

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

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

Cilt : XVI — Sayı : III
(1956)

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY



REVUE TURQUE D'HYGIENE ET DE BIOLOGIE EXPERIMENTALE



TÜRKISCHE ZEITSCHRIFT FÜR HYGIENE UND EXPERIMENTELLE BIOLOGIE

(TURK. HYG. — EXP. BIOL.)

Vol : XVI — No. : III

Ankara, 1956

ISSUED BY
PUBLIÉ PAR
HERAUSGEGEBEN VOM

REFİK SAYDAM MERKEZ HIFZISSİHHA ENSTİTÜSÜ (ANKARA)
TARAFINDAN NEŞREDİLİR.

I Ç İ N D E K İ L E R

	Sahife
1 — Dr. Aral GÜRSEL :	
Türkiye'de Bilharzioz	195
Le Premier foyer de Bilharziose en Turquie	200
2 — Dr. Nusret H. FİŞEK ve Dr. Necmettin AKYAY :	
Türkiye'de Salmonella enfeksiyonları	
III. Türkiye'de Tifo Mücadelesi	203
III. The Control of typhoid and paratyphoid fevers in Turkey	218
3 — Dr. Ekrem GÜLMEZOĞLU ve Dr. Nusret H. FİŞEK :	
I. Yoğurtta riboflavin, biotin ve nikotirik asit miktarı	222
I. Riboflavin, Nicotinic acid, and Biotin Contents of Yogurt	226
4 — Sadık GÖREN :	
Stafilokoklarda penisillinase produktörlüğünü kontrol	228
The control of penicillinase production of staphylococcus	230
5 — Dr. Niyazi SEZEN :	
Plasmodium inui'nin iki suşunun kan fazı ve kuvartan malarjada immu- nitenin tekâmülü üzerine bir çalışma	232
Studies in the life cycle of two strains of plasmodium inui and the development of immunity	240
6 — Sadık GÖREN ve Necmettin AKYAY :	
Salmonella typhi'ye karşı Vi antijenine malik bir coli suşu ile immüni- zasyonda alınan sonuçları	243
Immunization of mice against S. Typhi with E. Coli V.	254
7 — Dr. Necmettin KELEŞOĞLU :	
Tüberkülozda kompleman fiksasyonu deneyi	256
Complement fixation test for tuberculosis	267
8 — Sadık GÖREN :	
Coli K 12 ve bununla hazırlanmış penisillinaz üzerine denemeler	269
Experimental studies on coli K 12 and penicillinase Which prepared from it	272

9 — Dr. Ekrem GÜLMEZOĞLU :

Mayi vasatta boğmaca aşısı hazırlanması ve immünizan kudreti üzerine araştırmalar	274
The growth of hemophilus pertussis in the liquid media and the antigenicity of the vaccine prepared	280

10 — Sadık GÖREN :

Antibiyotik hassasiyet testinde sulu ve katı vasatlar	281
The role of liquid and solid media in the test of antibiotic sensitivity . .	283

11 — Sadık GÖREN :

Stafilokoklar ve antibiyotikler	285
Staphylocoques et antibiotiques	289

12 — Samuel M. FEİNBERG ve Alan R. FEİNBERG :

Türkçeye çeviren : Şükrü Kaymakçalan	
Penicillin allerjisi	291

TÜRKİYE'DE BILHARIZOZ

Dr. Aral GÜRSEL

Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü

Schistosoma Haematobium (Bilharzia) adlı trematod insanların kan damarlarına yerleşerek çok ciddi hastalıklara sebebiyet veren bir parazittir. Çok eski bir hastalık olmakla beraber memleketimizde şimdiye kadar, dışarıdan gelme birkaç vak'adan başka tesbit olunamamıştı (1, 2). Ancak Doç. Dr. İhsan Günalp (3) tarafından İstanbulda askerliğini yapmakta olan Mardin Vilâyetinin Gercüş kazasının Kânikân köyünden 22 yaşında bir gence ait tek bir vak'a neşrolunmuştur.

Bilharziosis son yıllara kadar dünyanın muayyen mintakalarına ait bir hastalık olarak bilinirken, son zamanlarda oldukça yayılmış olduğu tesbit ve husule getirdiği sosyal ve ekonomik zararları milletlerin nazarı dikkatini çekmiştir. Bilhassa son harplerdeki kitle hareketleri ve ondan sonraki seyahat kolaylıkları bu hastalığın dünyanın her tarafına yayılmasına imkân vermiş ve lokal bir hastalık vaziyetinden çıkarak bir dünya hastalığı mevkiine sokmuştur.

İnsanlarda hastalık yapan başlıca üç nev'i vardır :

- 1— *Schistosoma Haematobium*.
- 2— *Schistosoma Mansoni*,
- 3— *Schistosoma Japonicum*.

Bunlardan birincisi olan *Schistosoma Haematobium* insanların idrar ve genital organlarında, diğer ikisi ise hazını cihazında yerleşerek, tahribatları ile marazi tezahürat husule getirirler.

Komşu memleketlerde yaygın bir şekilde bulunması dolayısı ile, bizi ancak bunların birincisi olan *Schistosoma Haematobium* ilgilendirdiğinden burada bilhassa bunun üzerinde duracağız.

Tarihçesi : — Billharzioz, Mısırdaki, bilhassa Nil vadisinde daha Firavunlar zamanından beri bilinen bir hastalıktır. İlk tetkikleri 1852 senesinde Th. Bilharz tarafından yapılmış ve ilk araştırmacısının ismine izafeten hastalığa da Bilharziosis ismi verilmiştir. Hastalığın naklinde molüsklerin ara hayvanı vazifesini gördüğü de 1864 yılında Gobbold ve Harley tarafından ileri sürülmüş ve 1915 yılında bu fikir katıyetle kabul edilmiştir.

Hastalık ilk zamanlarda bir taraftan Çin ve Japonyada diğer taraftan da bütün Afrika memleketlerinde bulunurken, son zamanlarda memleketimizle hemhudud olan Suriye, Irak ve İranla Ürdün ve Filistinde de oldukça yaygın bir vaziyet almıştır (5).

Memleketimizde mevcudiyeti Dr. İhsan Günalp'ın vakası hariç (3), bu yıla kadar bilinmemekle beraber, komşu memleketlerde görülmesi ve miktarının da gittikçe artması Sağlık teşkilâtımızı daima uyanık bulunmaya mecbur etmekte idi.

1950 yılından bu yana, bilhassa cenup vilâyetlerimizde müteaddit araştırmalar yapılmış (4, 5, 6, 7.) ve komşu memleketlerde bulunan bu hastalığın, memleketimiz-

de bulunmadığına dair kat'i raporlar verilmiş isede, hastalığın komşu memleketlerde gittikçe yayılma istidadı göstermesi nazarı itibare alınarak bu raporlarda daima uyak bulunulması tavsiye edilmektedir.

Bilharziosis, bir memleket meselesi vaziyetinden çıkıp bütün dünyayı alâkadar eden bir problem olması odalyısı ile, bir taraftan Sağlık teşkilâtımız, diğer taraftan da OMS bu iş üzerinde durmuş ve Vekâlet Yüksek Makamının 28 Mayıs 1956 gün ve Sağlık İşleri Umumî Müdürlüğünün 9/9 --- Ep ve 16857 sayılı emirleri gereğince, Mardin Vilâyetinin Suriye hududundaki köyleri ile Suriyenin hududumuzda bulunan köylerinde, Dünya Sağlık Teşkilâtı ekipleri ile birlikte tetkiklerle vazifelenirildim.

Esas çalışmalarımıza başlamadan evvel Suriyenin Kanıslı kazasında bulunan Dünya Sağlık Teşkilâtı Bilharziosis ekibi ile gerekli temaslarda bulunduk ve nişterek bir çalışma plânı hazırladık.

Çalışma plânımız gereğince, memleketimizden çıkarak Suriye topraklarına geçen akar sularla bunlardan istifade eden köyler tesbit olundu ve ilk defa bu sularda Schistosoma Haematobium'un ara hayvanı olan Bullinus Truncatus araştırmaları yapıldı. Çalışmalarınızla neticelerimiz 1 numaralı tabloda gösterilmiştir :

Tablo : 1

Suyun adı ve yeri	Bulunan molüsk nevi'leri
Cağcağ (Türk topraklarında)	: Lymnia : Melanopsis : Neritina : Bythinia : Planorbis
Cağcağ (Suriye topraklarında)	: Yukarıdakilerle beraber : <i>Bullinus</i>
Suruç (Türk topraklarında)	: Lymnia : Melanopsis : Neritina : <i>Bullinus</i>
Süblah (Suruç suyunun Suriye topraklarında aldığı ismi)	: Aynı fona devam etmektedir
Cerrahi (Türk topraklarında)	: Melanopsis : Neritina : Cleopatra : <i>Planorbis</i>
Cerrahi (Suriye topraklarında)	: Aynı fona devam etmekle beraber Kuburulbit'den aşağı kısmı larda <i>Bullinus</i> (OMS ekibi notları)

Yukarıki 1 numaralı tablonun tetkikinden de anlaşılacağı üzere, bütün bu sular nemleketimizden çıkarak Suriyeye geçtikleri halde, Mollüskler ve bilhassa ara hayvanı vazifesini gören Bullinusler bakımından değişiklik göstermektedir. Türk topraklarında Bullinusler ancak Suruç suyunda bulunabilmiş iken Suriyede her üç suda da mebzul Bullinusler mevcuttur.

Bu tetkikata muvazi olarak, her gidilen köyde Bilharzioz bakımından gerekli incelemeler de yapılarak, köyde bulunan halkın idrarları portatif laboratuvarımızda Schistosoma Haematobium yumurtaları bakımından muayene edilmiştir.

Çağcağ suyu Nusaybinden 35 kilometre ileride iki ayrı menbadan çıkarak gelmekte ve Nusaybine 15 kilometre kala 5 ayrı kol ve müteaddit sınırlı arklara ayrılmaktadır. Bunların üzerlerinde bulunan ve 2 numaralı tabloda gösterilen köylerde yapılan soruşturma ve araştırmalarda, halk arasında hastalık bilinmediği gibi yapılan idrar muayenelerinde de parazit yumurtalarına tesadüf edilmemiştir.

Tablo : 2

Muayene olunan idrar miktarları

Köyün adı	Müsbet	Menfi	Yekûn
Şanişir	—	12	12
Baverni	—	16	16
Girencik	—	8	8
Yesike	—	10	10
Gırhasan	—	7	7
Bakısyarı	—	11	11
Kertvin	—	8	8
Yekûn	—	72	72

Suruç suyuna gelince, bu su iki koldan ibaret olup tam hudud üzerinde birleşerek Suriyeye geçmekte ve burada Süblah ismini almaktadır. Bu suda, daha hudud boyunda iken Billarziyanı ara hayvanı olan Bullinuslerin ölümlerine rastlanmıştır.

Tetkiklere devam edilerek huduttan 1200 metre içerilerde ve Gündük Sadık köyünün altında canlı Bullinusler de bulunmuş ve yapılan muayenelerde bunların Schistosoma Cercaria'larını taşıdıkları görülmüştür. Burada bulunan çoban ve çiftçilerden yapılan ilk soruşturmalar, daha yukarılarda bulunan Gündüksadık, Giribya ve Çamurlu köylerinde hematüritli pek çok hastanın da bulunduğunu öğrenilmiştir.

Her üçü de aynı suyun kıyılarında bulunan köylerden evvelâ Gündüksadık köyüne gidildi, burada bir taraftan Bullinusler arandı, diğer taraftan da idrar muayeneleri yapıldı. Suda Bullinusler tesbit olunduğu gibi, muayene olunan 9 erkek çoğunlukla idrarlarının bepsinde ve 6 kâhilden de 4 ünde mebzul Schistosoma Haemato-

bium yumurtaları tesbit olundu. Halk tarlalarda bulunduğundan köyde başka muayeneler yapılmadı. Muayene olunanlara göre Billiarzioz nisbeti % 86 dır. Bütün köy halkı muayene edildiğinde bu nisbet tabiatıyla değişecektir. Soruşturmalar neticesinde hastalığın iki seneden beri devam ettiği ve halkın hemen hemen hepsinin hasta olduğu öğrenildi.

Buradan, 2500 metre daha yukarılarda bulunan Giribya köyüne geçildi. Bullinus bakımından sularda yapılan tetkikler netice vermedi ise de köyde bulunan 5 çocuk ve 3 kâhil erkekten alınan idrarların muayenesinde 12 yaşında Z.Y. nin idrarının mebzul Scilistosoma Haematobium yumurtalarını havi olduğu tesbit olundu. Ancak 8 kişinin idrarını muayene ettiğimize göre, kat'i bir rakam söyleyememekle beraber, burada % 12,5 nisbetinde hastalık tesbit edilmiş oluyor.

Hastalıklı olarak bildirilen Çamurlu köyü ise Hacedodan çıkan ayrı bir kol üzerinde bulunmaktadır. Bu köye vaktin gecikmesi ve yolsuzluktan dolayı gidilememiştir. Fakat, gayemiz fuaye tesbiti olduğu cihetle ve yukarıda arzettiğimiz şekilde bunu da tesbit ettiğimize göre Çamurluya gidişinizin büyük bir kıymeti de zaten kalmamıştı. Ancak ileride yapılacak araştırmalarda bu mntakada bulunan Çamurlu, Kasrıbelek, ve Tezharap köylerinin de sıkı bir kontrole tabi tutulması icap etmektedir.

Tablo : 3

Köyün adı	Suruç suyu üzerinde bulunan köyler ve muayene neticeleri			
	Muayene olunan idrar adedi ve müsbet nisbeti			
	Müsbet	Menfi	Yekün	% + nisbeti
Gündüksadık	13	2	15	86
Giribya	1	7	8	12,5
Çamurlu	(
Kasrıbelek	((Bu köyler ileride tetkik edilmiştir.		
Tezharap	(

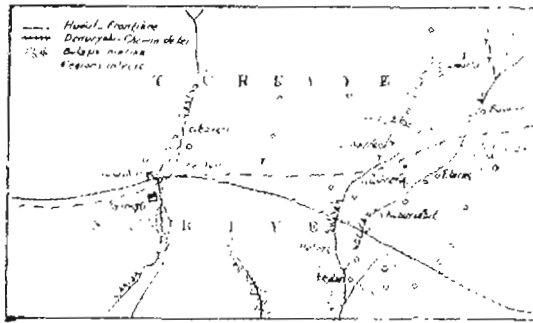
Suriyedeki üçüncü fuayenin karşısında bulunan Cerrahi suyunun tetkikine gelince :

Cerrahi suyu üç ayrı menbadan neşet ederek (Şerkâni, Kannik ve Şeyhhadar) hudud üzerinde birleştikten sonra Suriyeye tek kol halinde geçer. Bu su topraklarımızda ancak 5 kilometre kadar bir mesafe kat etmektedir. üzerinde de ancak bir tek Bavert köyü bulunmaktadır. Bu köyde yapılan incelemelerde hematürili kimselerin bulunmadığı anlaşıldığı gibi, muayene edilen 8 idrarın da hiç bir tanesinde Schistosoma Haematobium yumurtalarına tesadüf edilmemiştir. Suyun her üç kolunda da menbalarından itibaren hududa kadar yapılan molusk araştırmaları Bullinus bakımından menfi olup bulunan moluskler 1 numaralı tabloda gösterilmiştir.

Cerrahi suyu Bavert'ten Suriyeye geçtikten sonra da Kuburulbit'e kadar olan

kısımlarında bullinuslerin bulunmadığı gerek müştereken yapmış olduğumuz tetkiklerden, gerekse OMS'm Kamışlı'da bulunan Bilharzioz merkezinin tetkiklerinden anlaşılmaktadır.

Böylece memleketimizde Bilharzioz bakımından üzerinde en çok durulan Mardin Vilâyetinin Suriye ile hemhudut köylerinde yapmış olduğumuz tetkikat (Nusaybin kazasının Gündüksadık, Giribya köylerinde) ilk defa bu muntakada Bilharziozun mevcudiyetini tesbite bize imkân vermiştir.



