ml. ye tamamlanır.

TEKNİK :

Bir deney tüpü içine

4,2 ml. Tampon endikatör çözeltisi (3 no. lu ayıraç)

0,1 ml. serum

0,2 ml. Asetilkolin substratı konur.

İyice karıştırılır. Bu karışımın renk şiddeti distile su körüne karşı fotoelektrikli kolorimetrede 620 milimikron dalga boyundaki ışık filtresinde okunur. Bundan sonra bu karışım su banyosunda 37°C de 30 dakika inkubationa bırakılır. Bu müddet sonunda aynı şekilde yeniden optik dansitesi tesbit edilir. İki optik dansite arasındaki optik dansite fark değeri standart kalibrasyon grafiğinden ünite olarak değerlendirilir.

STANDART GRAFİK ÇİZİLMESİ

16 adet temiz kuru tüp alınır. (1 ml. 0.015 N. asetik asit çözeltisinde 15 mikromol asetik asit vardır.)

Aşağıdaki şemaya göre dilusyonlar yapılır.

Tüp No.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
0.015 N. Asetik asit çözeltisi ml.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
Distile Su	15	14	13	12	11	10	9	8	7	6	5	4	3	2	1	0
1 ml. de asetik asit miktarı mikromol olarak	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15

Şemadaki dilusyonlar yapıldıktan sonra normal ve sıhhatli 10-15 şahsın kan serumları alınarak birbirleriyle iyice karıştırılır. (Hemoliz olmamalıdır). Bundan sonra ikinci bir seri 16 tüp alınır. 1 den 16 ya kadar işaretlenir. Bu ikinci seri tüplerin her birine ayrı ayrı stok tampon indikatör çözeltisinden ikişer ml. konur. (2. no.lu ayıraç) Üzerlerine 1,4 ml. distile su ilâve edilir. Sonra 0.1 ml. hazırlanan nor-

mal serum karışımından konur. Bundan sonra şemada gösterilen dilue edilmiş asetik asit seri tüplerinden alınarak bir numaralı tüpden ikinci serinin bir numaralı tüpüne, iki numaralı tüpden ikinci serinin iki numaralı tüpüne, 3 numaralı tüpden ikinci serinin 3 numaralı tüpüne... nihayet 16 numaralı tüpden ikinci serinin 16 numaralı tüpüne birer ml. konur. Böylece bu tüplerde 0 - 1 - 2 - 3 - 4 - 5 - 6 - 7 - 8 - 9 - 10 - 11 - 12 - 13 - 14 - 15 mikromol asetik asit var demektir. Bu tüpler sıra ile 0 - 10 - 20 - 30 - 40 - 50 - 60 - 70 - 80 - 90 - 100 - 110 - 120 - 130 - 140 - 150 üniteye karşılık demektir.

(0.1 ml. serumla çalışıldığına göre ve ünite değerleri 1 ml. serum için bildirileceğine göre tüplerdeki mikromol sayısının 10 katı üniteyi verir ve böyle hesaplanmıştır.)

Hazırlanan tüpler iyice karıştırılarak fotoelektrikli kolorimetrede 620 milimikron dalga boyundaki filtre ile distile su körüne karşı optik dansiteleri bulunur. Sıfır ünitenin karşılığı olan ve içindeki renk şiddeti sadece ayıraç ve serum renginden ibaret olan 1 numaralı tüpün optik dansitesi öteki tüplerin optik dansitelerinden ayrı ayrı hesapla çıkarılır. Elde edilen optik dansite değerleri ile karşılık oldukları ünite değerleri milimetrik kâğıt üzerine işaretlenerek grafik çizilmiş olur. Bu metotla Biggs ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmalarda normal değerler 90 - 150 ünite arasında bulunmuştur (11).

ELDE EDİLEN SONUÇLAR

Yapılan testlerin sonuçları Tablo I, II, III de istatistik çalışmalar neticeleriyle beraber gösterilmiştir.

TABLO. I
NORMAL ŞAHİSLARDA BULUNAN SONUÇLAR

Vak'a Sayısı	Bulunan Değerler (Unite)	Ortalama \bar{x}	Standart Sapma S.D	Normal Range 2X.S.D	Standart Hata S.E	Güvenlik Şirri $\bar{x} \pm t_{p, n} X S.E$	Önem Kontrolü	
15	100,84	90,33 Ü	12,84	118 - 65,65Ü	3,8	90,33 ±	23,77 >	
	78,72					2,145 X		2,145
	84,74					3,8 =		Geçerli
	76,88					98,48 -		
	85,85					82,18		
	97,104							
119,08								
118								

$t_{0.05}$ test tablosunda 14 serbestlik derecesinde ve $p = 0,05$ karşılığı okunan katsayı 2,145 dir.

Tablo 1 in incelenmesinde normal ve sıhhatli 15 şahsın test neticelerinde ortalama değer 90,33 Ü. standart sapma 13,84 olarak görülmektedir. Buna göre normal sınırlar (Ortalama \pm 2, S.D ile) 118 - 65,65 ünite olarak kabul edebiliriz.

Güvenlik sınırı (Confidence limit) ise $90,33 \pm 8,15$ dir.

$$\text{Önem kontrolünde } t = \frac{x}{S.E} = \frac{90,33}{3,8} = 23,77$$

$23,77 > 2,145$ olduğuna göre yapılan test önemi (geçerlidir)

TABLO. II
HEPATOSELLÜLER HASTALIKLARDA BULUNAN SONUÇLAR

Vak'a Tehsis Sayısı	Bulunan Değerler Ünitesi	Ortalama \bar{x}	Standart Sapma S.D.	Standart Hata S.E.	Range \pm S.D. ile	Güvenlik Sınırı $\bar{X} \pm t_{\alpha/2} \cdot X \cdot S.E.$	Önem Kontrolü $t = \bar{x}/S.D.$
11 Kronik Hepatit	50,64 53,78 49,44 57,38 72,44 45	53,54	\pm 12,7	\pm 4	78,96 28,14	53,54 \pm 8,912 10 serbestlik derecesinde $t_{\alpha/2} = 2,228$	13,38 > 2,228
7 Siroz	60,40 40,42 44,57 40	46	\pm 8,6	\pm 2,7	63,20 28,80	46 \pm 6,6069 6 serbestlik derecesinde $t_{\alpha/2} = 2,447$	17,3 > 2,447
32 Inf. Hepatit	85,110 75,87 89,110 70,120 136,86 98,53 74,86 95,110 110,95 110,108 117,105 38,124 103,70 110,80 110,63 77,63	92,4	\pm 20,6	\pm 3,7	134,6 52,2	92,4 \pm 7,7504 31 serbestlik derecesinde $t_{\alpha/2} = 2,042$	25,2 > 2,042

Tablo II nin incelenmesinde, Hepatosellüler hastalıklar gurubuna dahil ettiğimiz kronik hepatit, siroz ve infectious hepatit de psödo-kolinesteraz aktivite tayinleri neticeleri görülmektedir. Bunların birbirleriyle mukayeselerinde siroz ve kronik hepatitlerde ortalama değerlerde bariz düşüşler müşahede edilmektedir. Normal ortalama $90,33 \pm 2 \times 13,84 = 118 - 65,65$ Ü, olduğu halde bu değer kronik hepatitte $53,54 \pm 2 \times 12,7 = 78,79 - 28,94$ Ü. ye ve sirozda ise daha düşürek $46 \pm 2 \times 8,6 = 63,20 - 28,8$ olmaktadır. Infektioz hepatitte P. Kolinesteraz aktivitesi ortalaması normal ortalamaya çok yakın, maksimal değer biraz da yüksek bulunmaktadır. Bu durum bize göstermektedir ki Infektioz hepatitli bir hastada psödokolinesteraz aktivitesinde düşme seyri prognozun kronik hepatite ve siroza doğru gittiğini bariz bir şekilde belirtmekte faydalı bir teşhis vasıtası olarak kullanılabilir. Ayrıca siroz ile kronik hepatit arasında da ayırıcı teşhis için yardımcı bir test olabilir.

Bulunan bu sonuçların istatistik metotları ile iki gurup için ortalamalar arası farkın önem kontrolü yapıldı. Elde edilen neticeler aşağıda gösterilmiştir :

NORMAL ORTALAMA İLE KRONİK HEPATİT ORTALAMASINDA GURUPLAR ARASI ORTALAMALAR FARKIN ÖNEM KONTROLÜ (13)

Guruplar arası ortalamalar farkı :

$$90,33 - 53,54 = 36,79$$

Guruplar arası ortalamalar standart deviationu : 5,7

24 Serbestlik derecesinde t_{α} değeri = 2,064

$$t = \frac{36,79}{5,7} = 6,45$$

$6,45 > 2,064$ Önemli fark

**NORMAL ORTALAMA İLE SİROZ ORTALAMASINDA
GURUPLAR ARASI ORTALAMALAR FARKIN ÖNEM
KONTROLÜ**

Gruplar arası ortalamalar farkı : $90,33 - 46,00 = 44,33$

Guruplar arası ortalamalar standart deviationu : 9,1

20 serbestlik derecesinde $t_{0.05}$ değeri = 2,088

$$t = \frac{44,33}{9,1} = 4,571$$

$4,571 > 2,088$ Önemli fark

Bu istatistik neticeler göstermektedir ki kronik hepatit ile siroz teşhisinde Psödokolinesteraz aktivite tayini sağlıklı sonuçlar verebilir.

TABLO. III
TIKANMA SARILIKLARINDA BULUNAN SONUÇLAR

Vak'a Sayısı Teşhis	Bulunan Değerler Ünite	Ortalama \bar{x}	Standart Sapma S.D	Standart Hata S.E	Range 2. S.D	Güvenlik Sınırı $\bar{X} \pm t_{0,05} \times S.E.$	Önem Kontrolü $t = \bar{x}/S.D$
Pankreas taşı Ca. 5 vaka	50,19	28,43	± 14,8	± 10,9	58,— 000	28,43 ± 26,67 = 55,10 — 1,76	28,43 — 10,9 2,6 > 2,447 Geçerli
	40,40 10						
Karaciğer Ca. 2 vaka.	17,23	79,70	± 18,9	± 22,7	117,5 41,9	79,7 ± 49,03 = 128,7 — 30,7	79,7 — 22,7 3,51 > 2,16 Geçerli
	72,61						
Taşa Tikanma 2 vaka	84 90,95	79,70	± 18,9	± 22,7	117,5 41,9	79,7 ± 49,03 = 128,7 — 30,7	79,7 — 22,7 3,51 > 2,16 Geçerli
Kolangiolit 3 vaka	84 90,95						
Kolesistit ve kolangit 5 vaka	90,04 90,120 56	79,70	± 18,9	± 22,7	117,5 41,9	79,7 ± 49,03 = 128,7 — 30,7	79,7 — 22,7 3,51 > 2,16 Geçerli
	90,04 90,120 56						
Intra hepatic kolesistas 4 vaka	80,67 46,70	79,70	± 18,9	± 22,7	117,5 41,9	79,7 ± 49,03 = 128,7 — 30,7	79,7 — 22,7 3,51 > 2,16 Geçerli
80,67 46,70							

Tablo III ün incelenmesinde bu gurupta tıkanma sarılıklarının incelendiği görülmektedir. Bu guruba dahil ettiğimiz hastalıkları gösterdikleri özellik dolayısıyla iki bölümde inceledik :

- 1 — Habis bir sebebe bağlı tıkanmalar
- 2 — Bunun dışında herhangi bir sebeple husule gelen tıkanma sarılıkları.

Bu iki grup arasında yapılan inceleme göstermektedir ki habis bir sebeple (Pankreas başı Ca. Karaciğer Ca.) husule gelen tıkanma sarılıklarında psödokolinesteraz aktivitesi diğerlerine nazaran ileri derecede düşüş göstermektedir. (Ortalama $28,43 \pm 2 \times 14,8$)

Diğer grup tıkanma sarılıklarında ise normale göre önemli bir değişiklik olmamaktadır. (Ortalama $79,7 \pm 2 \times 18,9 = 41,9 - 117,5$ U)

Bu sonuca göre psödokolinesteraz aktivitesinde çok seri ve büyük düşüş bize habaseti hatırlatmalıdır. Ancak üzerinde çalıştığımız vak'a adedi böyle bir iddiayı kuvvetlendirecek sayıda olmadığından bu konuda bir spekülasyon yapmak istemiyoruz.