Kroki 1— Suriyedeki Bilharziozlu muntaka ile memleketimizdeki ilk Buharzioz fuayesini gösterir hudut bölgesi.

Suriyede, kroiden de görüleceği üzere, hudut muntakalarının tamamen eufekte olduğu anlaşılmaktadır ve buradan sıyrarak memleketimizde de ilk fuayeyi teşkil etmiştir.

Netice : — Memleketimizde ilk Bilharzioz fuayesi Mardin Vilâyetinin Nusaybin kazasına bağlı ve Suruç suyu kenarlarında bulunan Gündüksadık ve Giribya köylerinde tesbit olunmuştur. Suruç suyu Suriyedeki Süblah suyunun başlangıcıdır. Bu su, gerek Türk topraklarında, gerekse Suriye topraklarında son derece müntendir ve bu muntakadaki intanın ilk fuayesini teşkil etmiş olması kuvvetle muhtemeldir. Bu sularda ara hayvanı Bullinuslerin eskidenberi mevcut olup, esas hastalık âmili Bilharzia ile 1938 yılında Fransızların buralara yerleştirmiş oldukları Senegalli ve Fash askerlerle bulaşmış olması da kuvvetle muhtemeldir. Zira bundan evvelki tarihlere ait halk arasında, hastalık hakkında bir bilgi yoktur.

Alınması lâzım gelen tedbirler :

Memleketimizdeki bu ilk Bilharzioz fuayesi yukarılarda bildirilen 3 köye inhisar etmekte gibi görülüyorsa da, bu muntaka köyleri halkının fişler tanzim edilerek zaman zaman muayeneden geçirilmesi icah eder.

Münten bulunan Suruç suyunun birikinti ve durgunluk teşkil eden kısımlarının

köröksyonu yapılarak, akıtılması ve mevcut molüsklerin imlasi için sulfataj yapılması icab etmektedir. Münten olan lu suya, temizleninceye kadar, köylülerin çıplak ayakla girmelerini ve yıkanmalarını men'i, sırayet bakımından en başta gelen tedbirlerden olmalıdır.

İlerideki tehlike düşünülerek, münten olmayan suların da sık sık kontrol altına alınması ve bozuk bulunan su yataklarının ve sun'i arkların islahı cihetine gidilmesine lüzum olduğu gibi,

Hastalığın menleketimize de girmiş olması dolayısi ile ara hayvanı vazifesini gören Bullinuslerin bulunduğu sulara her an sıçramak tehlikesi göz önünde bulundularak, menleket tatlı sularının Bullinus bakımından Malakolojik bir haritasının tanzimine de lüzum vardır.

Münten olarak bulunan mutakada tesbit edilen ve edilecek olan hastaların sıkı bir kontrol altına alınarak ve Dünya Sağlık Teşkilâtı ile teşriki mesai ederek tedavilerinin cihetine gidilmesi lâzımdır.

B I B L İ Y O Ğ R A F İ

- 1— Prof. Fırat KANAL — Üroloji Kültürü Mecmuası, 1934—1—2
- 2— Prof. Kemal SERAY — Prof. Dr. Zühdi Berkeye verilen not, Türk İlyen ve Tecrübi Bioloji Dergisi, 1950—10—145.
- 3— Doç. Dr. İhsan GÜNALP — Hekimlikte Yeni Görüşler, 1954—VIII—2139.
- 4— Prof. Dr. Z. Berke ve Dr. Tülsin Berkin — Türk İlyen ve Tecrübi Bioloji Dergisi, 1950—10—145.
- 5— Dr. Abdül Azim and Anne Gismann — Bull. Org. Mond. Santé, 1956—14—403, 456
- 6— Dr. Fehmi Derbentli — Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsünde mevcut Bilharzioz dosyasındaki rapor, (1950)
- 7— Dr. Mahmut Sabit Akalin — Aynı dosya.

LE PREMIER FOYER DE BILHARZIOSE EN TURQUIE

Dr. Arsl GÜRSEL

Institut Central d'Hygiène "Refik Saydam"

L'existence de la Bilharziose en Syrie et les autres pays voisins, nous a amené à faire une étude, en collaboration avec l'équipe de l'OMS se trouvant à Kamishli de Syrie, sur la bilharziose dans les villages et les ruisseaux Turque à la frontière Syrienne.

Suivant le plan de travail nous avons controlé les ruisseaux naissant de Turquie et passant en Syrie, du point de vue des mollusques (Bullinus) hôtes intermediaires de la Bilharziose et parallelement à cette étude nous avons interrogé la population et examiné leurs urines.

Dans cette region de la frontière il y a trois ruisseaux qui prennent leurs naissance de Turquie et puis passent en Syrie.

1 -- Le Cagcag (Djaldjaht) avec ses cinq branches principaux et plusieurs canaux artificiels c'est la plus grande parmi eux. Sur ce rivière les populations des villages Şanısır, Bavrut, Girecik, Vesike, Girhasan, Bakısyarı et Kertvin ont été interrogé du point de vue de la maladie. L'hématurie est inconnue dans la région. L'examen des urines nous a donné des résultats négatifs, du point de vue de la Bilharziose. L'examen des eaux des ruisseaux nous a montré l'existence des mollusques suivantes :

- 1-- Lymnaea,
 - 2-- Melanopsis,
 - 3-- Bithynia,
 - 4-- Neritina,
 - 5-- Planorbis.
- (Pas des *bullinus*)

Tandis que dans la portion Syrienne de la même rivière et à 3 kilomètre de la frontière Turque on trouve en abondance des *Bullinus* et des malades parmi les habitants.

2 -- Le deuxième ruisseau étudié est le Sarıç, qui passant en Syrie est nommé Sublak. Sur ce ruisseau nos études ont été faites en commençant de la frontière Syrienne vers la source. Des *bullinus* morts ont été immédiatement trouvé. Les vivants ont été trouvé à 1200 mètres de la frontière.

L'interrogation de la population et l'examen des urines de 15 personnes du village Gündüksadık nous a permis de découvrir le premier foyer de Bilharziose en Turquie. Parmi les 15 urines examinés 13 ont été positifs pour la Bilharziose vésicale (*Schistosoma Haematobium*) et deux se sont montré négatifs.

L'examen du village Girıbya situé à 2500 mètres plus haut nous a montré encore une fois l'existence de la maladie dans la région; car les urines des 9 personnes examinés nous ont donné encore 1 positif de bilharziose vésicale.

L'examen de la rivière a cet endroit c'est montré négatif pour les *bullinus*.

3 -- Après l'étude de ces deux ruisseaux il nous restait à examiner la dernière qui s'appelle Cerrabi. Cette rivière prend origine de trois sources (La source Şerkâni, la source Kaunik et la source Şleihlıdarı). Deux des sources se réunissent un peu avant la frontière, la troisième les rejoint juste sur la frontière. L'examen des sources et les courses d'eaux nous ont montré la présence des mollusques suivantes:

- 1-- Melanopsis,
 - 2-- Neritina,
 - 3-- Planorbis,
 - 4-- Cléopatra,
 - 5-- Lymnaea.
- (Pas des *bullinus*)

l'Hématurie est inconnue dans la région.

Dans la portion Syrienne de la rivière Cerrahi, près de Koubourulbit, les bullies peuvent être trouvés en abondance. Quant aux personnes malades on semble que toute cette région est contaminé.

Conclusions : -- Le première foyer de Bilharziose en Turquie a été fixé a la frontière Syrienne. Cette foyer se trouve près de Nusaybin dans les villages Gündüksadik, Giribya et Çamurlu. Toutes ces villages sont situés sur les bords de la rivière Suruç. Cette rivière est le commencement de la rivière Sublak qui en Syrie est depuis longtemps infecté (Voir la carte No.: 1 du texte turc).

D'après les reinsegnement pris. dans les villages Turques, la maladie debute depuis deux ans.

Il nous semble que le premier foyer Syrienne, il a été éclaté dans les villages se trouvant sur les bords de cette rivière. L'infection en Syrie a commencé en 1939—1940 après le placement des militaires Sénégalais et Malgaches dans la région. Car jusqu'en 1940 l'hématurie il était inconnue mêmes dans les villages Syriennes.

L I T E R A T U R E

- 1— Prof. Dr. Fuat Kâmil — Üroloji Klınığı Mecmuası, 1934—1—2.
- 2— Prof. Dr. Kemal Seray — Les notes donnés à Mr. le Professeur Z. Berke — Türk Hyg. — Exp. Biol. 1950—10, 145.
- 3— Doç. Dr. İhsan Günalp — Hekimlikte yeni görüştler. 1954—VIII—2139.
- 4— Prof. Dr. Z. Berke et T. Berkin — Türk Hyg. — Exp. Biol. 1950—10—145.
- 5— Abdel Azim et Anne Gismann — Bull. Org. Mond. Santé, 1956—14—403.
- 6— Dr. Fehmi Derbentli — Le dossier sur la Bilharziose se trouvant à l'Inst. Central d'Hyg. à Ankara (1950).
- 7— Dr. M.S. Akalin — Le même dossier (1950).

TÜRKİYE'DE SALMONELLA ENFEKSİYONLARI III. TÜRKİYE'DE TIFO MÜCADELESİ

Dr. Nusret H. FİŞEK ve Dr. Necmettin AKYAY

Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü

Memleketimizde, tifo ve paratifo intanları konusunda neşredilen iki yazıda (1, 2) tifo ve paratifo intan amilleri, bu intanların dağılışı gözden geçirilmiştir. Tifo epidemiyolojisi ile yakından ilgili "Türkiyede tecrit edilen tifo suşlarının lysotyp ve biotype'leri" konusundaki bir yazı da yakında neşredilecektir.

Bu yazıda, tifo mücadelesinde rolü olan hastalığın teşhis imkânları, ihbar durumu, hastaların tecridi, tedavisi, hastalık kaynakları, yaş, cins ve mevsimlerin hastalık seyri üzerinde tesirleri, mücadelede aşının, sanitasyonun rolü gibi epidemiyolojik faktörler tetkik mevzuu olacaktır.

Tifo teşhisinde kullanılan usuller :

Bulaşıcı hastalıklarla mücadelede muvaffakiyetin ilk şartı doğru bir teşhisin imkân nisbetinde ve erken olarak konabilmesidir. Bu da ancak, bakteriyoloji laboratuvarlarının hizmetlerini tatmin edici bir şekilde yapmalarıyla imkân dahiline girebilir. Memleketimizde 35 şehirde bakteriyoloji laboratuvarı vardır (*). Hemen umumiyetle bir mütabassis ve 1—2 yardımcının çalıştığı bu laboratuvarların çoğu hastahanelerin kimyevi ve hematolojik tahlillerini yapmakla da görevlendirilmişlerdir. Laboratuvar bulunan vilâyetlerde bazı hastalara sadece seriri olarak tifo teşhisi konmakla beraber, vakaların hüyük bir çoğunluğunda bu teşhis Widal taamülü ile teyit edilmektedir. Laboratuvar bulunmayan vilâyet ve kazalarda ise hekimler, ekseriya seriri olarak teşhis koymakta, bazan bu teşhisin teyidi için hastalardan alınan serumlar civar vilâyetlerdeki laboratuvarlara veya Ankarada Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsüne Widal yapılmak üzere gönderilmektedir.

Memleketimizde tifo andemisinin oldukça şiddetli olduğu ve aşı tatbikatının bir hayli yekûn tuttuğu dikkate alınırca, Widal taamülünün değerinin pek az olduğunu kabul etmek lâzım gelir.

Filhakika, normal şahıslarda agglütinin seviyeleri üzerinde yapılan bir etüdde bu seviyenin çok yüksek olduğu gösterilmiştir (4).

Muhtelif laboratuvarlarda yapılan Widal taamülünün ve kullanılan antijenlerin

(*) Orduya bağlı laboratuvarlar bu rakama dahil değildir.

standardize edilmediğine de işaret etmek lâzımdır. Bir çok laboratuvarlar, deneylerini pozitif bir serumla kontrol etmemektedirler.

Büyük birkaç şehirdeki bazı laboratuvarlar müstesna, hemen hiçbir bakteriyojoloji laboratuvarında hemokültür ve koprokültür yapılmamaktadır.

Tifo teşhisinde en kesin ve erken teşhis hemokültürle yapılabileceğinden bu durum tifo mücadelesi bakımından çok büyük bir noksanıdır.

İhbar işleri :

Bulaşıcı hastalıklarla mücadelenin en mühim safhalarından biri olan “ihbar işleri” memleketimizde tatmin edici olmaktan çok uzaktır. Milletlerarası istatistiklere göre (5) memleketimizde tifo, İtalya gibi sıhhi tesisleri bizden daha iyi olan memleketlerden daha azdır. Tifo morbidite nisbeti ile sanitasyon arasındaki sıkı münasebet göz önüne alınırsa bu tenakuz bize, memleketimizde mücadelenin daha ilk safhada aksadığını ve tifo vakalarının mühim bir kısmının gözden kaçtığını gösterir.

Muhtelif şehirlerde tifo vakası ihbar eden müessese ve hekimlere müracaat eden hasta sayısı ve bu hastalar arasında tesbit edilen tifoluların nisbetine dayanarak yaptığımız hesaplara göre sağlık teşkilâtına haber verilen ve istatistiklere giren vaka sayısı, hakiki vaka sayısının % 10—30 unu teşkil etmektedir. Andemik bölgelerde sık rasgelenen atipik ve hafif seyreden tifo vakaları da bu rakam içine girmemektedir.

Kanaatımızca ihbar işlerinin iyi gitmemesinin 3 sebebi vardır :

- 1 — Kesin teşhis imkânsızlıkları.
- 2 — Hekimlerin ihbar işlerine gerekli önemi vermemeleri.
- 3 — Sağlık teşkilâtının istatistiklerde inkân nisbetinde az vaka gösterme temayülünde olmaları.

1) Hükümet tabipleri tifo teşhisinin kesinleşmesi için yapılacak Widal taamülünün müsbet olmasını istemektedirler. Bu istek, laboratuvar bulunan şehirlerde ihbar işlerini önemli derecede aksatmamakta ise de laboratuvar olmayan yerlerde vaka sayılarının az imiş gibi görülmesine sebep olmaktadır. İskenderun hastahanesinde bakteriyojoloji laboratuvarının faaliyette bulunduğu 1954—1955 yıllarında tifo vakalarının fazla görülmesi ve laboratuvar kapandıktan sonra vakaların azalması bu hususa bir misal olarak gösterilebilir.

Hastaların mühim bir kısmı, bilhassa büyük şehirlerde, hastalığın ilk haftasında hekime müracaat etmektedirler. Hekim, tifo teşhisi koyduğu veya şüphelendiği takdirde pek haklı olarak chloramphenicol veya tetracyclin gurubu ilaçlarla tedaviye başlamakta, bu tedavi sonucunda da hasta iyileştiğinden ikinci bir defa hekime müracaat etmemektedir.

Bu vakalarda agglütinin seviyesi hekime müracaat ettikleri zaman, yükselmesi

ihlâli olmadığından Wıfâl taamülü yapılmamakta, yapılsa bile menfi bulunmakta-
dır. Bu hastalara hemokültür de yapılmadığına göre hastalar gözden kaçmaktadır.

2) Hekimler, umumiyetle ihbar işlerine gerekli önemi vermemektedirler. Bu
alâkasızlığı gösteren hekimlerin ileri sürdükleri 3 sebep vardır:

a -- Hastalar veya hasta sahipleri kapılarına sarı kâğıt asılmasını manevi bir
cebir saydıklarından hekimlerden ihbar edilmemelerini talep etmekte, bazı hekimler
de müşterilerinin bu arzularını kabul etmektedirler.

b --- Bir hekimin hastalığı haber vermesini müteakip aynı şehir veya bölgede
serbesi icrayı tababet eden hükümet tabibi hastaya elkoymaktadır.

Bazı hekimlerin iddialarına göre, deontolojiye riayet etmeyerek, hasta yanında
teşhis ve tedaviyi tenkit eden hükümet tabipleri vardır. Bu suretle müdavi hekimin
itibarı sarsılmakta, hekimler imkân nisbetinde hükümet tabibiyle az teması tercih
etmektedirler.

c --- Bazı hekimler, sağlık teşkilâtından, işbirliğinin icabettirdiği alâkayı görme-
diklerini ileri sürmektedirler. Bu hekimler, ihbarların bir çok defalar nazarı itibara
alınmadığını, yolladıkları kanların tetkik ettirilmediğini, kendilerine durum ve sonuç
hakkında bilgi verilmediğini, teşkilâtın bu ilgisizliği karşısında işbirliği yapma-
konusunu duymadıklarını teharüz ettirmektedirler.

3) Bazı müşahedeler, sağlık teşkilâtının vaka sayısını az göstermek temayülün-
de olduğu kanaatını nyandırmıştır. Bu temayül, mesailerinin bulaşıcı hastalık sayısı
ile ölçüleceği, fazla vaka bildirdikleri takdirde vazifelerini yapmadıkları ithamıyla
karşılaşacakları şüphesinden doğmaktadır.

Su ve kanalizasyon meseleleri halledilmemiş olan bir şehirde halk da temizlik
kaidelerine bigâne kahrırsa, tabiatıyla böyle bir bölgede vaka çıkmaması sağlık teşki-
lâtının bir başarısı olarak gösterilemez. Fazla vaka çıkması da vazifeye ilgisizlik
olarak izah edilemez.

Hastaların tecridi :

Tifolu hastaların mühim bir kısmı evlerinde tedavi edilmektedir. Sıhhi şartları
haiz aptesaneleri bulunmayan yerlerde bu tecridin yetersiz olduğunu kabul etmek
lâzımdır.

Hastahanelerde yatan hastaların tecridine gelince: Bunlar hastahane kaldığı
müddetçe etrafları için bir intan menbaı olmamakla beraber bir çok hastahanelerde,
hasta müracaatının çokluğu sebebiyle, hastaların ateşleri düşer düşmez taburcu edil-
mektedir. Hemen hemen hiçbir hastahane köprokültür yapılmadığından, bu ta-
burcu edilen hastaların da etrafları için bir tehlike teşkil ettiklerini kabul etmek
lâzımdır.

Hastaların tedavisi :

Memleketimizde 1950 yılındanberi tifo tedavisinde chloramphenicol geniş ölçüde kullanılmaktadır. Bu sayede letalite nisbeti % 10—12 den % 5.5 a düşmüştür (1). Hastalık teşhislerinin doğru olarak konduğu ve hastaların erken olarak hekime müracaat ettiği şehirlerde bu nisbet % 1 e kadar düşmüştür. Ölüm, daha ziyade, tedaviye geç gelen hastalarda görülmektedir.

Hastaların süratle tedavi edilmeleri sayesinde enfeksiyon kaynaklarının, eskisine nispetle, daha kısa bir zamanda bertaraf edilmesi tifo mücadelesinde elde edilen mühim başarılarından biridir.

Yaş, cins ve mevsimlerin hastalık seyri üzerine tesiri :

Tifo vakalarının en çok görüldüğü 4 şehir ve 172 köyde 1144 vaka üzerinde yapılan tetkikler, tifonun erkeklerde daha fazla görüldüğünü ortaya koymuştur (Tablo : 1).

Tablo : I

Tifo vakalarının cinse göre dağılışı (24)

The distribution of typhoid and paratyphoid cases between sexes

	Cins Sex	Tetkik edilen bölgede nüfus Population	Cinslerin % de si Percentage of sex	Tifo vakalarının	
				Sayı No. of cases	% de si Per cent
Şehirlerde Cities	Erkek Male	83.000	51	326	60
	Kadın Female	79.000	49	218	40
Köylerde Villages	Erkek Male	343.000	50	355	59
	Kadın Female	343.000	50	245	41

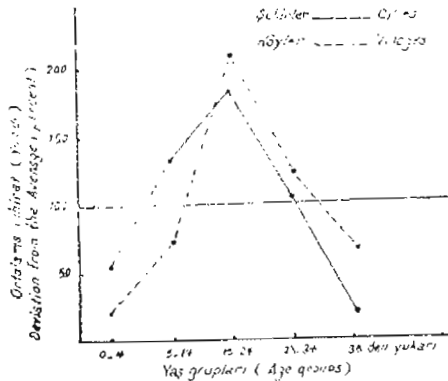
Memleketimizin muhtelif coğrafi bölgelerinden rasgele seçilmiş 19 şehir ve 4990 köyde son yıllarda çıkan ve sağlık teşkilâtına ilibar edilmiş olan 4569 vaka üzerinde yapılan tetkikler, hastalığın en fazla 15—24 yaşlar arasında görüldüğünü ve tifo vakalarının köy ve şehirlerde yaşlara göre dağılışında farklar bulunduğunu ortaya koymuştur.

Tablo : II

Muhtelif yaşlarda tifo ve paratifo intanı (24)
The age distribution of typhoid and paratyphoid fevers

			Yaş Gurupları -- Age Groups					Yekûn Total
			0-4	5-14	15-24	25-34	35 den yukarı	
Şehirlerde Cities	Nufus Population	Sayı × 1000 Number	268	476	637	382	666	2628
		% de nisbeti per cent	10.2	18.1	24.3	14.4	33.0	100.0
	Tifo Typhoid and paratyphoid	Vaka sayısı Number	172	709	1358	456	250	2945
		% de nisbeti Per cent	5.8	24.2	46.0	15.5	8.5	100.0
	Morbidite (100.000 de)		64	149	212	120	24	112
Köylerde Villages	Nufus Population	Sayı × 1000 Number	453	1160	585	352	340	2893
		% de nisbeti Per cent	15.8	40.0	20.2	12.1	11.9	100.0
	Tifo Typhoid and paratyphoid	Vaka sayısı Number	59	477	689	252	147	1624
		% de nisbeti Per cent	3.6	29.4	42.5	15.5	9.0	100.0
	Morbidite (100.000 de)		13	41	118	72	43	52

Köylerde çocuklar arasında tifo, şehirdekinden az yaşlılar arasında ise şehirdekinden fazladır. Şekil : I de muhtelif yaş guruplarında tifo morbidite nisbetinin ortalama morbidite nisbetinden inhirafı görülmektedir.

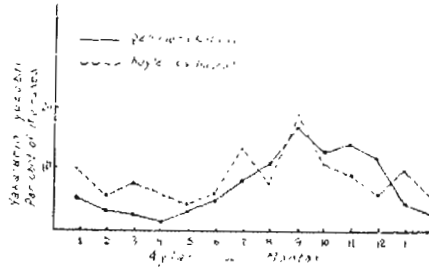


Şekil : I Muhtelif yaşlarda morbidite nisbetindeki değişim
Deviation of age specific case rates from their average

Kanaatımızca bu fark, tifonun şehirlerde andemik olmasından, köylerde ise, mutad olarak, andemik bulunmamasından ileri gelmektedir. Filhakika köylerde intan kaynağı şehirlere nisbetle az olduğundan köy çocuklarında tifo daha az görülmektedir. Şehirlerde andemi sebebiyle kitle muafiyeti, bilhassa yaşlılarda köylerdekine nisbetle daha yüksek olduğu için 35 yaşını geçmiş şehirlielerde tifoya daha nadir olarak rasgelmektedir. Yaşlılarda tifo morbiditesinin ortalamadan inhirafının bir bölgede andemi şiddetini tahmine yarayan bir kriteriyum olarak kullanılabileceği fikrindeyiz.

Memleketimizde tifo, en fazla sonbahar aylarında görülen bir hastalıktır. Şehirlerde tifo ilkbahar aylarında enaz görülür. Yaz aylarında vaka sayısı tedricen artar, Eylülde azami seviyeyi bulur. Bir müddet bu seviyede seyrettikten sonra aralıkta azalmaya başlar. Köylerde de durum hemen hemen aynıdır; yalnız zaman zaman bazı köylerde ufak salgınlar görüldüğünden, gayrımuntazam olarak senenin mul-telif aylarında vakalarda artış görülmektedir.

Şekil: 2 de memleketimizin mul-telif coğrafi bölgelerinden seçilen 16 şehir ve 4634 köyde son yıllarda tesbit edilen 3508 tifo vakasının aylara dağılışı gösterilmiştir.



Şekil: 2 -- Tifo vakalarının aylara dağılışı
Distribution of typhoid and paratyphoid cases in months

Süt ve Süt mamulleri :

Memleketimizde tifo intanının yayılmasında süt ve süt mamulleri mühim bir vasita değildir. Herkes kaynatılmış süt içmek itiyadındadır. Mamafih, son senelerde büyük şehirlerde süt pastörizasyon fabrikalarının açılması soğuk süt içenlerin sayısını arttırmış bulunmaktadır.

Pastörizasyon ve sütün muhafazasında yapılacak hatalar, ileride süttten menşeyini almış vakaların ve salgınların memleketimizde de görülmesine sebep olabileceğini hesaba katmak lâzımdır.

Türkiyede en çok kullanılan süt mamullerinden biri de yoğurttur. Yoğurt ve ayranın tifo intikalinde bir vasita olamayacağı Goleni (6) ve Aral ve Fişek (7) ta raflarından gösterilmiştir. Diğer süt mamullerinin, memleketimizde tifo intişarındaki rolü hakkında bilgi mevcut değildir.

El temizliği :

Şahısların el temizliği tifo sirayeti bakımından üzerinde durulacak bir meseledir. Hemen herkes aptes yaptıktan sonra su ile tennizlenmek itiyadındadır. Bu sebeple basil sağan şahıslar arasında ellerini iyice yıkamak itiyadında olmayanlar, etrafları için bir tehlike teşkil edebilirler. Manafih derimini sterilize edici kudreti bu tehlikeyi azaltmaktadır. Arnold ve arkadaşları (8), temiz bir elin palmer yüzüne simüle tifo basillerini 10 dakika sonra tamamen öldüğünü göstermişlerdir. Bununla beraber, parmak uçlarında, aralarında ve elin üstünde tifo basili nisbeten daha uzun yaşamaktadır. Çok kirli eller üzerinde yapılan deneyler 20 dakikada basil sayısında ancak % 5 azalma olduğunu göstermiştir.

Portörler :

Memleketimizde laboratuvar imkânlarının yetersizliği sebebiyle nükaha dışkılarının muayenesi ve bunların portörlüklerinin takibi ancak pek nadir olarak yapılmaktadır. Sağlık teşkilâtın da bir tifo vakası çıktığı zaman intan kaynağın suş tecridi lysotypie araştırmaları ile meydana çıkaracak kadar henüz inkişaf etmemiştir.

Portör araştırmaları bakımından yapılan en ciddi çalışma Payzın'ın (9) 1945 yılında Ankarada yaptığı etüddür. Payzın bu etüdünde Ankarada gıda maddeleri satıcıları ve imalcilerinden, 1945 yılında tifo geçirenlerle bunların ailelerinden aldığı 2700 dışkınnı muayenesinde, sıhhatte olan bu şahıslardan 24 ünün dışkınsından paratifo B, 12 sinin dışkınsından da tifo basili tecrit etmiştir.

Çiğ yenen sebze ve meyveler :

Çiğ yenen sebze ve meyveler, tifonun andenik olarak bulunduğu bölgelerde mühim bir intan kaynağıdır. Halen memleketimizde, birçok şehir, kasaba ve köylerde lâğımlar doğrudan doğruya derelere verilmekte, bu dere suları ile sebze ve meyve bahçeleri sulanmaktadır. Dere ve lâğım suları üzerinde tetkikler yapan Fişek (10) ve Aksoycan (11), diğer araştırmacılar bu sulardan müteaddit defalar tifo ve paratifo basilleri tecrit etmişlerdir. Nadir olmakla beraber bazı bölgelerde insan dışkısı da gübre olarak kullanılmaktadır. Bu duruma nazarın memleketimizde tifo yayılmasında çiğ yenen sebze ve meyvelerin mühim bir intan kaynağı ve intikal vasıtası olabileceğini kabul etmek lâzımdır.

Karasinek :

Halkın alâkasızlığı ve belediyelerin kifayetsizliği yüzünden memleketimizde karasinek mücadelesi hemen daima başarısızlıkla neticlenmektedir. Köylerde ve birçok şehirlerin, bilhassa kenar mahallelerinde aptesane ve hatta lâğım çukurları sinek girmeyecek şekilde yapılmamıştır.

Birinci dünya harbında müttefikler tarafından Balkan cephesinde yapılan bir

etüdde (12) dizanteri vakaları ile sinek sayısı arasında bir münasebet bulunduğuna ortaya konmuştu. Tifo da aynı şekilde intikal eden bir hastalık olduğuna göre memleketimizde tifo intikalinde karasineklerin de mühim bir rol oynadığını kabul etmek iktiza eder.

Netekim, bazı hükümet tabipleri müşahedelerine dayanarak sinek sayısını fazla olduğu yıllarda tifo vakalarını arttığı kanaatindedirler.

Su işleri :

İstanbulda : Rumeli yakasında kullanılan esas su Terkos gölünden, Anadolu yakasında ise Elmalı bendinden gelir. Bu sular taşıya edilmeyip klorlandıktan sonra şehre verilmektedir. Bu sulardan başka müteaddit küçük sular da şehrin muhtelif semtinde kullanılır. İyi menba suları şişe ve damacanalarla satılmaktadır. İstanbulda su meselesi halledilmiş, halkın ihtiyacını karşılayabilecek duruma girmiştir.

Ankarada : Şehirin suyu Çubuk barajı, Elmadağ menbalarından ve muhtelif mahallerde açılmış olan kuyulardan temin edilir. Bu sular taşıya edilmekte ve klorlanmaktadır. Şehir süratle büyüdüğünden Ankarada su sıkıntısı mevcuttur. Yaz aylarında şehir, ancak günün muayyen saatlerinde, su verilebilmektedir. Su şebekesinin boşalması menfi tazyik sebebiyle, su borularına pis suların sızmasına sebep olabileceğinden bu durum Ankarada tifonun yayılması bakımından mühim bir vasıta olabilir. Netekim İtalyada, vakaların çoğu suların sık sık kesildiği şehir ve kasabalarda görülmektedir (13).

İzmirde: Kullanılan su esas itibariyle Halkapınar yeraltı suyu ve Şaşal menba suyudur. Bu sular klorlanmamaktadır.

Diğer şehir ve köylerin suları civarındaki kaynaklardan veya kuyulardan temin edilmektedir. Bununla beraber, dere, göl ve birikmiş yağmur sularından istifade eden yerler de vardır.

Şehir ve kasabalarda su durumu köylere nazaran daha tatmin edicidir. 1955 yılı sonuna kadar belediye teşkilâtı bulunan 827 şehir, kasaba veya köyden 332 sinde (% 40) fenni su tesisleri yapılmıştır (14).

Fenni su tesislerini tamamlayan belediyeler umumiyet itibariyle büyük yerlerin belediyeleri olduğundan durum epidemiyolojik bakımdan mühim olan nüfus sayısı esasına göre tetkik edilirse: Nüfusu 2000 den yukarı olan yerlerde halkın % 69 unun fenni su tesisleri bulunan yerlerde yaşadıkları anlaşılır.

Filhakika memleketimizde belediyeler hudutları içinde yaşayan nüfus sayısı 6.164.542 ve fenni su tesisleri yapılmış belediyelerin hudutları içinde yaşayan halkın sayısı ise 4.238.063 dür.

Yalnız fenni su tesisi olan yerlerin bir kısmında mevcut su ihtiyacı karşılayamadığına ve halkın başka kaynaklara başvurmak zorunda kaldıklarına işaret etmek lâ-

zındır. İller Bankası tarafından yaptırılan 298 su tesisinde ortalama nüfus başına günde 82 litre su düşmektedir.