Bulunan bu sonuçların istatistik metotları ile iki grup için ortalamalar arası farkın önem kontrolü yapıldı. Elde edilen neticeler aşağıda gösterilmiştir.

NORMAL ORTALAMA İLE HABASETE BAĞLI TIKANMA SARILIKLARI ORTALAMASINDA GURUPLAR ARASI ORTALAMALAR FARKIN ÖNEM KONTROLÜ

Guruplar arası ortalamalar farkı :

$$90,33 - 28,43 = 61,9$$

Gruplar arası ortalamalar standart deviationu : $\pm 22,1$

20 serbestlik derecesinde $t_{0.05}$ değeri = 2,008

$$t = \frac{61,9}{22,1} = 2,8$$

$2,8 > 2,008$ Önemli fark

YORUMLAMA

Sağlam 15 şahısta 65 - 118 Ü, olarak bulduğumuz normal psödo-kolinesteraz aktivite değerleri Biggs ve arkadaşlarının bulduğu 90 - 150 Ü. değerlerine yakındır (11). Kronik hepatit, siroz, karaciğer Ca. ve pankreasbaşı Ca. da (toplam 25 vak'a) bu aktivite normallere göre çok düşüktür. Bu fermentin yapımının protrombin yapımı gibi bu çeşit hastalıklarda bozulduğu kabul edilmektedir (2). Özellikle kan albümini düşük hastalıklarda bu enzim aktivitesinin de düşük olduğu bilinmektedir (12). Bizim bu vak'alarımızda da aynı mekanizmanın rol oynadığını düşünmek yerindedir. Kronik hepatitte aktivite noksanlığının hücre harabiyetinden mi, yoksa hücre fonksiyon kapasitesinin azalmasından mı ileri geldiği şüpheyle tam bir açıklığa kavuşmamıştır. Ancak siroz ve karaciğer Ca. da bu mekanizmanın hücre harabiyeti ile olduğu kabul edilmektedir.

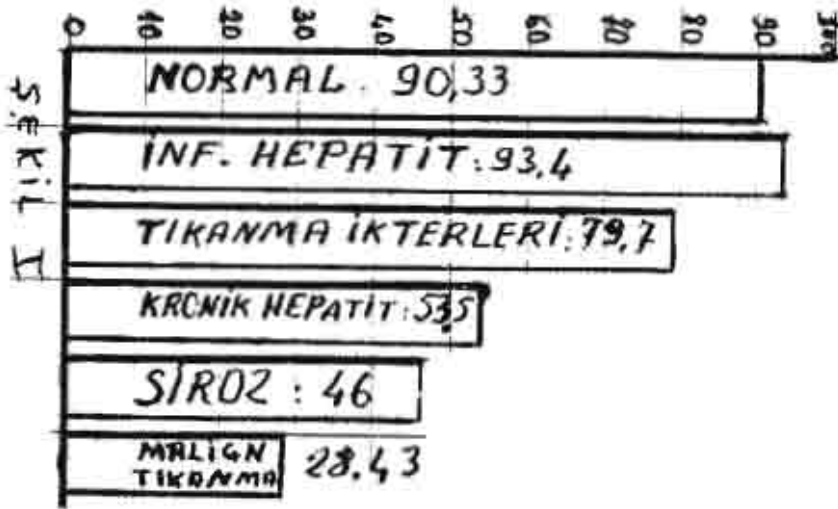
Akut infektöz hepatitte hafif yükselmeler normal hudutlar içindedir. Başlangıçta bulunan normal değerler hastalık seyri esnasında hafif yükselmekte ve hastalık şifaya giderse tekrar, normale avdet etmektedir. Aktivite değerlerinde düşme ve tekrar yükselmesi prognozun şifaya doğru gittiğini teyit eder. Devamlı düşme ise enzim prodüksiyonunda yetersizliğin başlamasına kötü bir seyir takip ettiğine işarettir.

Taşla tıkanma, intrahepatik kolestaz, taşlı, taşsız kolelisisitit vakalarında normale yakın değerler vermektedir. Kronik hepatit, siroz karaciğer Ca. ve pankreasbaşı Ca. da bu değerler çok düşmektedir. Şu halde infektöz hepatit ile ve habaset dışı tıkanma sarılıkları ile diğer sarılıkları ayırımında çok faydalı bir test olarak görülmektedir. En önemlisi de habasete bağlı bir tıkanmada teşhis için faydalı neticeler almak mümkün olmaktadır. Buna ait bulgular ve istatistik çalışmalar sonuçları tablo I, II, III de açıkça görülmektedir.

Karaciğerin metastatik kanserlerinde erken teşhis bu test ile çok mümkündür. Karaciğere ait diğer fonksiyon testlerinde erken devrelerde değerler normal kaldığı halde psödokolinesteraz aktivitesi hastalığın daha başlangıcında sür'atle düşmektedir.

Yapılan çalışmaların toplu mukayeseli özeti Şekil 1 de sunulmuştur.

ORTALAMA (Ü)



Şekil 1 : Karaciğer hastalıklarında psödokolinesteraz fermenti ile yapılan testlerin ortalama değerlerinin mukayeseli grafiği.

Ö Z E T

Bu çalışmamızda klinik bakımdan normal olanlarla karaciğer hastalıklarının (Siroz, kronik hepatit, infektioz hepatit, karaciğer Ca., taşla tıkanma, pankreasbaşı Ca., kolangit, kolesistit, kolangiolit ve intrahepatik kolestaz) araştırılması yapıldı. Normal şahıslarla bu hastalıklara musap şahısların aç karnına alınan kan serumlarında psödokolinesteraz aktiviteleri ölçüldü. Neticede psödokolinesteraz aktivitesi, karaciğer fonksiyon kapasitesinin düştüğü kabul edilen karaciğer hastalıklarında (Siroz, kronik hepatit, karaciğer Ca., pankreasbaşı Ca.) ferment aktivitesini çok azaldığı tesbit edildi. Ayrıca :

1 — Infektioz hepatitte prognozu tayin ve takipde iyi bir rehber olduğu

2 — Siroz ve kronik hepatit ile diğer hepatosellüler hastalıkların ayırıcı teşhislerinde faydalı olduğu

3 — Tıkanma sarılıklarında sebebin tayini bakımından bir habasetin mevcut olup olmadığının tesbitinde çok yardımcı bir test olduğu

4 — Psödokolinesteraz fermenti aktivite tayini ile karaciğer hücrelerinin yapım fonksiyonunu incelemeye iyi bir rehber olduğu tesbit edilerek rutin laboratuvar testi olarak kullanılabilceği kanaatine varıldı.

S U M M A R Y

This research covers our studies conducted on clinically normal people as compared to those with hepatocellular diseases (cirrhosis, chronic hepatitis, infectious hepatitis, liver carcinosis, obstruction icterus, pancreatic head carcinosis, cholecystitis, cholangiolitis intrahepatic cholestas). The pseudocholesteras activity in the blood serums taken from both normal people and from people infected with these diseases were measured. The results showed that the pseudocholesteras ferment activity decreased considerably in the case of hepatocellular diseases where the functioning capacity of the liver is also assumed to have decreased (e. g. cirrhose, chronic hepatitis, liver and panereatic head carcinosis).

The following conclusions can also be drawn on the uses of this method :

1 — It provides a guide for detection and following up of infectious hepatitis prognosis.

2 — It can be used indifferential diagnosis of cirrhose and chronic hepatitis as well as also of other hepatocellular diseases.

3 — It is also helps in detecting whether there exist any malignity in obstruction icterus cases.

4 — It also gives information on the structural functioning of liver cells. Therefore, we concluded that pseudocholesteras ferment activity measurement may be adapted as a routine laboratory test.

LİTERATÜR

- 1 — Richterich, R., 1968, *Klinische Chemie. (Theorie und Praxis)* (S. Karger, Basel (Schweiz) Nevyork.)
- 2 — Sherlock, S., 1963 *Disease of Liver and Biliary System.* (Third edition, Blackwell.)
- 3 — Kugelmass, I.N., 1969, *Biochemistry of Blood in Health and Disease.* (Charles Thomas, Illinois.)
- 4 — Lewine, M.G., Hoyt, R.E., 1950. The Relation ship between human serum Cholinesterase and serum Albumin *Science*, 111, 286.
- 5 — Varley, H. 1967. *Practical Clinical Biochemystry.*, (William Heinemann Ltd. London).
- 6 — Cantarow, Trumper., 1962 *Clinical Biochemystry.* (Saunders Company, London.)
- 7 — Özkan, K. Türkvan, M. Uzunallmoğlu, Ö. 1968. Serum Cholinesterase activitesi tayini ve bunun klinik kimyasındaki önemi üzerine bir çalışma. *A.Ü.T.F. Mec.* 1115 - 1122.
- 8 — Todd, Sanford., 1963. *Clinical Diagnosis by Laboratory Methods.* (Saunders Company, London.)
- 9 — Kalow, W., Davies, R.O., 1957 *Canad. J. Biochem.* 33, 568.
- 10 — Aras, K., 1964, *Klinik Biyokimya*, (Ankara)
- 11 — Biggs, H.G., Carey, Morrison, D.B., 1958. *Amer. J. Clin. Path.* 30, 181.
- 12 — Bockus, 1964, *Gastroenterology.* Vol. 111. Second edition, (Saunders Company, London.)
- 13 — İstatistik 131 Metotları Kurs Notları. 1968. Hacettepe Tıp Fakültesi İstatistik Enst.

PARA.

ANKARA'DA RASTLADIĞIMIZ LİPONYSSUS BACOTİ VAK.ALARINA DAİR

Dr. Fahmet YALÇINKAYA
Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü
Parazitoloji Laboratuvarı

Ornithonyssus bacoti adı da verilen bu akarcığın sebep olduğu infeksiyona, yurdumuzda ilk defa, M. Mimioğlu ve F. Sayın tarafından 1958 de Ankara'da rastlanmıştır.

Daha sonra 1960 da E. K. Unat tarafından İstanbul'da da görülmüştür.

Esas itibariyle kanatlı ve kemirici hayvanların paraziti olan *Ornithonyssus bacoti*'nin, yurdumuzda insana saldırması belki nadir değildir. Ancak şimdiye kadar yalnız Ankara ve İstanbul'dan vak'alar bildirilmiştir.

Yurdumuzda bu acariasis hakkındaki yayının çok az oluşu ve bu akarcıkların ektoparazitliğine bağlı acarodermatitisin diğer cilt hastalıkları ile kolayca karışması nedeniyle, müşahedelerimizi takdim etmeyi uygun bulduk.

Vak'alarımızı takdim etmeden evvel parazit hakkındaki bilgilerimizi kısaca tekrarlamak faydalı olacaktır.

Parazit, Arthropoda kökü, chelicerata kökaltı, Arachnoidea sınıfı, Acarina takımından Gamasidae familyasına bağlı bir türdür (6).

Ankara Mikrobiyoloji Derneğinin toplantısında tebliğ edilmiştir.



RESİM 1.



RESİM 2.

Bu akar kanatlı ve kemirici hayvanların paraziti olup, bilhassa *Rattus norvegicus* ve *Rattus rattus*'un ektoparazitidir. Fakat diğer sıcak kanlı hayvanlardan ve insanlardan da kan emer. Bu akarcık yalnız kanla beslenir ve her kan emiştikten sonra konakçıdan ayrılır.

Ambarları, lokantaları, mağazaları, depoları, bakkal dükkânlarını, istasyon binalarını ve hatta sinema ve tiyatroları işgal edebilir. Bilhassa kemelerin çok bulunduğu binalarda sıkıntı vericidir. Sanitasyon tedbirleri ile veya bir muhaceret sonucu kemelerin birdenbire kaybolduğu anda insanlara saldırırlar (3).

Bu akar ilk defa Mısır'da Hirst tarafından 1913 te *Rattus norvegicus*'ta görüldü ve *Leignathus bacoti* diye tarif edildi (2, 5). Bu tarihten sonra bir çok otörler, Amerika'da, Güney Amerika'da, Hamburg'ta, Güney Avusturalya'da vak'alar bildirdiler. Shelmire ve Dove Texas'tan 200 den fazla vak'a bildirmiştir. Yine bu yazılardan öğrendiğimize göre bazı aileler evlerini bırakıp otellere kaçmak zorunluğunda kalmışlardır (9). Kozmopolittir, her iklimde bulunabilir.

Bu akarcığın erkeği 0.42-0.30 mm., dişisi 0.69-0.75 mm boy ve 0.36-0.40 mm. enindedir. Chelicere'leri her iki cinstede iki daldır. Kısaç gibidir. Ventral yüzlerinde biri sternal diğeri anal iki plâk vardır. Vulva transversaldır. Dört çift bacak vardır ve pulvillum ile sonuçlanmaktadır.

Hayat siklusünde beş safha vardır. Kâhil dişi ve erkek, yumurta, gıda almadan yaşayan (kan emmeyen) 6 ayaklı larva ve kan emen 8 ayaklı protonymph ve kan emmeyen 8 ayaklı deutonymph. Yani protonymph ve kâhil safhalarında olmak üzere iki safhada kan emerler.

Dişiler kan emmeden önce çiftleşirler. Sonra kan emerler ve karanlık yerlere yumurtalarını bırakırlar. Larvalar yumurtadan 38.5 - 53.5 saatte çıkar ve 24 saat içinde kan emmeden gömlek değiştirerek 8 ayaklı nymph safhasına geçerler (10).

Fertilize olmayan dişiler partenogenetik olarak erkek yavrular meydana getirirler ve bunlar dişileri ilkâh edebilirler.

Hayat siklüsü için oda derecesinde 7 - 16 güne ihtiyaç vardır. Bu arada protonymph için gıda şarttır. Gıda bulamayan protonymph'lerin 34 gün canlı kaldığı tesbit edilmiştir. Kâhil dişiler 61 gün yaşarlar ve muhtelif seanslar halinde kan emer ve yumurta meydana getirirler. Öyleki, bir dişiden 100 kadar yeni nesil meydana gelebilir. Bu akarlar gıda bulamazlarsa iki haftada öürler. Bununla beraber bir aydan fazla açlığa dayanabildikleri de görülmüştür (2).

Herhangi bir hastalığın naklindeki kudreti tabii şartlarda yeter derecede tetkik edilmemiştir.

Dove ve Shelmire, bu akarın sokması ile kobaydan kobaya Endemik typhus Texas suşunun geçtiğini gösterdi.

Hopla, Tularemi basilini, olgunlaşmamış akarlar beslenme esnasında bulaştırarak, müteakip gelişme safhalarına intikal ettiğini görmüştür.

Akarlar, infeksiyonu sokma ile husule getiremezler. Deney farelerinin bu akarları, dişileri ile ezmeleri suretiyle meydana gelir (2).

1931 de Dove ve Shelmire tarafından Rickettsiosis mooseri, kemeden kemeye bulaştırılabilmmiştir. Daha sonra bu rickettsia'nın tabii şartlarda da Liponyssus bacoti'de bulunduğu teyid edilmiştir. Rickettsia'lar bu akarın yumurtalarına ve sonraki nesillere geçebilirler.

Bu akarlar insana bulaştırılabilen ikinci infeksiyon Rickettsiosis acari (Rickettsia çiçeği) dir. Bu hastalığın Rickettsia'sı da bu akar ile farelere bulaştırılabilir ve gelecek nesle yumurtaları ile geçebilir.

Ayrıca pamuk farelerinin Litosomoides carinii adlı filarialarının bulaşmasında tabii bir vektördür (9).

1952 de yapılmış olan bir laboratuvar deneyine göre de, bu akar, coxsackie virusu suşunun naklinde bir rol oynamakta, ancak bu rol küçük bir ölçüde olmaktadır (7). Bu deneyde görülmüştürki Li-

ponyssus bacoti infekte kanla beslendikten sonra 16 gün süre ile coxsackie virusu Dallas M.B. suşunu vücudunda saklayabilmektedir. 36 fare infekte akarlara maruz bırakılmış, bunlardan yalnız bir fare 3 üncü gün ısırılmış ve coxsackie infeksiyonu tezahür etmiştir.

Bu hastalanan hayvanın akar tarafından sokulmaktan ziyade akarı yemiş olması ihtimal dahilindedir. Diğer fareler aynı şartlarda bu infekte akarlarla maruz bırakıldıkları halde hastalık husule gelmemiştir.

1966 da yapılan bir laboratuvar deneyi de Eastern equine encephalitis virusu ile yapılmıştır (1). Akarlar virusla infekte kanla beslenmişlerdir. Fare inokülasyonları göstermiştir ki Ornithonyssus bacotide virus, oda derecesinde 7 gün 42° F. inde 46 gün kalabilmişlerdir. Bu 46 günlük süre içinde virusun bu akardaki titresinde göze çarpan bir azalma veya çoğalma müşahade edilmemiştir. Bunun sebebi muhtemelen virus ve akar arasında, bu ısılarda biyolojik bir ilişki kurulamamasıdır.

Virusun ısırma ile intikali ortaya konamamıştır. Meme emen farelere bulaşma ancak ezilmiş akar süspansiyonlarını deriye ve burun mukozasına sürterek mümkün olabilmektedir. 21 günlük farelere infekte akarların yedirilmesi ile infeksiyon meydana gelmemiştir.

Bu akarın önemi, vektörlüğün dışında, deri lezyonlarına sebep olmasından ileri gelir. Dünyanın bir çok bölgelerinde insanda tahriş yapan bir akar olarak bildirilmiştir. Küçük çocukları tercih eder. Akarın soktuğu yerdeürtikere benzeyen lezyonlar, papüller, vesiküller ve hatta hemorajik lezyonlar husule gelebilir. Ayrıca bunların kaşınması ile sekonder infeksiyonlar ortaya çıkabilir. Sokması ıstıraplıdır ve şiddetli kaşınmaya sebep olur. Konakçının hassasiyetine göre az veya çok şiddette bir dermatitis bahis konusudur.

Bu akarın meydana getirdiği lezyonlar bit, pire, tahta - kuruları, uyuz v.s. gibi haşerelerin meydana getirdiği dermatitis ile karışabilir. Tefriki teşhis, etkenin görülmesi ile yapılabilir.

Bu parazitlerle savaşta en iyi çare kemirici hayvanları yok etmektir. DDT, chlordan, pyrethrum, gamma BHC kullanılabilir. % 8 DDT ye % 10 da kükürt ilâve edilirse % 10 DDT'ye nazaran daha iyi sonuç alınmaktadır. Benzene hexachloride DDT ye nazaran daha müessirdir.

Keme savaşında son yıllarda en tesirli vasıta Warfarindir.

Bizim müşahedelerimizden biri, Gazi Osman Paşa mahallesi Kader sokağında oturan Amerikalı bir aileye aittir. Prof. R.B., eşi ve dört çocuğu, aylardanberi devam eden vücutlarındaki kırmızılık ve kaşıntılardan şikâyetle bir hekime baş vurmuşlar. Ayrıca evlerinde bir takım haşerelere rastlandığından bahisle bir numune göstermişler. Hastanın müracaat ettiği meslekdaşımız bize baş vurarak, parazitolojik muayenenin yapılmasını istedi. Bizde hastanın getirdiği parazit numunelerini mikroskopta muayene ederek Ornithonyssus bacoti teşhisini koyduk. Daha sonra parazit numunelerinden bir kaç British museum'a ve Prof. M. Mimioglu'na da gönderildi. Her iki yerden de teşhis teyit edildi. Bunun üzerine durum yerinde tetkik edilmek üzere Prof. M. Mimioglu ile beraber, ailenin oturduğu eve gidildi. Ev eski ve harapça bir bina olup, mutfağı bu akarlarla istilâ edilmiş bir durumda idi. Bu akarların mutfağa bacadan indikleri tesbit edildi. Çatıyı görmek mümkün olmadığı için akarların, buraya yerleşmiş kanatlılardan mı yoksa sıçanlardan mı dağıldığını tesbit etmek imkânı bulunamadı. Yalnız bu parazitlerin bazı çatlaklardan ve bacadan aşağı doğru akın halinde indiği, mutfağa ve hatta oradan evin diğer taraflarına da dağıldığı aşikâr bir şekilde görülüyordu.

Ailenin bütün fertleri şiddetli bir kaşıntı ile müterafik dermatitisten mustarıpti. Lezyonlar kolları, bacakları, sırt ve bel nahiyesi ile hemen bütün vücudu kaplamış vaziyette idi. Fakat bilhassa annedeki lezyonlar hemorajik bir hal almış ve hastayı tahammülü imkânsız bir hale getirmişti.

Evlerindeki ilâç dolabında cilt hastalıklarında kullanılan çeşitli pomat ve losyonlar bulunuyordu. Aylardanberi bu ilâçlarla tedavi edildiklerini fakat hiç bir fayda sağlayamadıklarını ifade ediyorlardı.

Kendilerine bu dermatitisin, evin hemen her tarafına dağılmış bulunan bu parazitlerden ileri geldiğini anlattık. Giriş kapılarını kapatarak çatıdaki kuş yuvalarını ve fareleri bertaraf etmelerini tavsiye ettik.

Aile bize bir daha müracaat etmedi. Tavsiyelerin yerine getirildiğini sanıyoruz.

Burada işaret etmek isterimki, literatürde, bu akarların saldırısına uğrayan bazı ailelerin, evlerini bırakarak otele çıkmak zorunda kaldıkları dahi bildirilmektedir.

İkinci müşahedemiz Etlikte oturan bir aileye aittir. Aile karı, koca, üç çocuk ve büyük anneden ibaret olup, hepsinde ciltlerindeki kırmızılık ve şiddetli kaşıntıdan şikâyetçi idiler.

Evleri hakkında bilgi alındığı zaman, üç oda bir holden ibaret ve yerleri tahta olan bir ahşap ev olduğu anlaşıldı. Sorulduğunda evde fare bulunduğu da öğrenildi. Bunun üzerine evlerinde bazı küçük haşerelerin bulunabileceği ihtimalinden bahsedilmiş ve bize getirmeleri tavsiye edilmiştir. Bir kaç gün sonra ailenin hanımı lâboratuvarımıza bir kaç akar getirdi. Yapılan mikroskopik tetkikte bunların da *Ornithonyssus bacoti* olduğu tesbit edilmiştir.

Amerikalı aileye yapmış olduğumuz izah ve tavsiyeler, bu aileye de yapılmıştır.

Ö Z E T

Ankara'da rastladığımız *Liponyssus bacoti* vak'alarına dair

Liponyssus bacoti adı verilen bu parazitin sebep olduğu infeksiyona, yurdumuzda ilk defa, M. Mimioğlu ve F. Sayın tarafından 1958 de Ankara'da rastlanmıştır.

Dağa sonra 1960 da E. K. Unat tarafından İstanbulda görülmüştür.

Biz bu parazite iki ayrı ailede rastladık. Müşahede ettiğimiz ailerden biri, Gazlı Osman Paşa'da oturan bir Amerikalı ailedir. Prof. R-B., eşi ve dört çocuğu aylardan beri devam eden, vücutlarındaki kırmızılık ve kaşıntılardan şikâyetle müracaat ettiler. Hastalar evlerinde rastladıkları parazitleri de bize getirdiler. Bizde mikroskopta parazitlerin muayenesini yaparak *Ornithonyssus bacoti* teşhisini koyduk. Bunun üzerine prof. M. Mimioğlu ile ailenin oturduğu eve gittik. Ev eski, harap bir bina olup, mutfağı bu akarlarla istilâ edilmişti. Akarların mutfağa bacadan indikleri tesbit edildi.

Ailenin bütün fertleri şiddetli bir kaşıntı ile müterafık dermatitisten mustarıptı. Lezyonlar kolları, bacakları, sırt ve bel nahiyesi ile hemen bütün vücudu kaplamıştı.

Hastalara, bu dermatitisin, evin her tarafına dağılmış bulunan bu parazitlerden ileri geldiğini anlattık.

Giriş kapılarını kapatarak çatıdaki kuş ve fareleri bertaraf etmelerini tavsiye ettik.

İkinci müşahedemiz Etlik'te oturan bir aileye aittir. Ailenin bütün fertleri cilt kırmızılığı ve şiddetli kaşıntıdan şikâyetçi idiler. Bu ailenin evi de eski ve ahşap olup fare bulunmaktaydı.

Bir kaç gün sonra laboratuvarımıza bir parazit getirdiler. Mikroskop muayenesinde bunların da *Ornithonyssus bacoti* olduğu tesbit edildi.

Aynı açıklama ve tavsiyeleri bu aileye de yaptık.