Köylerde su durumu: Bu hususu genel olarak değerlendirecek malûmata malik değiliz. Tifo epidemisi üzerinde tetkikler yaptığımız Antakya, Elâzığ ve Denizli merkez ilçelerine bağlı 317 köyden 167 sinde son yıllarda fenni su tesisatını yaptığımızı tesbit ettik. Bu duruma nazaran köylerde de su tesisatı işleri süratle yoluna girmektedir.

Çeşme ve kuyusu olmayan köylerin sayısı hakkında kesin bir malûmat bulunmakla beraber, memleketimizde arazi ve iklim umumiyetle pınar teşekkülüne ve kuyu açılmasına müsait olduğundan dere, göl veya sarmış suyu kullanan köylerin sayısının fazla olmadığını kabulde bir hataya düşülmez kanaatindeyiz.

Kuyuların hariçten kontaminasyonunu önlemek için sağlık teşkilâtı halkı aydınlatmaya büyük önem verilmektedir. Bu işte ne dereceye kadar muvaffak olduğunu değerlendirecek bilgiye sahip bulunmamaktayız.

Suların evlere kadar dağıtılması ancak, büyük şehirlerde başarılabilmiştir. Büyük şehirlerin fakir mahallelerinde, fenni su isalesi yapılmış birçok şehir ve kasabalarda halk mahalle çeşmelerinden faydalanmaktadır. Bu gibi yerlerde su çeşmelerden halk veya sakalar tarafından evlere taşınmaktadır. Bu durum çeşme ile ev arasında suyun kirlenebilme ihtimalini ve imkânını doğurmaktadır. Aynı zamanda şehir ve kasabaların çoğunda halk, şehir ve kasabalarda fenni tesislerden gelen suyu içme suyu olarak kullanmazlar. Sertlik derecesi daha düşük sulara rağbet ederler. Bu suretle içme suyu şişe ve damacanalarla satın alınır. Bu durum da içme sularının kirlenmesine vesile teşkil edebilir.

Pis su tesisleri :

Modern kanalizasyon tesisleri, İstanbul, Ankara ve İzmir şehirlerinin bazı kısımlarında vardır. Diğer birçok şehirlerde eskiden kalma ve oldukça iyi iş gören lâğım yolları bulunmaktadır. Lâğım yolları gerek İstanbul, Ankara ve İzmirde, gerek diğer şehirlerde doğrudan doğruya akar sulara veya denize verilmektedir. İller Bankası (14) 95 şehir ve kasabada kanalizasyon işini ele almıştır. 68 şehir ve kasabanın kanalizasyon projeleri hazırlanmaktadır. 26 şehir ve kasabaya ait projeler de tamamlanmış, bir kasabada (Demirci) tesisat tamamlanmıştır.

Lâğım tesisatı olmayan yerlerde evlerin aptesaneleri çukurlara bağlı veya aptesane bahçelere açılan çukurlar üzerinde yapılmıştır. Şehirlerde yapılan yeni evlerin çukurları fenni şartlara uygun septik çukurlardır. Akar su kenarındaki aptesanelerde pis sular doğrudan doğruya bu akar sulara verilmektedir. Köylerde ve şehirlerin kenar mahallelerinde açık aptesaneler de mevcuttur. Aptesane bulunmayan köylerde vardır. Buralarda halk gübrelıklere aptes yapmakta, baharda insan gübresi karışık olan bu gübre tarlalara atılmaktadır.

Lâğımardan koku gelmesini, lâğım ve çukurlara sineklerin girip çıkmasını önlemek için lâğım yolu veya çukuru ile aptesane taşı arasına deve hoyunu bornı ancak bazı şehirlerin modern mahallelerinde bulunmaktadır.

Aşı :

Tifo aşısı ilk defa 1897 de İngiliz bakteriyologlarından Wright tarafından hazırlanmıştır. Aşının koruyucu tesiri üzerindeki ilk kesin deliller İngilteredeki tifo mücadelesi komitesi tarafından 1913 de neşredilmiştir. Neşredilen bu rapordaki müşahedeye nazaran aşılı askerlerde tifo morbiditesi binde 5.4, aşısızlarda binde 31.4 dür. Birinci Dünya Harbi ve onu takip eden yıllarda ve İkinci Dünya Harbinde de tifo aşısının efikasitesi üzerinde bir çok neşriyat yapılmış bulunmaktadır (15).

1954--1955 yıllarında Yugoslav hükümeti, Dünya Sağlık Teşkilâtı ve Amerikan ordusu ile işbirliği yaparak tifonun andemik olduğu Osijek bölgesinde muhtelif tip aşuların efikasitesini etüd etmek için büyük bir iltimamla yapılmış takip edilen bir araştırma yapmıştır (16). Bu araştırmada aşısızlarda morbiditenin onbinde 18, haretle öldürülmüş ve fenolla saklanmış aşı ile aşılanelarda ise onbinde 5.6 olduğu tesbit edilmiştir.

Tifo aşısının yarım asırdan fazla bir zamandanberi kullanılmasına rağmen en iyi aşının hangi suşlarla ve hangi usullerle hazırlanacağı hakkında kesin bir hükme varılamamıştır. Bazı araştırmacılar mahalli suşlarla yapılan aşuların o bölge halkını intandan daha iyi koruduğunu ileri sürmüşlerdir. Bununla beraber birçok memleketlerde tifo aşularını Ty 2 ve Panama 58 gibi klâsik suşlarla hazırlamaktadırlar. Birbirlerinden pek farklı aşı hazırlama metodları tavsiye edilmiştir. Wright'ın usulü tifo basillerini haretle öldürmek ve fenolle saklamaktır. Felix ise aşuyu tifo basillerini alkolle öldürüp alkolle muhafaza ederek hazırlamaktadır (17). Landy ve arkadaşarı (18) asetonla öldürülmüş kuru aşuyu, Grasset, lize edilmiş bakterilerle hazırlanan ana-endotoksin tipi bir aşuyu (19), Macarlar alüminyum hydroxide absorbe edilmiş tifo aşısı (20), İtalyanlar da formalinle öldürülmüş tifo aşısını (21) tavsiye etmişlerdir.

Yugoslavyada yapılan saha tatbikatında fenollü aşının alkollü aşuya faik olduğu gösterilmiştir. Amerikada Landy ve arkadaşarı (22) piirifiye antijenlerle insan ve farelerde yüksek seviyede O ve Vi antikorları elde etmişlerdir. Edsall ve arkadaşarı (23) lın antijenlerle immünize edilen şempanzelerin tifodan korunmadığını, asetonlu aşıyla iyi bir proteksiyon temin edildiğini göstermişlerdir.

Memleketimizde sivil halk Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü tarafından hazırlanmış aşıyla aşılanmaktadır. Bu aşı Panama 58 ve iki verli tifo suşu, bir Paratifo A ve bir paratifo B suşuyla ihzar edilmektedir. Suşlar lıyofilize olarak muhafaza edilmektedir. Bu suşların 24 saatlik jeloz kültürleri tuzlu suda süspansiyon yapılmakta, 56 derecede 1 saat ısıtılarak öldürüldükten sonra % 0.5 fenol ilâve edilmektedir.

Tevzi edileceği zaman % 0.5 fenollü suyla 1 cc. de 500 milyon tifo, 250 şer milyon paratifo A ve paratifo B ihtiva edecek şekilde sulandırılmaktadır. Bu aşından birer hafta ara ile 1 ve 2 cc. veya 0.5—1—1.5 cc. olarak koldan veya göğüsten derialtına zerkedilmektedir.

Sağlık teşkilâtının takip ettiği aşı politikası :

- Mektep, fabrika, hapishane gibi topluluklara her yıl,
- Sık sık tifo çıkan köylerde her yıl aşı,
- Tifo çıkan köylerde veya şehirlerde, hastalık görülen mahallin civarına ve hasta ile uzak veya yakın ilgisi bulunan eşhase aşı tatbikinden ibarettir.

Memleketimizde son yıllarda (1950—1955) tatbik edilen aşı miktarını (ilk ve mükerrer) ve bu yıllarda görülen vaka adet ve nishetlerini bildirir tablo (Tablo: 3) aşağıya çıkarılmıştır:

Tablo : III

Memleketimizde son yıllarda aşıların ve tifo vakalarının sayısı

Yıllar Years	Nüfus Population	Aşılananlar Vaccinated		Tifo vakaları — Typhoid and paratyphoid cases	
	X 100.000	Sayı X 100 000	% desî	Sayı Sayısı	Morbidite (100.000 de)
1950	20.9	1.7	8.4	4600	22
1951	21.5	2.8	13.2	7048	33
1952	22.1	2.9	13.2	7477	34
1953	22.3	2.6	11.5	4636	20
1954	23.3	3.3	14.0	7315	31
1955	23.9	3.4	15.0	6051	25

Bu duruma nazaran memleketimizde halkın ortalama % 12.7 si tifoya karşı aşılandırılmıştır. Aşıların sayısı 1955 yılında, 1950 dekine göre iki misli artmış olmasına rağmen tifo vakaları azalmamış, bilakis fazlaşmıştır. Elâzığdaki durum aşılama ile tifo vakalarının azaltılamadığının en iyi bir misalidir.

Tablo : IV.

Elâzığ şehir ve merkez köylerinde aşılanan ve tifo vakaları

Yıllar Years	Nüfus Population	Aşılananlar Vaccinated		Tifo vakaları — Typhoid and paratyphoid fevers	
	X 1000	Sayı X 1000	% desî	Sayı Sayısı	% desî
1950	81	30	37	48	59
1951	84	29	34	71	85
1952	87	28	44	134	154
1953	89	36	41	111	125
1954	91	50	55	141	155

Elâzığda aşılıların nisbeti, Türkiye ortalamasının çok üstünde olmasına rağmen, Elâzığ memleketimizin en çok tifo görülen yerlerinden biridir.

Aşı ile bir bölgede tifoyu ortadan kaldırmaya imkân yoktur. Netekim yapılan tetkikler halkı aşılama suretiyle bir bölgede morbiditenin ancak yüzde 50 ye indirilebileceğini göstermektedir. Bununla beraber yukarıda bildirilen müşahedeler, memleketimizde aşının büyük bir fayda sağlayamadığı intibamı uyandırmıştır. Bu durumun :

a) Enstitünün hazırladığı aşının diğer memleketlerde kullanılan aşılara kadar muafiyet vermediğinden,

b) İstatistiklerde görülen aşı sayılarının hakikate uymamasından,

c) Aşı tatbik politikasının hatalı olmasından,

d) Memleketimizde pis su tesislerinin çok iptidai olması sebebiyle enfeksiyon şiddetini, aşının değerini azaltmasından, ileri gelebileceği düşünülebilir.

Enstitüde hazırlanan aşıyla Yugoslavyada tatbik edilmiş olan aşının kudretleri laboratuvar hayvanları üzerinde tetkik edilmiştir (24). Bu deneyler, iki aşının aynı değerde olduğunu göstermiştir.

İstatistiklerde görülen aşı sayılarının hakikate uymadığına dair elde bir delil mevcut değildir.

Aşı politikasına gelince: Topluluklarda her yıl aşı yapılması çok yerinde bir hareket olmakla beraber, aşılama için seçilen zaman uygun değildir. Meselâ mekteplerde talebeler, okulların açıldığı sonbahar aylarında aşılanmaktadırlar. Halbuki halkın, tifonun çok görüldüğü yaz ve sonbahar mevsimlerine, aşı olarak girmeleri lâzımdır. Hastalık çıkan yerlerde, enfeksiyon etrafa yayıldıktan sonra yapılması olan aşılamamanın tesiri ancak çok geç olarak görülebilir.

Aşıdan gerekli faydanın sağlanamamasının enfeksiyonun şiddetinden mi yoksa aşıların ihzar veya tatbik aksaklıklarından mı ileri geldiği hususunda kesin bir fikre sahip değiliz.

Memleketimizde çok mühim bir halk sağlığı problemi olan bu hususun aydınlatılabilmesi için saha tatbikatı yapılması şarttır.

N E T İ C E

Memleketimizde tifo mücadelesinin ve diğer bulaşıcı hastalıklarla mücadelenin daha verimli bir hale gelmesi için yapılacak tavsiyeleri 5 gurup üzerine toplamak mümkündür.

1 — Su ve pis su tesislerinin ıslahı :

Tifo andemisinin şiddetini azaltmak için en emin çare o bölgedeki su ve pis su

tesislerinin ıslahı olduğu muhtelif memleketlerde yapılan müşahedelerin ortaya koyduğu bir hakikattir.

Memleketimizde bu konuda esaslı başarı, ancak su ve pis su tesislerinin ıslah edildiği zaman inkân dahiline girecektir.

Yaptığımız tetkikler, su tesislerinin oldukça iyi bulunduğunu göstermektedir. Filhakika memleketimizde su salgularının nadir görülmesi bunun bir delilidir.

Pis su tesislerine gelince: Bunların henüz çok iptidai olduğu ve bu sebeple sinek, enfekte sularla sulanan sebzeler vasıtasıyla temas epidemisinin devam ettiği bir hakikattir. Binaenaleyh başarılı bir mücadele için pis su tesislerinin ıslahına büyük bir gayret sarfetmek lazımdır.

2 — *İhbar işlerinin ıslahı :*

İhbar işlerinin daha iyi bir hale getirilmesi için:

- a) Pratik bir kıymeti olmayan kapılara sarı kâğıt yapıştırılması usulünün kaldırılması,
- b) Merkez hükümet tabiblerinin serbest hekimlik yapmaması,
- c) Sağlık teşkilâtı mesaisinin bulaşıcı hastalıklar sayısı ile ölçüleceği fikrinin hatalı ve yersiz olduğunun teşkilâta kabul ettirilmesi,
- d) Hemokültür usulünün biran evvel rutin olarak kabul edilmesi,
- e) Hekimlerin ihbar işlerine teşviki ve kolaylıklar gösterilmesi, tavsiyeye şayan-
dır.

3 — *Bulaşıcı hastalıklarla mücadele müşavirliklerinin ihdası :*

Bulaşıcı hastalıkların teşhisi, ihbarı ve takibi işinin muntazam yapılabilmesi için Sağlık Müdürlüklerine intani hastalıklar mütehassısı olan bir müşavir verilmesi faydalıdır.

Bilhassa vilâyet merkezlerinde merkez hükümet tabibleri, pratisyen olmaları sebebiyle diğer mütehassıs hekimler üzerinde ilmî bir otorite tesis edememektedirler. Bu bakımdan hastahane intaniye mütehassılarına ek görev şeklinde fazla bir ödenek verilerek, muayenahanelerini kapatmak şartıyla, sağlık müdürlüğünün müşaviri olarak tanzif edilmeleri muvafık olur. Bu müşavir, hastahane bakteriyoloji laboratuvarını idareden sonra sağlık teşkilâtına vaki ilbarları tetkik ve tahkik, vilâyet dahilinde epidemiyolojik tetkikler yapmakla vazifelendirilir. Muayenahanesi olmaması, dışarıda hususi olarak hasta bakmaması ve bulaşıcı hastalıklar sahasında bilgili bulunması sebebiyle diğer hekimlerle verimli işbirliği yapabilir.

Bulaşıcı hastalıklarla mücadele, sanitasyon, aşı tatbikatı, eskisi gibi hükümet

tabiblerinin vazibeleri olarak kalmalıdır. Bu suretle sağlık müdürlerinin emirlerinde tedbirler alan ve neticeleri tesbit eden iki ayrı vazifeli bulunmuş olur. Bu da durunun, hükümet tabibliği seviyesinde ketmedilmesi ihtimalini ortadan kaldırır. Bu şekilde hizmet eden intaniye mütahassısları, Hıfzıssıhha Okulunda veya dış memleketlerde tahsil ettirilerek vazifelerini daha iyi yapar hale getirilebilir. Hükümet tabiblerinin de ek ödenek alarak muayenehanelerini kapatmaları ve serbest icrayı tababet etmemeleri sağlık teşkilâtının daha iyi işlemesi bakımından çok arzuya şayandır.