RESUME

Sur des cas de *Lyponyssus bacoti* que nous avons constatés à Ankara

L'infection qui est dû à ce parasite nommé *Lyponyssus bacoti* a été signalée à Ankara pour la première fois en 1958 par M. Mimioğlu et F. Sayın.

Plus tard c'est en 1960 qu'elle a été constatée à Istanbul par E. K. Unat.

Nos observations ont été effectuées chez six personnes d'une famille Américaine qui habite à Gazi Osman Paşa et six autres membres d'une famille Turque qui habite à Etlik.

Les malades se sont adressés à nous en se plaignant d'avoir des rougeurs et des démangeaisons sur la peau.

Les lésions se présentaient sur le dos, le cou, les bras et les jambes etc.

Les symptômes dermique présentaient un caractère sérieux et ils duraient depuis longtemps.

Les malades nous ont apporté également les acars qui se trouvaient chez eux.

Nous avons examiné les acars sous le microscope et avons diagnostiqué l'*ornithonyssus bacoti*.

Puis avec Prof. Mimioglu je suis allée voir cette famille Américaine pour pouvoir connaître les conditions d'hygiène où ils vivent. C'était un appartement dans une vieille construction.

On y voyait de plusieurs acars venant par la cheminée de la cuisine.

Nous leur avons dit qu'il est probable que les oiseaux ou les rats qui se trouvent sur le toit hébergent ces parasites.

Nous leur avons recommandé d'obstruer le passage et la porte d'entrée de la cheminée et de faire disparaître les nids des oiseaux.

L I T E R A T U R

- 1 — Clark G.M., Lutz A.E., Fadness L., 1966, Observations on the ability of *Hacmogamasus liponyssoides* cwing and *ornithonyssus bacoti* (Hirst) (acarina, Gamasina) to retain eastern equine encephalitis virus: Preliminary report. The Amer. J. Trop. Med. Hyg. Vol 15. No. 1. a 107.
- 2 — Herms W.B., James M.T., 1961, Medical Entomology. The Macmillan company, Newyork., 494.
- 2 — Horafall W.R., 1962, Medical Entomology. 34-38. The Ronald Press company.
- 4 — Mimioglu M., Sayin F., 1958, Ankara'da Tesbit Edilen İlk *Liponyssus bacoti* Hirst, 1913 vak'asi. Vet. Fak. v. 1-2.
- 5 — Ovazza M., 1950, Quelques observations sur la biologie et plus particulièrement le cycle de *liponyssus bacoti* Hirst, 1913. Ann. de Parasitologie, XXV. 3. 178-187.
- 6 — Oytun H.S., 1956, Tıbbi Entomoloji, 169, (Yeni Desen Matbaası, Ankara)
- 7 — Schwab M., Allen R., Sulkin S.E., 1952, The tropical rat mite (*Lyponyssus bacoti*) as an experimental vector of coxasackie virus. The Amer. J. Trop. Med. Hyg. 6, 985.
- 8 — Unat E.K., 1960, Tıbbi Parazitoloji 592, (Kutulmuş Matbaası, İstanbul)
- 9 — Unat E.K., 1960, İstanbul'da bir aileden *Erdellenyssus bacoti* infeksiyonu. Türk Tıp Enc. Arş., VII, 38-39.
- 10 — Williams R.W., 1946, The laboratory rearing of the tropical rat mite, *Lyponyssus bacoti* (Hirst), The jour. of parasitology. 32. 3. 252-256.

BOĞMACA AŞILARINDA AKTİF FARE KORUMA TESTİ VE ÜNİTE TAYİNİ

Dr. Şerafettin ERTUĞRUL (*)

Musalla ÖZSANDIK (**)

Ankara Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü

İlk boğmaca aşısı, basilin keşfinden 6 yıl sonra, yani 1912 de Nicolle ve Cour tarafından Tunus'taki bir boğmaca salgınında kullanılmıştır.

Aşının profilaktik kıymeti, ilk olarak geniş makyasta, Danimarka'lı Madsen tarafından, Féroo adalarında tetkik edilmiştir (1).

Boğmaca aşılarında immünite, tek insan dozunda 20 milyar jerm olarak kabul edilir. Bu miktar, adsorbe aşılarda çok defa cc. de 40 milyar olarak hesaplanıp, 0,5 cc zerk şeklindedir. Aşılarda tevziat, cc. deki jerm miktarına göre yapılmakla beraber, koruyucu kudretin tayininde lüzumlüdür. Çünkü, aynı kesafetteki aşılarda, koruma kudreti her zaman aynı ünite olmamaktadır. Bazı literatürler (2), total immunizan dozu ünite olarak vermekte ve 12 üniteden aşağı olmasını lüzumlu görmektedir.

Enstitümüzde istihsal edilmekte olan boğmaca aşılarının, her operasyonunda, kudret tayininin yapılması, laboratuvarımızın iş hacminin geniş olması bakımından imkânsızdır. Seyrek olmakla beraber, Enstitümüzde ilk defa 1965 senesinde «Powell vasatı» nda üretime geçilen boğmaca aşılarında, aktif fare koruma testi yapılmış ve üniteleri hesaplanmıştır. Memnuniyetle ifade etmek isterizki, aşılarımızda total immunizan doz 22,5 ünite olarak tespit edilmiştir. Yabancı memleketlerden ithal edilen aşılarda ise potens testi, her seri de yapılmıştır.

Ünite tayinine esas olan, «Aktif Fare Koruma Testi» nden kısaca bahsedelim.

(*) Biyolojik Kontrol Laboratuvarı Şefi.

(**) Biyolojik Kontrol Laboratuvarı Müttesası.

AKTİF FARE KORUMA TESTİ :

Numune ve standard aşısı, ED₅₀ orta dilusyona gelecek şekilde 5 katlı üçer dilusyonlar hâlinde sulandırılır ve bunlardan, 0,5 cc. olmak üzere, 11 ilâ 14 gram kadar ağırlığında en az 16 şar adetlik guruplar halinde beyaz farelere zerkedilir. Ayrıca, 16 şar adetlik 4 gurup farede, challenge süspansiyonunun LD₅₀ sini tayin için, kontrol olarak alınır (bu kontrol farelerine, bazı literatürlerde 0,5 cc. tuzlu su zerkedilmesi tavsiye edilir. Bazılarıda, hiçbir muameleye tâbi tutmadan, challenge zamanına kadar, aynı şartlarda muhafaza etmeyi uygun bulurlar.). Zerkten 14 gün sonra, uygun bir challenge suşunun 3. - 6. cı pasajları arasındaki kültüründen, standard opasite tüpünün (10 opasite ünitesi) 1/6000 lik, casamino asit içindeki solusyonundan, narkoz altındaki farelere 0,03 cc. olmak üzere, intraserebral zerkedilir. Bu testten evvel, Challenge suşunun LD₅₀ si tayin edilmelidir. (Bu miktarın 400 - 1000 jerm arasında olması gereklidir. Laboratuvarımızda, gerek «Glaxo 214 E» ve gerekse «B. Pertussis 18323 nolu» suşların, Reed ve Muench metoduyla LD₅₀ si tayin edilmiş (3), (8), «Glaxo 214 E» nin LD₅₀ si 1008, «B. Pertussis 18323» in LD₅₀ si 680 jerm olarak tespit edilmiştir). Ayrıca, kontrol için ayrılmış 4 gurup fareden 1. cı guruba challenge süspansiyonu, 2., 3. ve 4. cü guruplara da challenge süspansiyonunun 1/50, 1/250, 1/1250 dilusyonlarından aynı miktar zerkedilir. Böylece, verilen challenge süspansiyonunun LD₅₀ si, testle birlikte tekrar kontrol edilmiş olur. Challenge'den sonraki 14 gün içinde, ölen ve sağlam kalan fareler kaydedilir. Bu müddetin sonunda, felçli fareler ölü olarak kabul edilir (4).

Boğmaca aşılardaki ED₅₀ ve ünite tayininde «Wilson Worcester metodu» (5) tatbik edilir. Bu metoda göre, önce standard ve numune aşılarda ED₅₀ si tayin edilir.

ED₅₀ NİN HESABI :

$$A = 2 (P_1 + P_2 + P_3) - 3,0$$

$$B = P_3 - P_1$$

«P₁» = En yüksek doz koruma yüzdesi,

«P₂» = Orta doz koruma yüzdesi,

«P₃» = En düşük doz koruma yüzdesi.

$$\text{Log. ED}_{50} = \text{Log. orta dilus.} - \gamma (\text{Log. } r) \mp Q (\gamma) \text{ Log. } r$$

«Standard sapma»

r = Dilusyon faktörü

ŞEMA :

Numune (x)

	ml.	Dilusyon	Fare Koruma nisbeti	%'s i	ED ₅₀ - ml.	Unite/ ml.	Total
1 —	0,075	13,3	0/17	1,00	} 0,001425	10,22	30,68
2 —	0,015	66,5	5/19	0,700			
3 —	0,003	322,5	12/18	0,666			
Standard : (S)							
1 —	0,356	2,81	0/20	1,00	} 0,0137	2,81	—
2 —	0,0712	14,05	5/16	0,69			
3 —	0,01424	70,25	8/19	0,611			

(Yugoslavya'dan ithal edilen 33 (*) seri nolu boğmaca aşısından alınan neticeler misal olarak verilmiştir)

NUMUNENİN ED₅₀ TAYİNİ :

$$A = 2 (1,00 + 0,700 + 0,666) - 3,0 = 4,732 - 3,0 = 1,732$$

$$A = 1,732$$

$$B = 1,000 - 0,666 = 0,334$$

A ve B nin bu neticelerine göre, cedveldeki kıymetleri, (**)

$$\alpha = 0,53 \text{ dür, } \gamma = -1,46 \text{ dir.}$$

$$\text{Log ED}_{50} = 1,8261 - (-1,46) (0,699) = \frac{2,52 \cdot 0,699}{\sqrt{20}}$$

$$= 1,8261 + 1,02 = \frac{1,76}{\sqrt{20}}$$

$$= 2,8461 = \frac{1,76}{4,47}$$

$$= 2,8461 = 0,394$$

$$\text{Log ED}_{50} (\text{dil}) = 2,8461 = 0,394$$

(*) Zagreb - Yugoslavya Diphtheria - Tetanus - Pertusis vacçine.

(**) n = 1 olduğunda A ve B nin özel değerleri ve standard sapmalar için α ve γ değerleri cedvelli.

$$\begin{aligned}
\text{Log. ED}_{50} \text{ ml.} &= \text{Log. 1,00} - \text{Log. ED}_{50} \text{ (dil)} \\
> &= 0 - 2,8461 \\
> &= -2,8461 + 3 - 3 \\
> &= \bar{3},1539 \\
\text{ED}_{50} \text{ ml.} &= \text{Antilog. } \bar{3},1539 = 0,001425 \text{ ml.}
\end{aligned}$$

STANDARD ED₅₀ SİNİN HESABI :

$$\begin{aligned}
A &= 2 (1,000 + 0,69 + 0,61) - 3,0 \\
&= 2 (2,300) - 3,0 \\
&= 4,6 - 3 = 1,6
\end{aligned}$$

$$B = 1,000 - 0,61 = 0,390$$

A ve B ye göre cedvelden γ ve α okunur.

$$\gamma = -1,2$$

$$\alpha = 0,61$$

$$\begin{aligned}
\text{Log. ED}_{50} \text{ (dil)} &= 1,1451 - (-1,20) (0,699) \mp \frac{1,82}{\sqrt{16}} \cdot 0,699 \\
&= 1,1451 + 0,839 \\
&= 1,9841 \mp \text{Standard deviasyonu } 0,318 \text{ dir.}
\end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
\text{Log. ED}_{50} \text{ (ml.)} &= \text{Log. 1,000} - 1,9841 \\
&= -1,9841 + 2 - 2 \\
&= \bar{2},0159
\end{aligned}$$

$$\text{ED}_{50} \text{ (ml.)} = \text{Antilog. } \bar{2},0159 = 0,0137 \text{ ml.}$$

ÜNİTE TAYİNİ :

$$\begin{aligned}
\text{Log. Ünite/ml. Numune} &= [\text{Log. ED}_{50} \text{ (S)} - \text{Log. ED}_{50} \text{ (X)}] + \text{Log. Ünit/ml.} \quad (S) \\
\text{Log. Ünite (TD) Numune} &= (\bar{2},0159 - \bar{3},1539) + 0,4487 + 0,1761 \\
&= 0,8620 + 0,4487 + 0,1761 \\
&= 0,8620 + 0,4487 + 0,1761 = 1,4868 \\
\text{Antilog. 1,4868} &= 30,68 \text{ ünite (total dozda) dir.}
\end{aligned}$$

Total dozda 30,68 ünite bulunduğumuz bu serideki aşının, Yugoslavya'dan gelen raporlarında, ünitesi 30,60 olarak bildirilmiştir.