4 — *Bakteriyoloji laboratuvarlarını işler hale getirilmesi :*

Bulaşıcı hastalıklarla mücadelede doğru bir teşhisin imkân dahilinde erken konması, ilk halledilmesi lâzımı gelen bir meseledir. Bulaşıcı hastalıkların kesin teşhisi de laboratuvar analizlerine dayandığına göre gerek tifo gerekse diğer hastalıklarla mücadelede ileri doğru atılacak ilk büyük adım, bakteriyoloji laboratuvarlarını vazifelerini görebilecek hale getirilmesidir.

Sağlık müdürlükleri emrine hıfzıssıhha laboratuvarları vermek çok uzun zamana bağlı bir iş olduğuna göre, bugün bu işte en pratik yol hastahane laboratuvarlarını ıslah etmektir. Birçok hastahanelerimizin bakteriyoloğu bulunmasına rağmen bunlar vazifelerini lâyıkı veçhile yapabilmek imkânından mahrumdur. Gördüğümüz hastahane laboratuvarları personeli bir mütelhasıs ve bir hadmeden ibarettir. Bunlar hastahane kliniklerinde yatan hastaların kanlarını saymak, forniül yapmak, idrar analizi yapmak, gerekli bütün kimyevi analizleri yapmak, bakteriyolojik muayene olarak da yalnız Widal, Kahn teanıilü ve difteri kültürü, mikroskopik muayenelerden ileri gide memektedirler. Hematolojik ve kimyevi muayenelerden sonra bakteriyolojik tetkiklerle meşgul olmak bu laboratuvarların iktidarı dışında bulunmaktadır. Binaenaleyh kimyevi analizler ve klinik laboratuvarlarını bakteriyolojiden ayırmak lâzımdır. Bakteriyoloji laboratuvarları için de asgari standard malzemenin de tenini şarttır. Sağlık memuru, hiemşire ve laborant okullarından iyi dereceyle mezun olanlar Hıfzıssıhha Okulu veya Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsünde bir devre kurs aldıktan sonra hastahanelere laborant olarak verilmeli, bunlar terfi edilmelidir. Bu suretle teçhiz edilmiş bir laboratuvar hem hastahanelenin, hem de vilâyetin ihtiyacını karşılayacak duruma girmiş olur.

Bakteriyoloji laboratuvarları iyi işler hale geldikten sonra teşhis portörlerinin takibi, intan kaynaklarının aranması gibi problemlerin halledilmesi de imkân dahiline girmiş olur.

5 — *Aşı tatbikatı ve bu konuda yapılması lâzım gelen araştırmalar :*

Tifo mücadelesinde en müessir tedbirler su ve pis su tesislerinin ıslahı ve halkın hijyen kaidelerine riayet etmesidir. Maalesef bunlar, başarılması çok güç ve uzun yıllar isteyen problemlerdir. Aynı zamanda, bunlar ekseriya sağlık teşkilâtının

salâhiyet ve inkânları haricinde olan işlerdir. Bu sebeple fazla enfekte bölgelerde halkı aşılacak ve aşı tatbikatından en fazla istifadeyi temin etmek imkânlarını ara- mak çok yerinde ve lüzümlüdür.

Tifo aşısı ve tatbikatı üzerinde halledilmesi lâzım gelen hususlar şunlardır :

a) Tifo, en fazla Temmuzdan Aralık'a kadar görülen bir hastalık olduğundan topluluklarda aşı tatbikatı ilkbaharda ve yaz hıdayetinde tamamlanmış olmalıdır.

b) Tifo vakaları en çok şehir ve kasabalarda görülmektedir. Umumiyetle köy- lere de şehir ve kasabalardan bulaşmaktadır. Şehir ve kasabalardaki vakaların % 80 - 90 ı 35 yaşından aşağı ve bilhassa 14 - 25 yaşlar arasındaki şahıslarda görülmektedir. Bir bölgede immünizasyonla andemii şiddetine tesir edebilmek için hastalığa hassas nüfusun % 70 inin aşılması gerektiği gözönüne alınarak, andemiiin şiddetli ol- duğu şehir ve kasabalarda 35 yaşından aşağı kimselerin en az % 70 inin her yıl aşı- lanması lâzımdır.

c) Multitelf usullerle hazırlanan aşılardan hangisinin insanları tifodan koruduğu bilinmemektedir. Bu sorunun cevabını ancak andemii bölgelerde halkın bir kısmını bir aşı, diğer bir kısmını da bir diğer aşıyla aşılayarak hastalık durumunu takip sure- tiyle verilebilir.

Dünya menileketleri arasında iyi bir aşıya multatç menileketlerden birisi olmak itibariyle hangi aşının insanları iyi koruduğunu tesbit için bio-statistik ilmi baki- nından kabule şayan şekilde plânlanmış araştırmalar yapmamız lâzımdır.

L İ T E R A T Ü R

- 1 — Akyay N. ve Fişek N.H. — Türk İlyen ve Biyoloji Dergisi Cilt XVI, sayı 1, 1956
- 2 — Akyay N. — Türk İlyen ve Biyoloji Dergisi, Cilt XVI, sayı 1, 1956.
- 4 — Akyay N. — Türk İlyen ve Biyoloji Dergisi, Cilt VII, sayı 2, 1947.
- 5 — Who — Epidemiological vital statistical report 8, 133—168, 1955.
- 6 — Gönen S.B. — Türk İlyen ve Biyoloji Dergisi, cilt IV, sayı 1, 1944.
- 7 — Gürsel A. ve Fişek N. — Türk İlyen ve Biyoloji Dergisi, cilt XIII, sayı 1, 1953.
- 8 — Arnold ve Ark. — American J. of Hygiene, cilt XI, sayfa 345, 1936.
- 9 — Payan S. — Türk İlyen ve Tec. Biyo. Derg., cilt VIII, No. 2, 1948.
- 10 — Fişek N. — Türk İlyen ve Tec. Biyo. Derg., cilt III, No. 1, 1943.
- 11 — Aksöycan N. — Türk İlyen ve Tec. Biyo. Derg., cilt XV, No. 2, 1955.
- 12 — Topley and Wilson — Principles bacteriology and immunology, sayfa 1504, tablo 111, 1946.
- 13 — D'Abessandro G. — Şahsi muhabere.
- 14 — İller Bankası — İller Bankası çalışmalarları (1945—1955), 1956.
- 15 — Gönen S. ve Akyay N. — Türk İlyen ve Tec. Biyo. Derg., cilt XVI, sayı 2, 1956.
- 16 — İKİC D. — İkinci Milletlerarası Biyolojik Standardizasyon Konferansı çalışmalarları, 1956.
- 17 — Felix A. — British medical journal, sayfa 391, 1941.
- 18 — Landy M. — Am. J. Hyg. cilt 58, 1953.
- 19 — Brassel E. — C.S. Soc. Biol., cilt CVI, sayfa 812, 1935.
- 20 — Krans ve Ark. — İkinci Biyolojik Standardizasyon Konferansı tebliğlerinden, 1956.
- 21 — Topley and Wilson's — Principles of bacteriology and immunology, cilt II, sahife: 1552, 1946.
- 22 — Landy ve Ark. — J.A.H.A., cilt XLIV, sayı 12, 1954.
- 23 — Edsall G. — İkinci Milletlerarası Standardizasyon Konferansı tebliğlerinden, 1956.
- 24 — İstatislik Genel Md. — Genel Müdürlük mesulünden nesredilmemiş İstatislikler, 1956.

III. THE CONTROL OF TYPHOID AND PARATYPHOID FEVERS IN TURKEY [*]

Dr. Nusret H. FIŞEK and Dr. Necmettin AKYAY
Refik Saydam Central Institute of Hygiene, Ankara, Turkey

The papers on the distribution of typhoid and paratyphoid fevers in Turkey and *Salmonella* strains isolated in this country were published previously (1, 2). The factors which play a part in the control of the typhoid and paratyphoid fevers will be discussed in this paper.

Diagnosis of the cases :

Typhoid and paratyphoid cases are diagnosed clinically and the diagnosis is usually confirmed serologically. Blood and feces cultures are done very rarely. Although there are bacteriological laboratories in 35 cities, their work in the control of the communicable diseases is not satisfactory.

Reporting of the cases :

Surveys in towns where reporting seems more satisfactory than the others reveals that only 30 per cent of the typhoid and paratyphoid cases are reported. This figure does not include mild ambulatory cases. The psychological and technical reasons of this matter is fully discussed in the Turkish text.

Isolation of the patients :

The patients are either isolated in their houses or in hospitals. Since the hospitals are usually crowded, patients are discharged just after clinical recovery. Isolation in the houses are usually not very satisfactory.

Treatment of the patients :

Chloramphenicol has been extensively used in the treatment of the cases of typhoid and paratyphoid fevers in this country since 1950. The average specific death rate decreased from 10—12 per cent to 5.5 per cent. It is as low as 1 per cent in some cities.

(*) This is a summary of the original paper in Turkish.

The effect of sex, age and the seasons :

Sixty per cent of the cases are among the male population (See Table 1 in the Turkish text) and more than 90 per cent of the cases are among the people which are under 35 years of age. The age specific morbidity rates reach their maximum in the age group of 15—24 years of age both in cities and villages (See Table II in the Turkish text). The pattern of the deviation of the age specific case rates from their average differ in cities and villages (See Figure 1 in the Turkish text). The deviation of the morbidity rate of the age group over 35 years of age is bigger in towns than in villages. It is due to higher herd immunity in the cities and towns than in villages because of the high frequency of typhoid and paratyphoid fevers in towns and cities. We think that this deviation may be a criterium to evaluate of the endemicity of typhoid and paratyphoid fevers in a district.

The typhoid and paratyphoid cases are usually very little in the spring. It reaches its maximum in the fall. The peak is in September (See Figure 2 in the Turkish text).

Milk and milk derivatives :

Milk is not an important source or a mode of transfer of the infection because the people almost always boil the milk before consuming.

Yogurt is the most commonly used milk product in this country. It cannot be a mode of transfer because milk is boiled before curdling and yogurt is also bacterial (6, 7).

Hands :

The people clean their back with water using their bare hands after every bowel movement, but a religious habit forces them to wash their hands frequently and keep them clean.

Carriers :

The carriers are not followed routinely. The best work is the one made by Payın (9). He examined 2700 stool specimens coming from food handlers, convalescents and their family in the city of Ankara. He isolated 12 strains of *S. typhosa* and 24 strains of *S. paratyphii* B.

Fresh vegetables and fruits :

There is sometimes a chance to have infection from contaminated fruits or vegetables because sewers are directly connected to the rivers or brooks which are used to irrigate some gardens. Fişek (10) and Aksoycan (11) isolated *S. typhosa* and *S. paratyphii* B. from the brooks.

House-flies :

The control of house-flies are not satisfactory even in large cities. Water closets in villages, in some towns and in the outskirts of cities are very primitive; therefore flies are an important mode of transfer.

Water supplies :

There are 827 communities in this country with population over 2000, of these 332 —namely 40 per cent— have modern water supply system. The total population of these communities, is 6,164,542, of these 4,238,063 —namely, 69 per cent— live in communities having modern water supply system. The community water is piped to communal fountains in small communities or in the poor sections of the cities. Water is distributed to the individual buildings in the rich districts of the large cities and towns.

The average water capacity of the water supply system built by the Bank of the Provinces in 298 communities is 82 liters per capita per day (14), but there is water shortage in some cities, especially in summer months.

It is only possible to give a general idea about water sources in villages. They usually have fountains supplied by near-by springs or wells. The only available water source in some villages —although it is rare— are brooks, rivers, pools, ponds or cisterns. We investigated 317 villages in four different districts, of these 167 have safe water supplies.

Water disposal :

Modern sewage systems exist only in large cities. Some cities and towns have old sewage systems which work quite satisfactorily. Sewage waters are given to rivers and sea without being processed first. In cities and towns where sewage systems do not exist, houses have septic tanks. In the villages and in the poor sections of the cities and towns waterclosets and the way of water disposal are primitive.

Vaccination :

The heat killed and phenol preserved typhoid-paratyphoid (TAB) vaccine is used in this country. The strains of *S. typhosa* which are used are Panama 58 (Walter Reed Army Medical Center) and two local Vi rich strains. *S. paratyphii* B. is a local strain and *S. paratyphii* A is the Dinan strain (L'institut Pasteur). They are kept in lyophilized form. The suspension of 24 hour agar culture is killed at 56 centigrade 0.5 per cent phenol is added and it is kept in stock. The stock solution are diluted to contain 500million *S. typhosa*, 250 million *S. paratyphii* B. and 250 million *S. paratyphii* A per milliliter with saline containing 0.5 per cent phenol.

The number of vaccinated people and typhoid-paratyphoid morbidity rates in the whole country and in a town where typhoid rate is very high are shown on Table III and IV in Turkish text. As it is seen in these tables, typhoid vaccination has not helped to decrease typhoid morbidity rates in this country. This contradictory situation may be attributed to different reasons such as the quality of vaccine, the policy of immunization and the intensity of infection. The quality of vaccine seems unquestionable because parallel laboratory tests run with this vaccine and heat killed phenol preserved Yugoslavian vaccine which was used in the field trial (24) demonstrated the same protective power. It is necessary to make a carefully planned field trial to find out why vaccination has no effect on morbidity rate.

Recommendation

The following measures are recommended to improve the control of typhoid and paratyphoid fevers in this country :

- 1 — To perfect water supply and, especially, water disposal systems.
- 2 — To secure better reporting.
- 3 — To have two public health officers, independent of each other, and under the head of public health administration of the province; one responsible for the follow-up of reported cases and conducting epidemiological surveys, and the second responsible for taking control measures.
- 4 — To improve bacteriological diagnostic laboratories of hospitals. (Most of the hospitals in Turkey belongs to the government)
- 5 — To change vaccination policy (a new policy suggested in the Turkish text) and to conduct surveys on the efficiency of the different type of vaccines.

References

See Turkish text.

I. YOĞURTTA RİBOFLAVİN, BİOTİN VE NİKOTİNİK ASİT MİKTARI

Dr. Ekrem GÜLMEZOĞLU [*] ve Dr. Nusret H. FİŞEK
Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü, Ankara

Memleketimizde en çok kullanılan süt mamullerinden biri olan yoğurt süte nazaran birçok üstünlükleri olan bir gıda maddesidir. Bunlardan biri —belki de en mühim olanı— süte nisbetle daha kolay muhafaza edilebilmesidir. Bu sebeple, soğutma tesisleri olmayan yerlerde süttten yoğurt yaparak yoğurdu saklamak iyi bir muhafaza usulüdür. Bundan başka, a) Yoğurttta kazein partikülleri asid ile pıhtılaşmış sütteki pıhtılardan daha ince olduğundan yoğurdun hazmı kolaydır. b) Yoğurt bol miktarda laktik asid bakterisi ihtiva ettiğinden süt çocuklarının bağırsak florasının muhafazasına yardım eder (1). c) Sütün bulaşıcı hastalıkların intikalinde mühim bir faktör olmasına mukabil yoğurt ile hastalık nakli imkâmı hemen hemen varit değildir. Çünkü yoğurdun mayalanmadan evvel bir müddet kaynatılması lâzımdır. Aynı zamanda Golem (2) ve Aral ve Fişek'in (3) gösterdikleri gibi yoğurt bakterisitir. d) Yoğurt bebekler için iyi bir gıdadır (4).

Yoğurdun beslenmedeki değeri hakkında Metschnikoff'tanberi birçok iddialar ileri sürülmüştür. Bununla beraber yoğurdun vitamin muhtevası hakkında şimdiye kadar bir neşriyat yapılmamıştır. Biz bu yazıda, Enstitümüzde yoğurdun vitamin muhtevası üzerinde yapılan çalışmaların bir kısmını neşredeceğiz.