Keza, bundan sonra Yugoslavya'dan ithal edilen 34 seri numaralı Difteri - Tetanoz - Boğmaca aşısının, lâboratuvarımızca tespit

edilen ünitesi ise, cc. de 11,89 dur. Zagreb Enstitüsü Kontrol Lâboratuvarının raporlarında, aynı aşının kudreti, ml. de 11,36 ünite olarak bildirilmiştir.

«Türk Hijyen ve Tec. Biyoloji Dergisi» nin 1948 - 1970 seneleri arasındaki neşriyatında, Boğmaca aşlarında, «Aktif Fare Koruma Testi», yalnız muhtelif suşlarla mukayeseli olarak Dr. Ekrem Gülmezoğlu tarafından yapılmış, fakat bu neşriyattada ünite tayin edilmemiştir (6). Enstitüde, boğmaca aşlarında ünite tayini, ilk defa laboratuvarımız tarafından hesaplanmıştır.

Bayındır boğmaca salgınında kullanılan aşlar, kudret kontrolleri için, Amerika'da «National Institut of Health Biological Kontrol Laboratuvarı» na gönderilmiştir (7).

Buradan gelen raporlar, aşların Amerikan aşlarından, ehemmiyetli derecede üstün olduğunu göstermiştir.

Son senelerde, biyolojik preparatların değerlendirilmesi, istatistik metodlarla yapılmaktadır. Hesaplarını verdiğimiz Boğmaca aşında, ED₅₀ (effective dose) ve ünite tayininde bu metodlarla yapılmıştır.

Temas ettiğimiz yabancı müessese mütehassısları, bu hesapların, müesseselerinde görevli istatistik mütehassısları tarafından yapıldığını, laboratuvarların ancak biyolojik deneylerle iktifa ettiğini beyan etmişlerdir.

Enstitümüzde de böyle bir mütehassısın bulunması, her laboratuvarın biyolojik deneylerine yardımcı olması bakımından, çok faydeli olacağı kanaatındayız.

Teşekkür :

Bu çalışmalarımıza yardımlarından dolayı, Boğmaca ve Differi Aşları Lab. Şefi Bakt. Ramazan Şentürk ve Laboratuvar yardımcımız Naim Şenol'a teşekkür ederiz.

L İ T E R A T Ü R

- 1 — Payzın, S., Akysy, N., 1948, Türkiye'de ilk boğmaca aşısı istihsalı ve bunun tathkakatından alınan sonuçlar, Türk Hij. Tec. Biyol. Derg., 8, 103-100.
- 2 — U.S.P. XVII, 1965, 447.
- 3 — Crickshank, R., 1955, Medical Microbiology (E. S. Livingstone Ltd., Edinburgh and London).
- 4 — Wld. Hlth. Org. Techn. Rep. Ser. 1964, 274.
- 5 — U.S.P. Public Health Service, N.I.H., Bethesda 14 Maryland, 1st revision, October, 11, 1956.
- 6 — Gülmezoglu, E., 1956, Mayi vasıfıta boğmaca aşısı hazırlanması ve immünizan kudreti üzerinde araştırmalar, Türk Hij. Tec. Biyol. Derg., 274.
- 7 — Payzın, S., Akysy, N., 1949, Bayındır boğmaca salgını ve yerli aşıyla tedaviden alınan sonuçlar, Türk Hij. Tec. Biyol. Derg., 1, 86-91.
- 8 — Stanic, M. 1963, Path. Microbiol., 26, 298.

**B.C.G. AŞILARININ KONTROLUNDA
W.H.O. METODLARINA GÖRE, ÜREYEBİLEN JERMLERİN
BASİT VE İSTATİSTİK METODLARLA HESAPLANMASI**

Dr. Şerafettin ERTUĞRUL(*) Muallâ ÖZSANDIK(**) Dr. Nuri DEMİRTAŞ(***)
Ankara Refik Saydam Merkez Hıfzısıhha Enstitüsü

Bilindiği gibi, B.C.G. aşısı «Mycobacterium Bovis» in, «Calmette - Guerin» tarafından stabilize ve avirulan hale getirilmiş suşu ile hazırlanmış bir aşıdır.

Memleketimizde istihsaline, Prof. Refik Güran tarafından ilk defa 1926 yılında teşebbüs edilmiş ve ilk aşı tatbikatı, 1927 yılında, veremli anadan doğan çocuklara, ağız yoluyla tatbik edilmek üzere, Tıp Fakültesi Veladethanesine gönderilmiştir. Bu arada, darülacezeye ve hususi olarak isteyenlere de verilmiştir (1).

Bundan sonra aşı istihsaline, az miktarda olmak üzere ve zaman zaman ara verilmek suretiyle, 1948 yılına kadar devam etmiştir. Bu tarihten sonra, müstakil bir B.C.G. Laboratuvarı haline getirilip, Dr. S. Bilal Golem'e devredilmiş ve veremle mücadelede, ciddi bir önem kazanmıştır.

GİRİŞ :

Bugün, B.C.G. aşısının, kuru ve mâyi olmak üzere, iki injektabl şekli mevcuttur.

Mâyi aşının miadının çok kısa olması, aşının bazı kontrollerinin yapılmasını güçleştirmektedir. Ancak, miadı içine girmeyen bu kontrollerin yapılması, seri halinde istihsal edilen aşının, sonraki

(*) Biyolojik Kontrol Laboratuvarı Şefi.

(**) Biyolojik Kontrol Laboratuvarı Mütessesini

(***) Biyolojik Kontrol Laboratuvarı Mütessesini.

operasyonları için, gerekli ve lüzumludur. Bu kontrollerin yapılmasını, «Dünya Sağlık Teşkilâtı», bu işten anlayanlara bırakmıştır.

Kuru aşının miadının uzun olması, aşının bütün kontrollerinin yapılmasına müsaade eder ve netice alındıktan sonra sevk edilmesini mümkün kılar. Bu sebeple, kuru aşı her bakımdan tercihe şayandır. Hâlen yurdumuzda mâyi aşı istihsal edilmektedir. Yapılan mukayeseli denemelerde, kuru aşının da mayi aşı kadar effikas olduğu bildirilmiştir (2).

Dünya Sağlık Teşkilâtı Eksperler Komitesi (3), şimdilik kuru ve mâyi aşların kontrolüne yarayacak, müşterek bir projenin tahakkukuna imkân olmadığına karar vermiş ve umumiyetle teknik detaylar lâboratuvarlara bırakılarak, bilhassa istatistik metodlar üzerinde durulmasına işaret etmiştir (4).

Bir lâboratuvar tarafından effikas görülen bir metod, başka biri tarafından kopya edildiğinde, aynı neticeleri vermeyebilir. Keza, bütün laboratuvarlar tarafından kullanılacak standard bir besiyerinin bulunmasına ihtiyaç hissedilmiştir (4).

MATERYEL VE METOD :

Son neşriyatlarda, aşların kontrolleri arasında, en mühim kısmını, üreyebilen jerm (canlı jerm) miktarını tespit etmek olduğu görülmektedir (3).

Canlı jerm tayini için, Dünya Sağlık Teşkilâtı Referans Laboratuvarlarınınca tatbik edilen değişik metodlar vardır. Bu lâboratuvarlar :

- 1 — Prag Tüberküloz Araştırma Laboratuvarı,
- 2 — Statens Serum Institut Copenhagen,
- 3 — Budapeşte «Institut National D'Hygiène B.C.G. Laboratuvarı»
- 4 — «Glaxo B.C.G. Servisi»

Biz, bu laboratuvarlardan, Copenhagen'da tatbik edilen metodu seçtik.

Materyel olarak, Enstitümüz B.C.G. Laboratuvarı tarafından «Tartım Metodu»yla istihsal edilen mâyi B.C.G. aşısı, besiyeri olarak «Leuvenstein Jensen» vasatı (tüpte) ve sulandırıcı mâyi olarakta, 1 + 3 nisbetinde bidistille ile sulanmış «Sauton» kullanılmıştır.

B.C.G. canlı jerm adedine, birçok faktörler tesir eder. Bunların başlıcaları:

- 1 — Opasite ünitesi,
- 2 — Homojenite,
- 3 — Aşının hazırlanması sırasındaki basil ölümleri,
- 4 — Vasatın yapısıdır.

Opasite ünitesi yalnız total bakteri sayımına göre değil, basillerin cesametleri ve aşı içerisinde mevcut olabilecek kitlelerin fazlalığı ile de ilgilidir. Keza opasite, kullanılan alete göre de değişebilir. Buna rağmen bu metod, oldukça basit ve kat'ıdır. Keza aşının homojen dağılması, üreyebilen jerme ehemmiyetli derecede tesir eder. İyi homojenize edilmiş bir aşıda, üreyebilen jerm miktarının adedi fazlalır.

Dünya Sağlık Teşkilâtı, bir insan dozu (0,1 cc.) kuru B.C.G. aşısında üreyebilen jerm miktarını, 5 ayrı memlekette tespit ettirmiştir.

Bu miktarlar:

- 1 — 0,5 - 2,0 milyon.
- 2 — 0,4 - 1,3 "
- 3 — 2,5 - 5,0 "
- 4 — 2,1 - 5,8 "
- 5 — 2,5 - 7,0 " arasındadır (3).

Bugüne kadar memleketimizde hazırlanmış mâyi B.C.G. aşılarda, gerek basit metod ve gerekse istatistik metodları ile hesaplanmış, canlı jerm sayımına ait bir çalışmaya rastlanmamıştır. Bunu dikkate alan laboratuvarımız, 8 ay müddetle kontrolünü yapma imkânını bulduğu aşılarda, W.H.O. Teknik raporlarının ışığı altında bu çalışmayı yapmıştır.

Çalışmalar, laboratuvarımıza bugüne kadar gönderilen 34 seri aşı üzerinde yapılmıştır. Ancak, bunlardan 25 seri aşıda istatistik metodları tatbik edilebilmiş ve mukayeseleri yapılmıştır.

ÜREYEBİLEN JERM SAYIMI :

Son senelerde, total jerm sayısı ile, canlı jerm sayılarının mukayeseli tayinine ehemmiyet verilmiştir. Ancak, bu iki bulgunun ne olması lâzım geldiği henüz bilinmemektedir. Bazı literatürlerde, 1 mg. yaş basil ağırlığının, 20 milyon koloniyi göstermesi gerektiği bil-

dirilmiştir. Tabiatıyla bu miktar, kümeleşme ile geniş şekilde ilgilidir (5).

Memleketimizde hazırlanan mâyi B.C.G. aşuları, beher cc. de 1 mg. basil ihtiva etmektedir. Son zamanlarda, 0,5 mg./cc. lik aşularda hazırlanmaktadır.

Birçok memleketler, cc. sinde 0,75 mg. lik aşıyı tercih etmişlerdir (4).

Tatbik ettiğimiz bu metoda göre, herbir aşudan üçer dilüsyon hazırlanmış ve her dilüsyondan 1 — 1 — 2 nisbetinde olmak üzere vasatlara ekim yapılmıştır. İnkübasyon müddeti, 37°C. de 6 haftadır. 3., 4., 5., ve 6. haftalarda, koloni sayımı yapılmıştır.

Tecribe neticeleri iki şekilde değerlendirilmiştir.

1 — Basit metotla hesaplama : Beher cc. ye isabet eden canlı jerm adedi, dilüsyonlardaki koloni sayıları ortalaması, sulandırma oranları ile çarpılarak hesaplanmıştır.