Gıda maddelerinde B vitaminleri miktarını tayin için muhtelif usuller vardır (5). Bunlar arasında en kolay ve doğru netice veren usullerin başında mikrobiyolojik usuller gelmektedir. Mikrobiyolojik usuller üremeleri için belirli bir vitamine veya kimyasal bir maddeye muhtaç organizmlerin üremelerinin —belirli hudutlar arasında— ortamdaki vitamin konsantrasyonu ile orantılı olması esasına dayanmaktadır. Bu usul memleketimizde Köşker (6) tarafından Türk buğdaylarının amino asid muhtevalarını tayinde kullanılmıştır. Enstitümüzün İlâç Kontrol Şubesinde de B₁₂ vitamini dozajı için 1951 yılındanberi kullanılmaktadır.

Material ve metod

Yoğurtlar : Vitamin dozajı için piyasada satılmakta olan ve muhtelif firmalar tarafından imal olunan 12 yoğurt ve bir torba yoğurdundan alınan numuneler kullanılmıştır.

(*) Şimdiki adresi: Ankara Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Enstitü ve Kliniği, Hacettepe - Ankara.

Yoğurtlardan Vitaminlerin Ekstraksiyonu: Yoğurtta riboflavini ekstre edebilmek için 2,5 gr. yoğurt 25 cc. N. 10 HCl süspansiyonu içinde 120 C. de 15 dakika bırakıldı; Biotin ekstraksiyonu için 1 gr. yoğurt 10 cc. 3N.H₂SO₄ solüsyonu ve 2 saat 120 C. lik hararet kullanıldı; Nikotinik asidi için 2,5 gr. yoğurt 25 cc. N.H₂SO₄ ve 15 dakika 120 C. lik hararet kullanıldı.

Ana Vasatlar: Riboflavini dozajında Snell ve Strong (1939) vasatı (7), Biotin dozajında Luck, Moore ve Elvehjein (1946) vasatı (8), Nikotinik asidi içinde U.S.P.—A.O.A.C. (1945) vasatı (9) kullanılmıştır. Bu vasatların formülleri Tablo: I de görülmektedir.

TABLO I.

	Riboflavin için Snell ve Strong	Biotin için Lucky, Moore, Elvehjein.	Nikotinik Asid için U.S.P.—A.O.A.C.
Pepton (Alkali ile numunele edilmiş).....	1 gr.	—	—
Hidrolyze Casein (Kükürle numunele edilmiş).....	—	1 gr.	1 gr.
Maya hülâsası (Kuruu asetatla numunele edilmiş).....	0.2 gr.	—	—
Sodyum Asetat.....	1.2 "	0.8 "	2 "
Gliköz.....	2	2	4
Cystine.....	0.02	20 mg.	0.4
Tryptophan.....	—	40	0.01
Adenin.....	—	2	2 mg.
Guanin.....	—	2	2
Xantine.....	—	2	—
Urasil.....	—	2	2
P. Amino benzole asid.....	—	20 gamma	2 gamma
Ca. pantotenat.....	—	100	20
Folik asid.....	—	0.4	—
Nikotinik asid.....	—	160	—
Pyridaxine.....	—	100	20
Riboflavin.....	—	100	40
Thiamin.....	—	100	20
Solution A.....	1 cc.	1 cc.	1 cc.
Solution B.....	1	1	1
Damıtık Su.....	100	100	100

Mikroorganizmler: Riboflavini dozajı için Lactobacillus Casei A.T.C.C. 7469, Biotin ve Nikotinik asid için Lactobacillus Arabinosus A.T.C.C. 8014 kullanılmıştır.

Cam Eşya Temizlenmesi ve Tüp Ebadı: Cam eşya ve tüpler asid sülfirik bikromat solüsyonu ile yıkanmıştır.

Kimyaca temiz ve sterildir. Tüp ebadı 16×150 mm. dir.

İnokulum Vasatları ve İnokulumların Hazırlanması: Riboflavin (10), biotin(11)

ve nikotinik asid (12) için inokulum vasatları yukarıda tarif edilen ana vasatlara gerekli vitamin ilâve edilerek hazırlanmıştır. Deneyde kullanılacak mikroorganizmaların bu vasatlardaki 24 saatlik kültürü 10 dakika santrifüje edilip üst kısmı atıldı. Rüşup 10 cc. steril serum fizyolojik ile sulandırıldı ve hazırlanan test tüplerine bu süspansiyondan birer damla ekildi.

Esas Tecrübenin Yapılması: Riboflavin standard eğrisi için tüplere sırası ile 0, 0.05, 0.10, 0.15, 0.20, 0.25 gamma riboflavin kondu. Her miktar için iki tüp kullanıldı, her tüp damıtık su ile 5 cc. ye iblâğ edildi. Ekstre edilen yoğurt numunelerinden 4 tüpe 0.25—0.25, 0.5 ve 0.5 cc. kondu. Bu tüplerde standard eğri tüpleri gibi damıtık su ile 5 cc. ye iblâğ edildi. Bütün tüplere ana vasattan 5 er cc. tevzi edildi, tüpler cam kapaklarla kapatıldı. 120 C. de 15 dakika sterilize edildi, soğutulduktan sonra hazırlanan inokulumdan birer damla ekildi, tüpler pamuklanarak 37 C. lik etüvde 24 saat enkübe edildi. Biotin dozajında standard eğri için tüplere 0, 0.25, 0.50 1, 1.5, ve 2 miligram biotin kondu. Ekstre edilen yoğurt numunelerinden 4 tüpe 0.5, 0.5, 1 ve 1 cc. kondu. Nikotinik asid dozajında standard eğri için tüplere 0, 0.1, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, gamma nikotinik asid kondu. Ekstre edilen yoğurt numunelerinden 4 tüpe 0.5—0.5, 1 ve 1 cc. kondu.

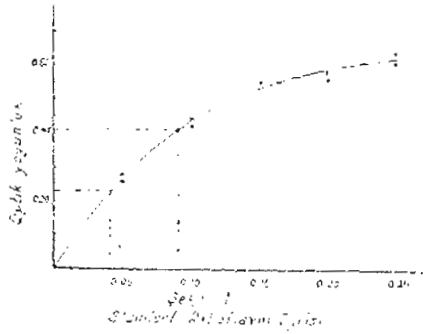
Neticenin okunması ve hesaplanması: Üremeler turbidimetrik olarak Coleman Universal model 14 spektrofotometresinde ölçülmüş ve sonuçlar 18 mm. lik tüplerde optik yoğunluk cinsinde kaydedilmiştir. Standard eğri. absisyaya vitamin konsantrasyonları, ordinata üremeye tekabül eden optik yoğunluklar konarak çizilmiştir. Numunelerdeki vitamin miktarı standard eğriden interpolasyon yolu ile hesaplanmıştır. Ve iki okumanın ortalaması alınmıştır. İki muhtelif numune konsantrasyonu ihtiva eden tüplerdeki üremeye dayanılarak yapılan hesaplamalar ile ortalama arasındaki fark % 10 dan fazla çıktığı takdirde deneyler tekrarlanmıştır. Neticenin hesaplanmasına misal olarak 6 No. lu yoğurt numunesinin riboflavin dozajı sonucu tablo 2 de gösterilmiştir.

TABLO : II.

Tüp No.	Riboflavin gamma	Tüpteki yoğurt ekstresi miktarı cc. (*)	Ortalama optik yoğunluk
1	—	—	0.095
2	0.05	—	0.27
3	0.10	—	0.49
4	0.15	—	0.55
5	0.20	—	0.565
6	0.25	—	0.615
7	—	0.50 cc.	0.49
8	—	0.25 cc.	0.28

Tablo II deki sonuçlara göre çizilen riboflavin standart eğrisi Şekil: 1 de gösterilmiştir.

(*) 1 cc. ekstre 100 ingr. yoğurda tekabül eder.



Şekil : I.
Standard Riboflavin Eğrisi

Şekil: I deki grafikte 0.41 optik yoğunluğun 0.09 gamma riboflavine ve 0.23 o. yoğunluğun 0.04 gamma riboflavine tekabül ettiği görülür. Bu hale göre, 100 gr. yoğurta :

Birinci okumaya göre -- $0.09 \times 20 \times 100 = 180$ gamma

İkinci okumaya göre -- $0.04 \times 40 \times 100 = 160$ gamma

İki okumanın ortalamadan farkları % 10 dan fazla olmadığı için tecrübe şayanı kabıldür.

NETİCELER

III No. lu Tabloda 12 muhtelif yoğurdun ve 1 torba yoğurdunun 100 gramındaki riboflavin, biotin ve nikotinik asid miktarları gamma cinsinden gösterilmiştir.

TABLO : III.

Yoğurt No.	Riboflavin (100 granda gamma olarak)	Biotin	Nikotinik Asid
1	160	0.9	120
2	110	—	130
3	175	0.9	200
4	120	—	130
5	200	2.1	280
6	170	1	240
7	164	0.9	120
8	260	1.4	320
9	240	1	140
10	175	1.2	130
11	—	1.7	—
12	175	—	240
Ortalama	177	1.2	186
Torba yoğurdu	680	4	—

Piyasadan alınan 12 muhtelif yoğurd numunesinde mikrobiyolojik metotla Riboflavin miktarı ortalama 100 gramda 177 gamma, Biotin miktarı ortalama 100 gramında 1.2 gamma, ve Nikotinic asid ortalaması da 100 gram yoğurttta 186 gamma olarak bulunmuştur. Sütteki ortalama miktarlar 100 cc. de 170 gamma riboflavin 1—3 gamma biotin ve 50—400 gamma nikotinic asittir (13). Torba yoğurdunun 100 gramında ise 680 gamma riboflavin ve 4 gamma biotin bulunmuştur. Torba yoğurdu suyunun mülim bir kısmı atılmak suretile konsantre edilen bir süt mamulü olduğundan vitamin muhtevasının fazla olması tabiidir. Bununla beraber, suda eriyen vitaminler bakımından değerinin azalmaması şayanı dikkattir. Bu bulgulara göre, yoğurdun vitamin muhtevası sütteki miktarlara uymaktadır. Mamafih, muhtelif yoğurtların vitamin muhtevasında önemli farklar vardır. Bu farklar yoğurdun yapıldığı sütün vitamin muhtevasından, yapılış tekniğinden veya kullanılan mayanın cinsinden ileri gelebilir.

I. RIBOFLAVIN, NICOTINIC ACID AND BIOTIN CONTENTS OF YOGURT

Dr. Ekrem GÜLMEZOĞLU [*] and Dr. Nusret H. FİŞEK
Refik Saydam Cental Institute of Hygiene, Ankara, Turkey

Yoğurt is one of the most commonly used milk product in this country. It has many advantages over milk, which follows :

- a) It is better preserved than milk; therefore, it is recommendanble instead of milk in the places where refrigerating facilities is not available.
- b) Milk may be an agent in the dissemination of the communicable diseases, but yoğurt is a safe product because milk is boiled before it is curdled and yoğurt is, also, bactericidal (2, 3).
- c) Since particles of coagulated casein are finer than the ones coagulated by acid, it is digested more easily than milk; therefore, it is a good food for infants.
- d) It, also, helps to keep the normal flora of the infants.

Material: Twelve samples of yoğurt, which are sold on the market and manufactured by different firms, and one sample of "Torba yoğurdu", which is a condensed yoğurt, were tested.

Assay methods: Microbiological assay methods are used in this work. The following media and organisms are used in the assays. The technical details of the procedures are as described by Snell (10).

(*) Present adress: Ankara School of Medicine, Hacettepe Child Health Institute, Ankara, Turkey.

Vitamins	Media	Organisms
Riboflavin	Snell and Strong (7)	L. casei ATCC 7496
Biotin	Lucky et al (8)	L. arabinosis ATCC 8014
Nicotinic acid	A.O.A.C. and U.S.P. (9)	L. arabinosis ATCC 8014

Growth measured turbidimetrically at the end of 24 hours with Coleman Universal Spectrophotometer.

Results: Results of the assays are summarized on the Table III in the Turkish text. Our experiments demonstrated that average values of Riboflavin, nicotinic acid and biotin content of yoğurt per 100 grams are 177, 1.2 and 186 gamma respectively. This values is the same as vitamin content of the fresh milk. The variation of vitamin content of different samples should be noted. It may be due either to the difference in the vitamin content of milk which is used to prepare yoğurt or to the method of preparation of yoğurt. This point is being investigated. "Torba yoğurdu", which is prepared filtering the liquid part of yoğurt off, is richer for vitamins than yoğurt. It contains 680 gamma riboflavin and 4 gamma biotin.

MEHAZLER — LITERATURE

1. T. Baumgarten, Über den Einfluss des Joghurt auf diese normale Darmbakterienflora. Deutsche Milk Tg. 73 (42) 1338, 1952.
2. Golem S. Bülal. İnfeksiyöz ve Tıbbi Bil. Dergisi. 1944 : 4.
3. Günel Aral ve Fışek Nusret. Türk Hijyen ve Bilim Dergisi, cilt XIII, Sayı 1. 79. 1953.
4. Mayer J. B. Entwickelung einer neuen Säuglingsnahrung mit thermo bacterium bifidum. Mammale Lactis 61/23.
5. Aens, Kâzım. Vitaminler.
6. Köşker, Ömer. Ziraat Fakültesi Doçentlik tezl. (Nesredimleniştir).
7. Snell, E.F., and Strong, F.M. Ind. Eng. Chem., Anal. Ed. II. 346. (1939).
8. Lucky, T.D. Moore F.R. and Elvehjem C.A. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 61. 97. (1946).
9. Am. Assoc. Agr. Chemists and U.S. Pharmacopela. 1945.
10. P. Grögy. Vitamin Methods I. (1950) Sbf. 348.
11. İbid. Sbf. 394.
12. İbid. Sbf. 366.
13. Klei, Süt Mamulleri Araştırma Müessesesi tablosundan alınmıştır.

STAFİLOKOKLARDA PENİSİLLİNAS PRODÜKTÖRLÜĞÜNÜ KONTROL

Sadık GÖREN

Refik Saydam Merkez Hıfzısıhha Enstitüsü

Stafilokokosilerde penicillin'le tedavinin muvaffakiyetsizliği yıllar geçtikçe göze çarpar bir hal almaktadır. Bunun sebebi süreçte âmil olan suşun penicillin'e olan mukavemetindedir. Bu da o suşların penicillinase tevlid etmeleriyle izalı olunagelmıştır.

Martin ve arkadaşları, stafilokokları penicillin'e hassasiyetlerine göre 3 tipe ayırmışlardır (1).

1 — *Penicillin'e hassas stafilokoklar*; bunlar penicillinase yapmazlar.

2 — *Penicillin'e mukavim stafilokoklar*; bunlar da penicillinase yapmazlar. Hassas suşların in-vitro rezistan mütanlarının seleksiyonu, yahut penicillin'li vasatta mükerrer pasajlarıyla elde edilirler.

3 — *Penicillinase yapan stafilokoklar*; bunlarda mukavemet zahiridir. Ve penicillinase'in tegekkülü ile münasebettardır.

Diğer taraftan Fouace, stafilokoklardaki tabii mukavemetin sadece penicillinase'in tahassülü ile vukua geldiğini pek multemel görür. Ve in-vitro mukavemet kazandırılmış tipe in-vivo rastlanmayacağını işaretler, hassas suşları in-vitro mukavim hale getirdikten sonra bunların penicillinase ifraz etmediklerini ve bakteriyofajik grup değişikliği olmadığını bildirir (2).

Biz bu yazımızda, organizmadan taze ayrılmış stafilokoklardan penisilline mukavim bulduklarımızı penicillinase produktörlüğünü tahkik için Delcour'un bildirdiği usule yakın bir metodla yaptığımız araştırmaları bildiriyoruz (3).

Materiyel ve Teknik

Suşlar : 1956 Haziranından bu yana çeşitli stafilokokosilerden ayırdığımız suşlar arasından ele aldığımız 5 aureus ve 1 albus varyetesi ile tecrübeler yapılmıştır. Bunlar stafilokoagülaz müspettirler. Bunlardan ikisi (aureus) 1 U/c.c. penisilline hassasdır, diğerleri bu miktar penisilline mukavimdirler.

Penicilline : Tecrübelerde penicillin G calcium (miligramında 1620 U) kullanılmıştır. Serum fisiyolojik 1000U/c.c lik ana solüsyonu hazırlanmıştır.

Teknik : Eritilmiş agar vasatından (% 2 ve PH 7.4) petri plaklarına 6 milimetre yükseklik yapacak kadar dökülmüş, donduktan sonra bunların yüzlerine, *stafilokok aureus* 209 P.C.1 suşunun buyyondaki 20 saatlik kültürü gene buyyonla 1/5 sulandırılmıştır. Bundan her plağa 0.3 c.c. damlatılmış, sonra cam bagetle her tarafa yayılmıştır. Plaklar 37° derecelik etüvde bir saat tutulduktan sonra bunlara birbirinden 4 er santim aralıkla 8 milimetre kутurda yuvarlak delikler açılmıştır. Bu deliklerin içine aşağıda bildirildiği şekilde hazırlanmış olan: penisilline + *stafilokok* kültürü halitasından 0.3 c.c. konmuştur. Bunun için, tecrübelerde kullandığımız seriden buyyon (PH 7.4) ile evvelâ santiküpünde 2 ünitelik bir penisillin solüsyonu hazırlanmıştır. Bundan steril tüplere birer c.c. dağıtılmıştır. Üzerlerine mütalâa ettiğiniz suşların buyyondaki 20 saatlik kültüründen birinciye 1 c.c., ikinciye 1/5 sulandırılmışıdan 1 c.c. ve hıyölece 1/10, 1/20, 1/40, 1/80, 1/160, 1/320, 1/640, 1/1280 sulandırılmışlarından (buyyonla sulandırılmışdır) keza birer santiküp konmuştur. Tüplerdeki penisillin miktarı sabit, fakat mütalâa edilen suşun bakteri konsantrasyonu gittikçe hafiflemiştir. Ve hıyölelikle tüplerdeki penisillin miktarı da 1 U/c.c. olmuştur. Tüpler çalkanmış ve bir saat oda derecesinde kaldıktan sonra yukarıda bildirilen deliklere 0.3 c.c. konmuştur.

Tecrübeler şahit olarak, kullanılmış serum fisiyolojikden, penisillin + buyyon, sadece buyyon ve penisilline son derece hassas ve kontrol suşu olarak kullanılan *stafilokok aureus* (209 P.C.1) ün kültürünün aynı miktarları + penisillin'in aynı miktarıyla yapılmış halitadan deliklere aynı miktar konmuştur. Sonra plaklar ve bu plaklara konan penisillin + kültür halitasını ihtiva eden bütün tüpler şahitleriyle 37° derecelik etüve ertesi sabaha kadar bırakılmıştır. Ertesi gün tetkik edildiğinde :

100 ve 101 numaralara (penisilline hassas, *aureus*) ait plaklarda kültürün gerek safını, gerekse 1/1280 sulandırılmışına kadar olan deliklerin etrafında normal kутurda inhibisyon halesi görülmüştür. Yani beklediği gibi çıkmıştır. Zira bu suşlar penisilline hassasdırlar. Deliğe konmuş penisillin tahrip edilmemiştir. 102, 103 ve 104 numaralar (1 U/c.c. penisilline mukavim, *aureus*) a ait plaklarda ise her üçünün kültürünün 1/1280 sulandırılmışlarına ait deliklerin etrafında dar bir inhibisyon halesine mukabil, diğerlerinin hiçbirinin etraflarında en cüz'i inhibisyon halesine rastlanmamıştır. Bunlar da keza beklenildiği gibi çıkmıştır. Yani bu suşlar mukavimdirler, penisillinaz prodüktörüdürler. Deliklere konmuş olan penisillin bu anzim tarafından tahrip edilmiştir.

Şahitlerden tuzlusu veya sadece buyyon konmuş deliklerin etrafında cüz'i inhibisyon görülmemiştir. Buna mukabil gerek kullanılan buyyon + penisillin, yahut *stafilokok aureus* 209 (P.C.1) kültürü + penisillin halitalarına, sadece penisillin'e ait deliklerde ise hepsinde normal kутurda inhibisyon halesi kaydedilmekle tecrübelerin sıhhati tevsik edilmiştir.

Tüplerdeki sonuçlar ise: a) penisillin prodüktörü olmayan, yani hassas suşlara aitlerin buyyonlarında üreine olmaması, b) mukavim olanlarınukinde, yalnız sonuncu

tüplerde yani kültürün 1/1280 sulandırılmışını ihtiva edenlerde üreme olmamış fakat diğer hepsinde kültür müspettir.

Bu tecrübeler bundan başka 1) uzviyetten ayrılışında 1U/c.c. penisilline mukavim biri aureus, diğeri albus iki stafilokok suşunun gittikçe artırılan konsantrasyonlarda penisillini muhtevi buyyonda pasajları sonunda 1000 U/c.c. penisilline mukavemet kazandırılmış şekilleri ile de yapılmış ve aynı netice alınmıştır. Yani bunlardaki penisillinaz produktörlüğü devam etmiştir. 2) Organizmadan ayrılışında 1U/c.c. penisilline hassas iki aureus ile 1 paragrafındaki şartlar altında mukavemet kazandırılmışlarla aynı sonuç alınamamıştır. Yani bunlarda penisillinaz produktörlüğü ifşa edilememiştir.

Münakaşa ve sonuç : Organizmadan ayrılışında 1 U/c.c. penisilline mukavim bulduğumuz suşların hakikaten penisillinaz produktörü olduğunu gördük. Bu mukavim suşları gittikçe artırılmış penisillinli buyyonda ürettikten sonra bunlarda bu hassasın kaybolmadığını müşahede ettik. Hassas suşlara in-vitro böyle bir hassa iktisap ettirilememiştir.

Tecrühelerde mütalâa edilen suşların buyyon kültürlerinin safından başlayarak bunun 1/1280 difüzyonuna kadar kullanılması, bilindiği üzere antibiyotiğin inhibe eden minimal konsantrasyonunun inokülümün miktarı ile, yani penisillinazın konsantrasyonu ile çok büyük tahavvül göstermesinin kaide oluşundandır. Hassas olanlar içinse inokülüm miktarı bir rol oynamaz. Mukavim stafilokokların penisillinaz produktörlüğünü tahkik yönünden Delcour'un tarif ettiği usulden mülhem bir metodla aldığımız sonuçlar kanaat vericidir.

L I T E R A T Ü R

- 1 — Martin R, Chabert Y., Sureau B., Demours C. — Presse Médic. 1950.
- 2 — Fouace J. — Ann. Inst. Pasteur. 1953.
- 3 — Fouace J., Lütz A. — Ann. Inst. Pasteur. 1953.
- 4 — Delcour G. — Ann. Soc. Belge de Med. Tropicale. 1951, No. 4.

THE CONTROL OF PENICILLINASE PRODUCTION OF STAPHYLOCOCCUS

Sadık GÖREN

Refik Saydam Central Institute Of Hygiene

The efficiency of the penicillin treatment of the staphylococcic infection gets worst as time go by. The reason of this fact is most likely due to the presence of resistant strains, and, its is thought that these strains most likely produced penicillinase.

However, Martin and his co-workers clasified the staphylococcus into three groups according their sensitivity for penicillin (1). These are :

1. The sensitive strains for penicilline, which do not produce penicillinase.
2. The resistant strains for penicillin. These strains also do not produce penicillinase but, they got resistance as a result of increasing amount of resistant mutant in nature.
3. The staphylococcus which make penicillinase. The resistance activity of these groups are, however, arbitrary and it is related with the production of penicillinase.

In this experiment, we try to find out and report is there any penicillinase production activity from the strains which found resistant for penicillin when they isolated from the patients.

For this purpose it is used slight modified technic which is described by Delcour (3) and given some detail of it.

Materials and Methods: five strains of staphylococcus aureus and one strain of albus which isolated from patient in june 1956 and onward used throughout the experiment. Penicillin G calcium which contain 1620 U penicillin/mgr. diluted in saline (1000U/ml) and used afterwards. 6 mm. thick agar media (2%, PH 7.4) in Petri dishes prepared and 20 hrs. culture of staphylococcus aureus (209 PC1) in broth diluted 1/5; 0.3 ml. of microbe suspension spread on agar media evenly by a glass rod. Petri dishes left into 37° C. incubator for an hour. Immediately after, holes with 8 mm. diameter and 4 cm. apart from each other made on the agar medium.

The staphylococcus strains cultured in broth for 20 hrs., then microbe suspension prepared in broth starting undiluted and 1/5, 1/10, 1/20... 1/1280. afterwards 1 ml. aliquots transferred into new tubes, to each tube 1 ml. penicillin sol. containing 2 U penicillin/ml. in broth added, after one hour incubation in room temperature 0.3 ml. mixture of microbe susp. and penicillin sol. transferred into the holes in agar medium.

The following controls are also set up: a) Broth alone. b) Saline alone, c) penicillin sol. alone, and d) two penicillin sensitive strains and staphylococcus aureus (209 PC1) + penicillin sol.

Results : Never it is seen any inhibition zone around the holes where penicillin-resistant strains were cultured, except 1/1280 dilution of the strain used. The controls were satisfactory.

In addition, the strains which were penicillin-resistant for 1 U penicillin/ml. when they isolated, had penicillinase production activity after several, In-Vitro, passages and while get resistance for 1000 U/ml.; whereas, the penicillin-sensitive strains of staphylococcus, when they isolated, could be a resistant strain by several, In-Vitro, passages but they never produce penicillinase afterwards, under this experimental condition.

We found the method which we used satisfactory and convenient. This method is a slightly modified from of the metode which was suggested by Delcour.

PLASMODIUM INUI'NİN İKİ SUŞUNUN KAN FAZİ VE KUVARTAN MALARYADA İMMUNITENİN TEKÂMÜLÜ ÜZERİNDE BİR ÇALIŞMA

Dr. Niyazi SEZEN

Ankara Tıp Fakültesi İntaniye Kliniği Baş Asistanı

Malarya üzerinde yapılan seri araştırmalar, insanlarda ancak akıl hastahanelerinde mümkün olabilmektedir. Fakat paralizi jeneralli hastalardan bu yolda istifade hududu dardır ve hasta bulmakta ayrı bir zorluk doğurur. Bu sebeple malarya hakkında açıklanan bir çok hakikallerin ortaya konulması, çalışmaların hayvan plazmodileri üzerinde teksifiyle kabil olmuştur. W. H. Taliaferro (25) bir travayında şöyle demektedir : "İnsanda malarya üzerinde yapılmış pek çok çalışmalar bulunmasına rağmen, tecrübi infeksiyonların analizi imkânsız kaldı. Zira insanın bir tecrübe hayvanı gibi uygun olmayışı buna sebeptir. Bundan dolayı tecrübelerimizin analizini kuş malaryasında yaptık, maymunlarda da aynı neticeleri aldık." Bilhassa insan ve maymun malaryasının çok yakın benzerliğini ispat eden sayısız travaylar vardır. Bundan başka, maymunlarda insan plazmodilerine tekabül eden falsiparum, tersiyen ve kuvartan tipte plazmodiler mevcuttur. Meselâ: P. inui, P. malariae'nin benzeridir. İlk defa P. C. C. Garnham (10) tarafından, P. inui'nin bütün şekliyle P. malariae'ya benzediği bildirilmiştir.

Literatürde malarya infeksiyonunun seyri boyunca plazmodilerin ölüm nispetine istinat eden, immünitenin tetkikine ait çalışmalara raslanır. Fakat P. inui üzerinde bu yolda hiç bir çalışmaya tesadüf edilmediğinden, bu işin tetkikini düşündük. Burada travayın gayesine uygun hülâsaya vermek icabederse; bu, P. inui'nin ayrı orijinli iki suşunun kan devresinin tetkiki ve bu kuvartan infeksiyonlarda immünitenin tekâmülü ve bunun parazit üremesi üzerine tesiridir. Bunun için şunlar yapılmıştır:

- 1 — Parazitin morfolojisi ve developmanında sinkronizm.
- 2 — Infeksiyonun parazit sayısına istinat eden seyri.
- 3 — Şizontlardaki merozoit adedindeki değişiklikler.
- 4 — İnfeksiyon boyunca parazitlerin ölen ve kalanlarının nispeti.

Bu çalışma *London School of Hygiene and Tropical Medicine* Protozooloji şubesinde Profesör P. C. C. Garnham'ın misaaideleriyle yapılmıştır. Profesör ve şubenin mütebassısı Dr. R. S. Bray'in kıymetli ilmi tavsiyelerinden dolayı kendilerine çok müteşekkirim. Teknik yardımlarından dolayı baş demonstratör W. Cooper, teknisyen C. M. Walker ve B. Pearce'e ayrıca teşekkür ederim.

1. *Plasmodium inui*: Kuvartan sıtma yapan bir plazmodidir. İlk defa Halberstaedter ve Prowazek tarafından 1907 de bildirilmiştir (12). J. A. Sinton ve H. W. Mulligan (23) ve ayrıca J. A. Sinton (22) bu parazit hakkında geniş bir bilgi vererek parazitin ilk orijinal tarifini yaptılar. Cinca ve arkadaşları da ilk defa Romanyada *P. inui* ile insanı infekte etmeye muvaffak oldular (11).

2. *Malaryada immünite*: Tıbbî immünoloji sadece infeksiyon hastalıklarına taallük eden, geniş fenomenler cümlesiyle ilgili olan bir olaydır. Bağışıklık her infeksiyon hastalığında ayrı tetkik ve mütalâaya ihtiyaç gösteren özellikler arzeder. Bu itibarla, ele aldığımız malarya infeksiyonunda da bazı özellikler arzemesi tabiidir.

Sıtma da bağışıklık mekanizmasını ne olduğu üzerinde yapılan çalışmalar, bu güne kadar pek çoktur. Kazanılmış immünitenin bir neticesi olarak Lenfoid-makrofaj sistemde yükselen bir fagositoz ve proliferasyon hassası kaydedilir. Bu R. E. sistem hücrelerinin çoğalma ve mobilizasyonu ile ifade edilir. Bu da infeksiyonun şiddeti ve devamı ile mütenasip seyreden makrofaj sayısının yükselmesi ve fagozitozun çoğalması ve çabuklaşması ile tezahür eder. Bütün bunlar sellüler immünite demektir ki; malaryada bağışıklığın esas unsurunu teşkil eder (8, 9, 17, 18, 19, 20, 25, 27). Bundan başka aglutinin, presipitin, lizin gibi humöral koruyucu antikorlar da infekte edilmiş insan ve hayvan serumunda pek çok çalışmalar tarafından gösterilmiştir. Bu immün antikorların mevcudiyeti, immüniteye teallük eden manâ taşımaktan uzak addedilir.

Tabii seyrine terk edilmiş malarya infeksiyonunda, kanda parazitlerin muayyen bir devreden sonra azaldığı görülür. Binneticce hastalıkta nekahat ve şifaya gider. Bu ancak vücutta, kandaki parazitlerin mahvına sebep olan, üremelerini inhibe eden immünite faktörlerinin varlığı ve teşekkülü ile kaim olan bir olaydır.

Rudolf ve Ransay (21) *P. vivax* infeksiyonunun seyri boyunca parazit sayımı yapınışlar ve bu arada her şizontun 10 merozoit doğurduğunu, halbuki normalde 15-20 olduğunu, geri kalan miktarın öldüğü kısmını vermişlerdir. *P. cathemerium* üzerinde aseksüel devrenin tetkiki ile, bu plazmodide üreine derecesinin ve infeksiyon boyunca ölüm nispetinin elde edilebilmesi kabil olduğuna Taliaferro (24) dikkati çekti. Hartman (13) akut hucme sırasında intra ve ekstra-korpüsküler ölümün mevcut olduğunu açıkladı. İnfeksiyon seyrinde şizontların merozoit sayısında görülen değişiklikler de ayrıca gösterilmiştir (2, 3, 4, 5, 6, 14, 15). Plazmodi sayımı üzerinden bağışıklığın tekâmülünün tetkiki *P. brasilianum*, *P. floridense*, *P. relictum*, *P. cynomolgi*, *P. knowlesi*, *P. gallinaceum*, *P. lophorae* infeksiyonlarında yapılmıştır (25, 26, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34). Bunların hepsinde birlik olan vasıf infeksiyon seyri boyunca parazitlerin ölüm nispetinde sistenli artmadır.