2 — İstatistik Metotla hesaplama : İkişer katlı olacak şekilde (4 — 2 — 1 nisbetinde), her aşudan 3 dilüsyon hazırlandı. Bunlarda, 1. ve 2. dilüsyonlar için eşit sayıda (5'er tüp), 3. dilüsyon için bunların iki misli (10'ü) sayıda vasata 0,1'er cc. ekim yapıldı. 37°C. de inkübasyona kaldırılan tüplerde, 3., 4., 5., ve 6. haftalarda üreyen koloni adedi, her vasatta ayrı ayrı olmak üzere sayılarak tespit edildi. Rakamlar, (her seri için ayrı olmak üzere) Tablo I. de gösterilen formüllere uygulandı ve $S(x+1)^2$, Sx^2 , Sx , X^2 ve (ortalama) \bar{x} ler, her dilüsyon için ayrı, ayrı hesaplandı. X^2 ile, tüplerdeki üremenin homojen olup olmadığı kontrol edildi. Ayrıca, değişimlerin ehemmiyetsiz bulunduğu, yani homojenliği tespit edilen serilerden dilüsyon değerleri arasındaki farkın, ehemmiyet testi yapıldı.

Her üç dilüsyon için bulunan ortalamaların kümülatif değerleri hesaplandı. $2w$ (2 optimum) sayım, bu değerlerle karşılaştırılarak 4 formülden biri seçildi ve aşının cc. sindeki jerm sayımı hesaplandı (Örnek Tablo I.) (4)

B.C.G. AŞISI

Seri No. : 12 (1 mg/cc.)
 Ekim tarihi : 8.9.1970
 Sulandırma : 1/4 Souton
 Okum tarihi : 12.10.1970
 Optimum (ω) : 6
 Limit (λ) : 15
 Her tüpün Etilen miktarı : 0,1 cc.

Kop:	Tüp	d	$5 \cdot (d+1)^2$	Sx^2	Sx	n	$\chi^2 = \frac{n \cdot Sx^2 - Sx^2}{Sx}$	\bar{x}	$\frac{d \cdot 10^4}{0,1}$	$\frac{d \cdot 10^4}{0,1}$	$\frac{d \cdot 10^4}{0,1}$	ml. etilen miktarı B.C.G. Fermikül miktarı
2	3	4	0	5	15	5	6,6	3	a) 5,4	b) 2,4	c) 1,2	6,75 · 10 ⁶
1	2	0	3	0	6	5	5,6	1,2	a) 5,4	b) 2,4		
0	0	3	0	1	0	10	14	0,6	a) 5,4	b) 2,4		

d : Dilüsyon değerleri
 X : Her bir kültür tüpünde sayılan koloni adedi

S : Toplam

n : Etilen tüp adedi

\bar{x} : Ortalama

\bar{x}_1 : 1.ci dilüsyonda tespit edilen ortalama

\bar{x}_2 : 2.ci " " "

\bar{x}_3 : 3.cü " " "

χ^2 : (Eki-2) Hesapları işlemelerde kullanılan dağılımlardan biri

V : Her tüpün etilen miktarı

Tablo : I.

İstatistik metoduyla, 34 seri aşının jerm sayımı tayin edildi. Yalnız, bunlardan 9 tanesinin, istatistik formüle uygulandığında, diluzyonlarının homojen olmadığı bulunarak, diğer hesaplamaları yapılmadı. 25 seride ise, varyasyonlar kıymetsiz bulunarak, üremenin ayrı ayrı tüplerde olmasına rağmen, üniform olduğu ve ortalamamızın geçerli bir değer olduğu saptandı.

Aşıların 1 cc. sinde, istatistik metoduyla ve basit metoduyla tespit edilen canlı jerm miktarları ve optik dansiteleri, «Tablo 2.» de gösterilmiştir.

İstatistik metod, hatalarımızı meydana çıkarması ve bulduğumuz neticelere güvenip güvenemeyeceğimizi belirtmesi bakımından mühimdir.

Basit ve istatistik metodlar ile bulduğumuz neticelere göre, 25 seri aşından, 1 mg./cc. ve 0,5 mg./cc. aşılarda bulunan jerm sayıları, aşağıdaki sınırlar arasında tespit edildi.

1 mg./cc.

6,75.10⁶ — 80,25.10⁶

0,5 mg./cc.

1,5.10⁶ — 24,375.10⁶

B.C.G. aşılarında, canlı bakteri adedinin kat'i hudutları, henüz tespit edilmiş değildir. Dünya Sağlık Teşkilâtı Ekspertler Komitesi, bunun için fazla miktarda tecrübeler yapılmasını ve muhtelif aşı hazırlayıcıların, çeşitli metodları uygulamalarını tavsiye etmektedir (3).

SONUÇ :

Memleketimizde istihsal edilen mayi B.C.G. aşılarının, canlı jerm sayımında bulduğumuz, azami ve asgari hudutlar, aşının beher mg. ında 3×10^6 — $80,25 \times 10^6$ arasındadır.

Dünya Sağlık Teşkilâtı Teknik raporlarında neşredilen 5 ayrı memleketteki jerm sayımları ise, en düşük olan memlekette, cc. de 4×10^6 — 13×10^6 , en yüksek olan memlekette ise bu 25×10^6 — 70×10^6 değerleri arasındadır.

Yurdumuzda, mâyi B.C.G. aşısı istihsal edilmekte, aldığımız sonuçlar, mezkûr raporda bildirilen kuru B.C.G. aşısı değerlerine nazaran normaldir. İleride yapılacak bu tip çalışmalar, sonucun değerlendirilmesinde faydalı olacaktır.

Aşıdaki jerm sayısının, basit ve istatistik metodlarla değerlendirilmesinde, aşağıdaki cedvellerin tetkikinde görüldüğü gibi, çok büyük fark yoktur. Ancak, istatistik metodlarla jerm sayısının değerlendirilmesinin üstünlüğü;

- 1 — Sulandırmadaki hatayı tespit etmesi,
- 2 — Aşının homojen tevzi edilip edilmediğini tespit etmesi,
- 3 — Ortalamamızın, gerçek bir değerde olup olmadığını bildirmesi yönündendir.

Bu sebeple, memleketimizde hâlen mâyi halinde istihsal edilen B.C.G. aşısındaki, üreyebilen canlı jerm sayımlarında, istatistik metodların uygulanması kanaatimizce lüzumudur.

Bu çalışmamıza, besiyerlerini temin etmek suretiyle yardımcı olan, Enstitümüz Tüberküloz Araştırma ve Referans Lâboratuvarı Şefi Dr. Aral Gürsel'e teşekkür ederiz.

Tablo : 2

Numune aşısı (Vac- cine)	ml. deki kuru BCG. (drei weight in ml/BCG) 1 mg.		Optik dansite (Türbi- dity)	Basit metod	Istatistik
	0,5 mg.			ml. üreyen BCG. «C.P. in P» (*) ml. BCG. Calcula- ted by simple met.	metod ml. üreyen BCG. C.P. in P. ml. BCG. Calculated by Statistik met.
1	—	0,5	0,24	5,208.10 ⁶	5,378.10 ⁶
2	—	0,5	0,145	5,208.10 ⁶	5,375.10 ⁶
3	—	0,5	0,14	7,2916.10 ⁶	7,25 .10 ⁶
4	1	—	0,33	85,1.10 ⁶	80,25.10 ⁶
5	—	0,5	0,12	4 .10 ⁶	4 .10 ⁶
6	—	0,5	0,10	6,3.10 ⁶	6,45.10 ⁶
7	—	0,5	0,10	1,5.10 ⁶	1,5 .10 ⁶
8	—	0,5	0,13	14,3.10 ⁶	15,75.10 ⁶
9	—	0,5	0,13	6,5.10 ⁶	7 .10 ⁶
10	—	0,5	0,13	23,16.10 ⁶	24,375.10 ⁶
11	1	—	0,27	27,3 .10 ⁶	28,5 .10 ⁶
12	1	—	0,25	6,5 .10 ⁶	6,75.10 ⁶
13	—	0,5	0,11	19 .10 ⁶	18,5 .10 ⁶
14	—	0,5	0,16	6,4 .10 ⁶	6,24.10 ⁶
15	1	—	0,31	35,44.10 ⁶	33,56.10 ⁶
16	—	0,5	0,11	8,8 .10 ⁶	8,5 .10 ⁶
17	—	0,5	0,11	2,04.10 ⁶	2,16.10 ⁶
18	—	0,5	0,11	5,586.10 ⁶	5,3 .10 ⁶
19	—	0,5	0,135	4,69.10 ⁶	4,96.10 ⁶
20	—	0,5	0,20	3,36.10 ⁶	3,28.10 ⁶
21	—	0,5	0,15	5,92.10 ⁶	5,6 .10 ⁶
22	—	0,5	0,14	4,746.10 ⁶	4,88.10 ⁶
23	—	0,5	0,16	12,553.10 ⁶	12,56.10 ⁶
24	—	0,5	0,15	5,92.10 ⁶	5,92.10 ⁶
25	—	0,5	0,11	8 .10 ⁶	8,08.10 ⁶

(*) «Culturable particles» in per.»

Ö Z E T

Memleketimizde istihsal edilen mayı B.C.G. aşılardan, 34 seri üzerinde üreyebilen jerm sayımı, Kopenhagen Enstitüsünde uygulanan metodlara göre yapıldı. Bunlardan 25 taneşinin neticeleri, basit ve istatistik metodlarla değerdendirildi. Bu neticelere göre B.C.G. aşılarda canlı jerm sayımı, mg. da 3.10^7 — $80,25.10^7$ arasındadır. Aşılarda optik danaiteleri, ml. de ihtiva ettikleri kuru basil, basit ve istatistik metodlarla tespit edilen ml. kerindeki canlı jerm miktarları «Tablo 2» de gösterilmiştir.

THE CALCULATION OF THE VIABLE GERM NUMBER OF BCG VACCINE BY SIMPLE AND STATISTICAL ANALYSIS

The viable germ number was calculated by the method used in Copenhagen Institute on 25 lots of BCG vaccine produced in Turkey. The results were compared by simple method and statistical analysis. According to these results we have estimated 3×10^7 — $80,25 \times 10^7$ viable germ number in per mg. liquid BCG vaccine.

The results (optical density, dry weight and viable germ number) are shown in «Table 2».

L I T E R A T Ü R

- 1 — Ercin, N., 1950, Türkiye'de B.C.G. aşısı, Türk Hıj. Tec. Biyol. Derg., 239-264
- 2 — Acan, H., Özlüarda, D., 1963, Kuru ve Hık BCG aşıları ile multivakül bir çalışma, Türk Hıj. Tec. Biyol. Derg., 103-112
- 3 — Wld. Hth. Org. Techn. Rep. Ser. No: 329.
- 4 — B.C.G. Jerm sayımı teknik raporu, T.E. 67-5
- 5 — Public Health Service, National Institute of Health, Bethesda, Md., 3 d. revizyon, June 15 1945.

LEPTOSPIROZUN SERODİAGNOZUNDA LEPTOSPIRA BIFLEXA PATOC I SUŞUNUN ANTİJEN OLARAK UYGULANMASI

Doç. Dr. Şir Ahmet FAZLI (*)

G İ R İ Ş

Leptospirozun tek antijen ile teşhisi çok arzu edilen bir keyfiyettir. Özellikle yerli suşları bilinmeyen memleketler için çok faydalı olur. Böylelikle bir tek olay için bir çok serotip denenmekten kurtulunmuş olur. Araştırmalar patojen leptospirlere karşı antikor taşıyan serumların bir su kütüğü olan non patojen *L. biflexa*'nın Patoc I suşunu aglutine ettiklerini göstermiştir. *L. icterohaemorrhagiae* ile *biflexa* arasındaki biyolojik ve morfolojik benzerliği ilk defa 1914 te Noguchi (2) bildirmiş; leptospiralardaki aglutininin özelliklerini inceleyen Pike ve arkadaşları (7) 7 S fraksiyonundaki agglutinilerin aglutinasyona sebep olduğunu bildirmişler, Heker ve Baver (7) *L. biflexa* içinde aynı bulguları tesbit etmişlerdir.

Bu çalışma ise insan, evcil hayvan ve yabani kemirici serumları üzerine yapılan bir denemenin sonuçlarını kapsamaktadır.

MATERİYEL ve METOD

Serolojik reaksiyona tabi tutulan kan serumları :

A — İnsan menşeli olanlar;

- a) Türkiye'nin değişik yerlerinden değişik serolojik denemeler,

(*) Ankara Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Parazitoloji Kürsüsü
ANKARA ve
Kabul University Öğretim üyesi
KABUL/AFGHANISTAN

- b) Değişik Sağlık Kurumlarından mikroaglutinasyon için gönderilen insan serumlarından.

B — Hayvan menşeli olanlar;

- a) Toksoplazma incelemeleri için gönderilen sığır, koyun, kedi ve köpek serumlarından,
- b) Ankara merkez ve civarı, Konya Karapınarı ve Nevşehir illerinden canlı olarak yakalanan ve boğazları kesilmek suretiyle kanları alınan *Citellus*, *Rattus*, ve yabancı tavşan cinsi kemiricilerden tedarik edilmiştir.

Serumlar alındıktan sonra hemen dipfirizde dondurularak saklanmış, gerek olduğu gibi ve gerekse sulandırılmış olarak alınan serumlara konservatif herhangi bir madde ilâve edilmemiştir.

Serolojik reaksiyon olarak leptospirozun sero - diyagnozunda üstün bir reaksiyon olan micro - agglutination (10, 11, 12, 13) reaksiyonu uygulanmıştır.

Reaksiyonda antijen olarak Dünya Sağlık Teşkilatı Zoonozlar üzerindeki Ekspertler Komitesinin (10) salık verdiği

- *L.i. *icterohaemorrhagiae* M 20
- L.i. *javanice* Veldrat Bataviae 46
- L.i. *canicola* Hond Utherht IV
- L.i. *ballum* Castellon 3
- L.i. *butembo* Butembo
- L.i. *autumnalis* Akiyami A
- L.i. *djasiman* Djasiman
- L.i. *pomona* Pomona
- L.i. *grippotyphosa* Moskova V.
- L.i. *wolffii* 3705
- L.i. *alexi* HS 616 (pyrogenes serogrubundan)
- L.i. *boricana* HS 622
- L.i. *bataviae* Van Tienen
- L.i. *hyos* Mitonis Johns,
patojen ve L**, *biflexa* Patoc I

saprotit olmak üzere 15 serotip leptospira'nın Korthof besiyerindeki 5 - 10 günlük kültürleri denenmiştir.

(*) L.i. = leptospira interorgans

(**) L. = leptospira

Antijenler seruma ilâve edilmeden evvel mikroskopik muayeneden geçirilmişler, dejeneratif form ve spontan aglütinasyon kümelerini havi kültürler antijen olarak kullanılmamıştır. Antijen yoğunluğu orta büyütme kuru objektifle her alana aşağı yukarı 80 - 100 jerm isabet edecek şekilde ayarlanmıştır. DST (10) antijen - antikor karışımında elli milyon/ml. olacak şekilde antijen konsantrasyonunun ayarlanmasını tavsiye etmektedir. Antijen konsantrasyonunu ayarlamak için sulandırma solüsyonu olarak besi yerinden istifade edilmiştir.

B U L G U L A R

İncelenen 482 insan serumundan 18'i her iki patojen leptospira interorganslar ve non patojen leptospira biflexa Patoc I suşu ile paralel (% 100), 101 evcil hayvan serumunda % 66, 160 citellus serumunda ise % 120 oranında uygunluk tesbit edilmiştir. 160 citellus serumunda 4 L. interorganslarla reaksiyon verdiği halde, 5'i biflexa ile 1/50 veya daha yukarı titrelerde olumlu reaksiyon vermiştir.

Koyun serumlarında % 100 paralel reaksiyon tesbit edildi ise de incelenen serum sayısının azlığı dolayısı ile katı fikre sahip olmak güçtür. (Tablo : 1)

TABLO : 1

Patojen *L. interorgans* ve saprofit *L. biflexa* arasındaki olumluluk oranı

Serum kaynağı	Muayene edilen serum sayısı	<i>L. interorgans</i> larla (+) serum sayısı	<i>L. biflexa</i> ile olumlu serum sayısı	Oran %
İnsan	482	18	18	100
Evcil hayvan	Sığır	53	4	75
	Koyun	33	1	100
	Kedi	8	1	—
	Köpek	7	—	—
Toplam	101	6	4	66
Kemirici	Çitellus	160	4	5
	Rattus	15	—	—
	Tavşan	5	—	1
Toplam	180	4	6	150

TARTIŞMA

L. biflexa ile *interorgans* lar arasındaki antijenik benzerlik ortaya konduktan sonra tanımlanmada bundan istifade edilebileceği açısından bir çok yazarlar ve bu arada Dünya Sağlık Teşkilatı Ekspertler Komitesi görüş birliğine varmışlardır (1, 3, 4, 8, 9, 10).

Ademiano ve Babudieri (1), 11 yıllık çalışmalarına dayanarak insan leptospirozunun diağnozunda *L. biflexa* ve *interorgans* lar arasında yüksek bir % oranla paralel sonuç aldıklarını bildirmekte, Fuchs (6) 1968 de spesifik antijeni kullanıldığı takdirde % 97 oranında doğru sonuç alınacağını bildirmektedir.

Vosta (8) 1964 *L. biflexa* ile hazırladığı antijeni uyguluyarak Latex - agglutination'u reaksiyonu ile 21 immun, 102 olumlu ve 100

olumsuz insan serumunu incelemiş, immun serumlarla olumlu serumların hepsi olumlu sonuç vererek, olumsuz serumların hepsi olumsuz kaldıklarını bildirmiştir.

Elian ve Nicoara (4, 7) 1964'te *L. biflexa* Patoc I den hazırladıkları antijen ile saha taraması yapmışlar, saha şartlarında muayene ettikleri serumları Bükreş'te ikinci kez kompleman birleşmesi ve mikro agglutinasyonla incelemişler sahada olumlu buldukları 152 serumdan 138'i agglutinasyonla olumlu sonuç verdiğini müşahede etmişlerdi ki, % 90 uygunluk arz etmektedir.

Wolf (9) 1967 de *L. biflexa* ile spesifik antijenler arasında mikro-agglutinasyon reaksiyonu ile iyi bir korelasyon müşahede ettiğini bildirmiştir. Yazara göre ufak çapta inhiraf lar hastalığın ilk ve son safha serumlarında görülmektedir. İkinci ve üçüncü hafta serumlarında sonuçlar tümü ile birbirine uygunluk göstermektedir.

Benjenaru ve Burduja (3) 1967 de 12 patojen ve 1 saprofit *L. biflexa* Patoc I) serotiplerini kobay, tavşan ve domuzlarda immun-biyolojik yakınlıklarını araştırmışlar 1/100 - 1/800 serum titrelerinde mikro-agglutinasyon ile *biflexa* Patoc I ile birçok patojen serotip leptospira arasında müşterek antijenik yakınlık müşahade etmişlerdir.

Bulgularımız adı geçen araştırmacıların bulguları ile uygunluk göstermektedir. Yalnız tabloya göz atıldığı zaman muayene edilen 160 citellustan 4 *L. intergans*larla reaksiyon verdiği halde 5'i *biflexa* patoc I ile reaksiyon vermiştir.

Fain (5) 1968 de yaptığı çalışmalara nazaran, normal memeli serumlarında *L. biflexa*'yi aglutine eden tabii bazı antikorların bulunduğunu tesbit etmiştir. *L. biflexa*'dan başka adı geçen antikorların icterohaemorrhagiae *L. pomona* ve *L. zanoninin* saprofit suşlarını aglutine ettiği halde patojen suşlarını aglutine edememiştir. Bundan anlaşılıyor ki, bu tabii antikor yalnız saprofitleri agglutine edebilir, bizim bulgumuz bu durumdan ileri gelmesi muhtemeldir.

Hayvan serumlarına gelince: Araştırmacılar değişik kanaata sahip olup, *biflexa*'nın Sao paulo suşları daha spesifik sonuç vereceğini bildirenler (6) olduğu gibi; *biflexa* suşundan hayvan leptospirozun sero-diagnozunda istifade edilemeyeceğini bildirenler de vardır (1).

Biz muayene ettiğimiz 53 sığır serumunda interorgans ve patoc I ile % 75,33 koyun serumunda % 100 paralel sonuç almış bulunuyoruz. 8 kedi serumundan 1'i patojen serotiplerle reaksiyon verdiği halde patoc I serotipi ile reaksiyon vermemiştir. Bu konuda görgüye dayanan fazla tecrübemiz olmadığından kati bir şey söylemek durumunda değiliz.

ÖZET

Leptospirozun tek antijen ile tanımlanması çok arzu edilen bir husus olması hasebile non-patojen *L. biflexa* patoc I suşunun diğer 14 serotip standart suşlarla mukayeseli olarak 482 insan, 101 evcil hayvan ve 180 yabancı kemiri serumu üzerine mikro-agglutinasyon ile mukayeseli olarak denendi. Patojen standart suşlarla olumlu reaksiyon veren 18 insan serumun hepsi (% 100) Patoc I suşu ile de reaksiyon verdikleri görüldü. Bu oran evcil hayvan serumlarında % 66 ve kemirici serumlarında ise % 120 olarak tesbit edildi. Patojen *L. interorgans*larla 4 citellus serumu olumlu reaksiyon verdiği halde patoc I suşu ile 5 serum olumlu bulundu. Küçük memelilerde non-patojen leptospira serotipleri ile reaksiyon veren tabii anti-kor (5) tesbit edildiğinden bu reaksiyon da bu özellikten ileri gelebileceği düşünülebilir.

Ayrıca literatürde tanıyabildiğimiz kadarı ile bu cins kemirici-de doğal veya deneysel enfeksiyona rastlayamadığımızdan ilk bulgular olabileceği gibi, bu yüksek oranının gerçek değeri de ileri araştırmaların sonucu ortaya konulabileceği olağandır.

UTILIZATION OF LEPTOSPIRA PATOCI SEROTYP AS AN ANTIGEN IN THE SERODIAGNOSIS OF LEPTOSPIROSIS

Dr. Shlr Ahmad FAZLY (*)

The diagnosis of leptospirosis is desirable with single antigen. Especially is very useful in those areas where local strains are not known. Some strains (Sao Paulo and patoc) of biflexa show wide cross-reactive with pathogenic leptospira interrogans (1, 3, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13), and used as an antigen in the sero diagnosis of leptospirosis. This paper is concerned to a serological study on 482 human and 281 domestic and wild life animals sera on which 14 standard and 1 biflexa patoc I compared as antigen by the microscopic agglutination test. The results show in table I.

TABLE : I
Cross - reaction between pathogenic leptospira interrogans and saprophytic Patoc I

Source of Sera	No. of Examined Sera	Reacted with interrogans	Reacted with Patoc I	Percentage %
Human	482	18	18	100
Cattle	53	4	3	75
Sheep	33	1	1	100
Cat	8	1	—	—
Dog	7	—	—	—
Total	101	6	4	66
Citellus	160	4	5	120
Rattus	15	—	—	—
Rabbit	5	—	—	—
Total	180	4	5	120

(*) Institute of Microbiology and Parasitology Faculty of Medicine Univ. of Ankara
ANKARA / TURKEY
Faculty of Medicine Uni. of Kabul
KABUL / AFGHANISTAN

Since small mamalian sera contain natural antibodies reacting with sone antigen in some nonpathogenic leptospira, 120 % results of citellus sera may be come out from that situation.

On the other hand we could not found any observation on leptospirosis by the scrutiniz the literature that were available in Ankara, our observation to de - tect antibodies in this kind of rodent may be interasting in this field. Therefore we could not compare our findings with other investigators.

L I T E R A T Ü R

1. Ademiano L. ve Babudieri B. : 1968, Water strain of leptospira in the sero - diagnosis of human and animal leptospirosis. Bull. WHO. 39/6 (925 - 934).
2. Ananyin V. ve Karasyova. : Leptospiroses : Human Diseases with Natural Foci. Ed. By. Academician Y.N. Pavlovsky, Foreign Language publishing House Moscow.
3. Benjenaru C., Burduja A. at al. : 1968, Immunobiological Relationship, Between Parasitic and Saprophytic Leptospira. Exc. Med. Microb. 21/6 (450) (Rev. Med. Chir. Iugl 1967. 71/3) (657 - 663).
4. Elain M. at al. : 1964, The Use of *L. biflexa* patoc Antigen in Field Investigation of Leptospirosis. Bull. Wild. Hlth. Organ 31/3 (359 - 363).
5. Fain S. at. al. : 1968, Natural Antibody in Mammalian Serum Reacting with an antigen in some leptospiras J. Bact. 95/2 (286 - 286).
6. Fuchs G.P.H. : 1969, Erfahrungen mit leptospira biflexa antigen bei der laboraturium diagnostik von leptospirose verdacht sfallen; ZBL. Bakt. I. AET. Orig. 209/2 (261 - 267).
7. Payzin S. : 1968, Leptospiralar : Sağlık Hizmetinde Mikrobiyoloji II. (714 - 738) A.U. Tıp Fakültesi yayımları 180 Ankara.
8. Vosta. : 1964, Leptospirosis Diagnosis by - Latex - Agglutination test with Antigen from *L. biflexa*. Exc. Med. Micro 17 (298). (Z. Ges. Hyg. 1963, 9/7) (525 - 530).
9. Worif J.W. and Bohlander H.J. : 1967, Screening Test in Human Serum Samples with *L. biflexa* Antigen Incorporated In Galton's microscopic slide Test. Exc. Microb. 20 (989 - 990) (Trop. Geograf. Med. 1967, 19/1) (63 - 69).
10. WHO. : 1967, Leptospirosis, Expert. Comitte on Zoonosis Wild. Hlth. Org. Techl. Ser. Rep. 378 (54 - 61).
11. WHO. : 1965, Cassification of Leptospirosis and recent Advances in Leptospirosis. Bull. Wild. Hlth. Org. 32/3 (881 - 891).
12. WHO. : 1967, Problema Actuels des Recherches sur La Leptospirose : Raport d'un Groupe d'e experts de l'OMS. Org. Mond. Santé. Sér. Rapp Techn. 380.
13. Stefan W., at al. : 1955, Bisher beubachtete Mitagglutination Vo. Leptospirosen. Microbiologische und serologische Diagnostik (132 - 135) Gustav Fischer Verlag Stuttgart.

**XIII cü Avrupa Çocuk Felci ve Diğer Virus Hastalıkları Simpozyumu,
Helsinki 1 - 4 Haziran 1971 Programı**

XIII th European Symposium of poliomyelitis and other virus diseases
Helsinki, June 1 - 4, 1971

The XIII th Meeting of the European Association against Poliomyelitis and other virus diseases will be held in HELSINKI from June 1 - 4, 1971, under the Chairmanship of Prof. N. CAJAL.

1 JUNE 1971

Registration of delegates.

2 JUNE 1971

Opening ceremony

SESSION I

Epidemiological aspects of polio and enteroviruses

SESSION II

Arbovirus as a clinical problem in Europe

3 JUNE 1971

SESSION III

Viral infections in high risk groups

4 JUNE 1971

SESSION IV

Slow virus infections of the central nervous system

RULES OF THE SYMPOSIUM

Official languages : Reports and papers will be delivered in French and in English, with simultaneous interpretation into English and French.

Reports and papers : Reports should not exceed 30 minutes and papers 10 minutes.

Discussion : 5 minutes are allowed to each participant taking part in discussion of a report.

Projection apparatus : All the usual sizes of lantern slides can be projected. Those who wish to use the film projectors are requested to notify the Secretariat before May 1, 1971, indicating the size, the title and the duration of the films.

Registration fee : The registration fee is 12 US dollars for the participants and 6 US dollars for those accompanying participants. This registration fee will be paid at the time of registration.

The names of possible contributors to the meeting and to the discussions should be submitted by the National Leagues to Dr. P. RECHT, General Secretary, 30, boulevard Général Jacques, Brussels 5, before February 1, 1971.

If accepted by the Organizing Committee, it will be necessary to receive an abstract of the proposed paper before March 15, 1971.

Kaybettiklerimiz

Nuri TORTAMANLI (1924 - 1970)

Vet. Hek. Bakteriyolog Nuri Tortamanlı 1924 yılında İzmir'de doğmuş, lise tahsilini tamamladıktan sonra 1942 yılında A.Ü. Vet. Fakültesine askeri öğrenci olarak girmiş ve 1947 yılında teğmen rütbesiyle mezun olmuş ve ordu birliklerinde görev almıştır.

1959 yılında ihtisasını tamamlayan N. Tortamanlı, Gülhane As. Tıp Akademisi Sağlık Araştırma ve Biyoloji Enstitüsüne Başasistan olarak atanmış, Albay rütbesiyle müşavir olarak çalışırken, kendi arzusuyla Ordu'dan ayrılarak 31 Ekim 1968 tarihinde, Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsünde görev almıştır.

22 Ekim 1970 günü, en verimli çağında enfarktüs sonucu aramızdan ebediyen ayrılan Nuri Tortamanlı'nın hatırasına saygıyla anarız.

Demir EREL (1914 — 1970)

1914 yılında Erzurum'da dünyaya gelen Dr. Demir Erel, lise öğrenimini tamamladıktan sonra İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesine girmiş, başarılı bir tıp tahsilini müteakip, 1938 yılında Tıp Doktoru ünvanını kazanmıştır.

Yedek Tabip olarak katıldığı Silahlı Kuvvetlerdeki hizmetini bitiren Dr. Demir Erel, sırasıyla, Antalya Sıtma Mücadele Tabibliği (1940 - 1947), Aydın ve Trakya Sıtma Mücadele Bölge Başkanlığı ve Laboratuvar Şefliği (1947 - 1950), Ankara, İstanbul ve Antalya Mücadele Başkanlığı (1950 - 1955), Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı Sicil Şubesi Müdürlüğü, Sıtma Eradikasyonu Genel Müdürlüğü (1955 - 1960), Müsteşar Muavinliği (1960 - 1962), ve Samsun Sağlık ve Sosyal Yardım Müdürlüğü (1962 - 1964) görevlerinde bulunduğundan sonra 20.3.1964 tarihinde Hıfzıssıhha Okulu öğretim üyeliğine ve Parazitoloji Eğitim ve Araştırma Şubesi Müdürlüğüne atanmış, ölünceye kadar bu görevde kalmıştır.

Başarılı bir yönetici olduğu kadar çok değerli bir bilim adamı olan Dr. Demir Erel ,arkasında yerli güç doldürülecek bir boşluk bırakarak 4 Kasım 1970 günü, geçirdiği enfarktüs sonucu hayata gözlerini yummuştur. Hatırasına saygıyla anarız.

DERGİ

TÜRK HİJYEN ve TECRÜBİ BİYOLOJİ DERGİSİ

Vol : 30 (1970)

Yazar İndeksi

(AUTHOR INDEX)

Akşehirli, M.,	65, 138, 250
Aktan, M.,	101
Alkış, N.,	152
Altinkurt, O.,	41, 242, 245
Arı, A.,	185, 209
Atay, N.,	47
Bozkurt, M.,	138
Dalkılıç, E.,	122
Demirtaş, N.,	63, 281
Dowdle, W.,	28
Ekmen, H.,	56, 122
Erefe, İ.,	132
Ertuğrul, Ş.,	147, 275, 281
Fazlı, Ş. A.,	155, 290
Gökberk, C.,	20
Gürsel, A.,	47
Heper, S.,	41
Lewin, E. B.,	28
Morris, J. A.,	28
Onur, E.,	236
Orhan, V.,	132
Özkaraoğlu, S.,	65, 250
Özünarda, E.,	110, 230
Özsandık, M.,	147, 275, 281
Sağlam, M.,	28
Sezginman, N.,	63
Soy, S.,	101
Tezok, F.,	28
Tuna, İ.,	5, 197
Yalçındağ, O. N.,	33, 236
Yalçınkaya, F.,	267
Yapar, Ö.,	122
Yaşarol, Ş.,	132

TÜRK HİJYEN ve TECRÜBİ BİYOLOJİ DERGİSİ

Vol : 30

1970

Konu İndeksi (SUBJECT INDEX)

Refik Saydam Merkez Hıfzısıhha Enstitüsü 1969 Yılı çalışmaları Summary of the yearly activities of the Refik Saydam Central Institute of Hygiene	5—19
Türkiye'de ilkdefa rastlanın bir Anofel türü Anopheles pulcherrimus Theobald 1902 The first record of A. pulcherrimus in Turkey	20—27
Türk Ordusunda Adenovirus enfeksiyonları konusunda ilk çalışmalar	28—32
Bazık Azot atomu taşıyan bazı yeni organik ilaçların mikrokristal- leskopik ve kimyevi idantifikasyonları Identification Microcrystallocofique et chimique de quelques medi- caments organique nouveaux portant atomes D'Azote basique	33—40
(Rhus coriaria) Sumak'ın farmakolojik etkileri Les effets pharmacologique de Sumac (Rhus coriaria)	41—46
Mikobakterilerin idantifikasyon ve klassifikasyonu için yeni bir Niacin testi Une nouvelle variante de la Niacin reaction pour l'identification et classification des mycobacteries	47—56
Düşük yapmış ve normal kadın serumlarında Toksoplazma antikoriarı Antibodies against Toxoplasma gondii in the sera of abortus cases and healthy women	56—62
Antitoksik plazmaların pürifikasyon ve konsantrasyonu Purification and concentration of antitoxic plasmas	63—75
Türkiye Bilimsel ve teknik dokümantasyon merkezi (TÜRDOK) çeviri servisi	76—77
Enstitü yayınları	78—79

Dergiye gelen kitaplar Book reviews	80
Hepatosellüler hastalıklarda tıkanma sarılıklarının ayırıcı teşhislerinde serum 5 Nükleotidaz fermentinin aktivitesinin önemi	85—100
Deneyisel olarak enfekte edilen farelerde Penicilline ile tedaviden sonra <i>in vivo</i> L formlarının izolasyonu	101—109
1969 - 70 İnfluenza Epidemisi ve laboratuvar bulgularımız 1969 - 70 Hong Kong İnfluenza epidemic in Turkey and results of the laboratory studies	110—121
Saçlı deri mantar enfeksiyonlarında Griseofulvin'e karşı dirençlik teşekkülü	122—131
Ege bölgesi çocuklarında Hymenolepiasis olayları	132—137
Türkiye'de bazı gıda maddeleri üzerinde Mono sodyum glutamat tayıni	138—146
Kolera aşısı kontrolü	147—151
Preventive measures against cholera in Turkey	152—154
Türkiye'de insan, evcil hayvan ve yabani kemiricilerde Leptospira yönünden serolojik incelemeler A serological survey on Leptospirosis in human, domestic and wild life animals in Turkey	155—184
Dünya Sağlık Teşkilâtı yayınlarından «Milli Sağlık Laboratuvar hizmetlerinin planlanması, organizasyonu ve idaresi» adlı çevirinin eleştirilmesi	185—191
Refik Saydam Merkez Hıfızınışha Enstitüsü 1970 yılı çalışmaları Summary of the yearly activities of the Refik Saydam Central Institute of Hygiene in 1970	197—206
Kuduzda yenilikler ve Türkiye'de son beş yıllık (1965 - 1969) Semple usulü kuduz aşısı uygulama sonuçları Results of Rabies vaccination by Semple method in Turkey during last five (1965 - 1969) years and a review of progress	209—229
1968 - 69 ve 1969 - 70 mevalimlerinde İnfluenza dış virütik solunum hastalıkları ile ilgili serolojik bulgularımız The serological investigations of ARD infections in Turkey during 1968 - 69 and 1969 - 70 season	230—235
34 sene muhit hararetinde bekletilen bazı ilaçların stabilitesi üzerinde müşahedeler Quelques l'observations sur la stabilité de certain médicaments gardés à la temperature ambiante depuis 34 Années	236—241
Streptidin'in düz adele üzerine spazmolitik ve relaksan etkisi	242—244

Streptidin'in çizgili adale üzerindeki Acetylcholinocompetitif curarizan etkisi	245—249
Serum kolnesteraz aktivitesinin tayıni ve bunun karaciğer hastalıklarındaki önemi üzerinde bir çalışma	250—266
Ankara'da rastladığımız <i>Lyponyssus bacoti</i> vak'alarına dair Sur des cas de <i>Lyponyssus bacoti</i> que nous avons constatés à Ankara	267—274
Boğmaea ağılarında aktif fare koruma testi ve ünite tayıni	275—280
B.C.G. ağılarının kontrolunda W.H.O. metodlarına göre üreyebilen jermelerin basit ve istatistik metodlarla hesaplanması The calculation of the viable germ number of BCG vaccine by simple and statistical analysis	281—289
Leptospira'nın serodiagnozuunda <i>Leptospira biflexa</i> patoc I suşunun antijen olarak uygulanması Utilization of <i>Leptospira</i> patoc I serotyp as an antigen in the serodiagnosis of leptospirosis	290—298
XIII th European symposium of poliomyelitis and other virus diseases, Helsinki, June 1 - 4, 1971	299—300
Kaybottıklarımız (Obituaries)	301