Tecrübelerde kullanılan iki *P. inui* suşunun menşei farklıdır. (B) suşu 21 Ağustos 1952 de Britanya Tıp Araştırma Cemiyetinde (Medical Research Council) Dr. Fulton'dan elde edilmiştir. (C) suşu da 12 Aralık 1951 de Uzak Şarkta bir *macacus cynomolgus*'tan Dr. Smith tarafından izole edilmiştir.

İnfeksiyonlar sporozoit ve kan inokülasyonu suretiyle yapılmış ve sporozoit infeksiyonlarında üç anofel nevi (*A. aztecus*, *A. maculipennis*, *A. stephensi*) kullanılmıştır. Tecrübeler *rhesus* (*Macaca mulatta* = *Silenus rhesus*) üzerinde yapılmış, nüksler dahil 13 infeksiyon takip edilerek neticeleri hulâsa olarak verilmiştir.

Tetkikler yayma kan preparatlarında yapıldı. Bütün infeksiyonların seyri boyunca, biri sabahleyin 9—10 arasında, diğeri ise öyleden sonra 14—16 arasında olmak üzere, her defasında iki veya daha fazla yayma yapılmış ve giemsa ile boyanmıştır. Preparatların tetkikinde, her 10000 alyuvara isabet eden parazit adedi tayin edilmiş ve sayım sırasında her parazit aşağıdaki dört safhadan birine ithal edilmiştir (30, 32). Bu safhalar: halka, trofozoit, şizontlar ve gametositlerdir. 10000 alyuvarda mevcut plazmodi adedi infeksiyonun seyrini ifade eder. İlk üç safhadaki parazitlerin günlük sayısı ve yüzde nispetleri aseksüel devrenin sinkronluğunu ve uzunluğunu elde etmede bize yardım eder (2, 3, 7, 24, 30). Biz periyodisiteyi göstermek için halka ve trofozoitleri ele aldık.

Merozoit ortalamasının tayin etmek için, sabah alınan kanda, rasgele segmenterler (olgun şizont) de merozoit sayılmıştır. Segmenterler ihtiva ettikleri merozoit adedine göre dört guruptan birine dahil edildi. Bunlar: 1) 5 ve daha az merozoitli olgun şizontlar, 2) 6—8, 3) 9—11, 4) 12 ve daha çok merozoitli şizontlardır. Günlük merozoit ortalamasını hesap etmek için, her guruptaki olgun şizont adedi ortalama bir merozoit sayısı ile zarbedilmiştir. Her gurup için bu zarf ensali sıra ile 4, 7, 10, 13 tür. Netice toplanarak 100 e taksim edilmiş ve böylece o güne ait bir segmenterdeki merozoit ortalaması bulunmuştur.

En son olarak, tecrübelerde infeksiyonun seyri boyunca parazitlerin ölen ve sağ kalanlarının sayısı verilmiştir. Bir periyod sonunda yaşayan parazitlerin sayısı, periyodun başında ve sonunda segmentasyondan doğan parazitlerin (segmenterlerin açılması ile kana dağılan merozoitler) artma nispetine tâbidir. Ölüm nispeti ise, aynı günkü merozoit ortalamasından alyuvaryı infekte eden parazit adedini (artma nispeti) çıkartmak suretiyle elde edilir. Bu tetkik, segmentasyondan açığa çıkan parazitlerin alyuvara girmekte kaçının muvaffak olduğunu hesaplamak esasına dayanır (15, 29, 30, 32). Netice: (merozoit ortalaması) — (halka artma nispeti) = (ölen parazit adedi) dir.

Bunlar (C) suşu infeksiyonlarıdır.

Tecrübe 1. — Plazmodinin hususiyeti incelenmiştir. Genç halka şekilleri çok küçük olup 1.5 mikron, büyük halkaların kutru ise 4.2 mikrona varmaktadır. Eritrosit içinde oldukça sık olarak iki halkaya da rastlanmıştır. Kromatin sayısı tek, bazan çifttir. Üç kromatınlı olanlarına da rastlandı. Stoplazma hafif boyanır. Trofozoitlerden şerit şeklinde olanlar bulunduğu gibi aneboit formda olanlara da çok sık rastlandı. Olgun şizontlar en çok 14, en az 3 merozoit ihtiva ederler ve sık olarak *P. malariae*'da olduğu gibi nuntazam, etrafta dizilmişlerdir. İnfeksiyonun lizis zamanında değişik şekilde ve dağınık olarak ve ekseriyetle parazit alyuvarın bir tarafına çekilmiştir.

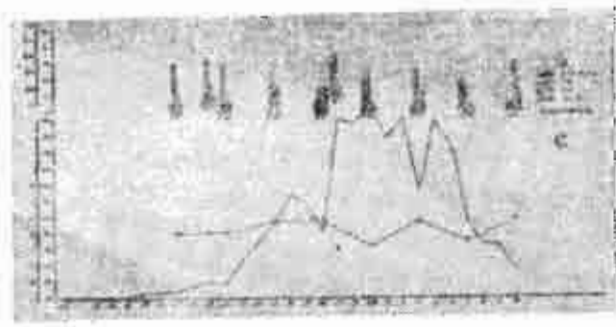
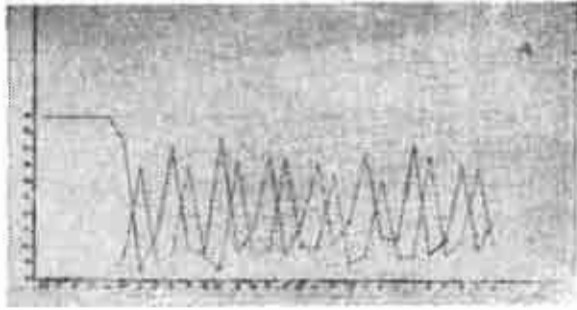
P. inui infeksiyonunda alyuvar hacimce büyür ve normal boyama ile granülasyon göstermez. Ancak uzun boyama ile, penbekirmızı renkte, kaba ve dağınık olarak ortaya çıkarlar (Ziehlmann granülasyonu).

Bu infeksiyonda parazitemide yavaş yavaş bir yükselme ve düşme olmuştur. Segmentasyon her üç günde bir vaki olmuş ve periyodisitede intizam hiç bozulmamıştır (grafik 1 A, C).

Merozoit ortalamasında, paraziteminin yüksek olduğu zamanda bir alçalma müşahede edildi. Nitekim bu tecrübeye, infeksiyon başında ve sonunda merozoit ortalaması 9.43 ve 9.7 iken, paraziteminin zirvesinde bunun 6.1 ve 6.85 e kadar düştüğü görülür (grafik 1 B, C). İnhibisyon sonradan ortadan kalkmakta; fakat üremeye karşı teessüs eden parazitisi tesir devam etmekte ve artmaktadır. İnfeksiyon başında ölüm nispeti 68.4 % gibi yüksek bulunmuştur. Bu yüksek adedin, tabii bağışıklık faktörlerinden olabileceğini kabul edebiliriz. Zira ikinci aseksüel segmentasyon günü ölüm sıfıra düşmüş, buna mukabil yaşayanlar tabii olarak 100 % olmuştur. İnfeksiyon sonuna kadar ölüm 90 % a varmıştır (grafik 1 D).

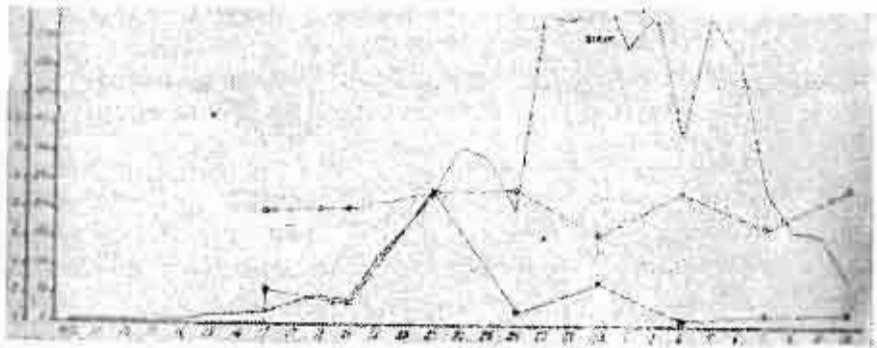
Tecrübe 2. — İnfeksiyon bir ay sürmüştür. Merozoit ortalamasına ait sonuçlar bundan öncekine benzenektedir. Zamanla bir alçalma olmuş ve bu düşme 25 % kadardır. Nihayet lizis sonunda yine yükselmiş ve 9.13 olmuştur. Parazit artma nispeti şöyledir: 5.5—6—3.2—0.6—0.77—0.15—0.5. Ölüm nispetinde ise gittikçe bir artma görülmüştür ki, bu da : 34.2—22—54.3—90.5—88.5—98.4—94.6 % dir.

Tecrübe 3. — Parazitemi zirvesine altıncı günü varmış, yedi gün sonra da kanda plazmodi tamamen kaybolmuştur. Bu infeksiyon da periyodik intizamın sonuna kadar muhafaza etmiştir. Başlangıçta merozoit ortalaması 9.55 idi. Lizis sırasında azaldı ve 6.55 e kadar indi. Ölen ve yaşayan plazmodilerin mevcudiyetine gelince; artma nispeti 2.6—2.35—0.13—0.2 olup ölüm nispetinde 73—71.4—98.02—98 % gibi bir artış vardır.



- A.— Periyodisite münhanisi. — : Halka yüzdesi, - - - : Trofozoit yüzdesi.
 B.— Değişik sayıda merozoit ihtiva eden segmenter yüzde frekansı ve merozoit ortalaması.
 C.— Enfeksiyon seyri ve merozoit ortalaması münhanisi. — : 500 mikroskop sahasında sayılan günlük plazmodi ailedi, - - - , o o, Δ Δ : merozoit ortalaması (1, 2, 3 üncü nesle ait).

Grafik : 1 D.



- : Parazitleri münhanisi.
 - - - □ - - - □ : Bir neslin merozoit ortalaması münhanisi.
 — ■ — ■ : Hayatta kalan parazit ailedi münhanisi.
 Bununla merozoit ortalaması arasında kalan sahha öledere aittir.

Par. artma nispeti	: 2,5	1,4	10	1	3	0,39	0,7	0,8
Merozoit ortalaması	: 7,9	8,08	9,43	9,4	6,4	9,04	6,83	9,7
Ölüm yüzde nispeti	: 68,4	82,7	0	89,4	54	95,7	90	92

Tecrübe 4. --- İnfeksiyonun devamı 24 gündür. İnfeksiyon başında 9.7 olan merozoit ortalaması, zirvede 5.8'e düşmüştür. Lizisin daha başlangıcında ölüm 90 % a varmış ve infeksiyonun sonuna kadar aynı seviye civarında kalmıştır. Başlangıçta ise ölüm 0 % idi.

Tecrübe 5. — Bu infeksiyonda üç parazit nesli mevcuttu. Merozoit ortalaması üç nesilde, başlangıçta 8.89, 8.89, 9.55 ve infeksiyon sonunda 9.16, 9.16, 9.13 olup arada (lizis sırasında) en alçak sayı 6.1 dir. Başlangıçta yaşayanların yüzde nispeti 100 % iken, zamanla azalmış lizis başında 5.8 %'e düşmüştür.

Tecrübe 6. — İnfeksiyon 18 gün takip edildi. Merozoit ortalaması infeksiyon başında ve sonunda 10 civarında idi. Zirvede ve lizis sırasında 8.8, 5.5 arasında değişiklik gösterdi. Ölüm nispeti başlangıçta 0 % idi. Parazitemi maksimumuna varmadan 49.5 % olmuş ve müteakiben de 33—90—95 % e kadar varmıştır.

Bu akut infeksiyonların lizis devrelerinde şizontlarda anormal kriz şekilleri görülmüştür.

Nüksler

Tecrübe 7, 8, 9 (B), diğerleri (C) suşu infeksiyonlarıdır.

Tecrübe 7. — Burada tecrübe hayvanının ayrı bir suşla infekte olması sebebiyle, plazmodinin morfolojisi de tetkik edilmiştir. Parazitin multelif safırlarında sitoplazma, kromatin, pigment ve eritrositteki değişiklikler itibariyle (C) suşuna nazaran hiç bir fark bulunmadı.

İnfeksiyon 23 gün devam etmiştir. Segmentasyon her 72 saatte bir ve muntazam vaku bulmuştur. Merozoit ortalaması, paraziteminin en yüksek olduğu günlerde diğer tecrübelerde olduğu gibi düşüktü. Ortalama bu tecrübede 4.57 ye kadar inmiştir. Ölüm nispetine gelince; 66.6—68—71—83.2 % gibi yüksek derecede olup tedricen artmıştır.

Tecrübe 8. — İnfeksiyon başında ve sonunda 8.5, 8.29 olan merozoit ortalamasına rağmen, lizis sırasında düşük bulunmuş ve asgari sayı 6.64, 6.85 tir. 20 % bir düşme, diğer bir ifade ile inhibisyon olmuş demektir. Yaşayan parazit yüzdesi gittikçe azalmıştır (100—25.8—16—4—12 %). Bu suretle, parazitisit tesir, binnetice bağışıklığın canlı lehine gittikçe arttığı rakamlarla ifade edilmiş olur.

Tecrübe 9. --- Periyodisite muntazam seyretmiştir. Merozoit ortalaması 8.95 ten, liziste 6.25 gibi bir asgariye inmiştir. Parazitlerin artma nispeti 4.6—1.4—0.4 olup ölen parazitlerin yüzdesi gittikçe artmıştır (48.7—83.3—93.6 %).

Tecrübe 10 ve 11. — Her iki infeksiyonda da ölüm nispeti gittikçe çoğalmış, birinci infeksiyonda 90 % üstüne çıkmış, tecrübe 11 de ise 99.6 %'ye varmıştır.

Tecrübe 12. — Aseksüel üremede devrlik muntazam olup iki segmentasyon arası 72 saat bulunmuştur. Merozoit ortalaması 9 üstünde idi, fakat lizis sırasında düşmüş ve 6.97 gibi bir minimuma inmiştir. Zirve ve lizis sırasında yüksek bir ölüm müşahede edildi. Ölün yüzdesi: 88.1—96—97.3 % dir.

Tecrübe 13. — Periyodisite bu infeksiyonda çok muntazam seyretmiştir. İnfeksiyon başında 8.8 olan merozoit ortalaması, lizis esnasında 5.41 e düşmüş ve sonunda yine yükselerek 9.01 i bulmuştur. Merozoit ortalaması arasındaki fark 8.8—5.41= 3.39 olup üreme üzerine 39 % bir inhibisyonu ifade eder. Parazitlerin tesirin bir ifadesi olan ölümü nispetinde, 92.3 % e varan bir artma müşahede edildi.

Dejenere şizont şekilleri bu son yedi infeksiyonda da görülmüştür.

Bu 13 infeksiyonun hemen hepsinde müştereken müşahede edilen bir nokta, parazitinin lizisi sırasında alyuvarlardaki kümelenmedir. Bu toplanma dizi şeklinde olup bu diziler Y, V, atnah ve daire gibi formlar gösteriyordu. Bunların lizis zamanında teşekkül etmesi, hadisenin immünite ile alâkah olabileceğini zannettiriyor. Ayrıca kronikleşmiş infeksiyonlarda eritrositlerde devamlı olarak “Howell—Jolly” cüseymatı görülmüştür.

MÜNKAŞA ve KARARLAR

Tecrübi olarak inisule getirilen *P. inui* infeksiyonlarında, parazit'in morfolojisinde esas itibariyle, klâsik tarifler dışında bir değişiklik görülmedi. Sadece, seyrek olarak üç kromatinli halka şekilleri bulduğumuzu burada işaret etmek isterim. Bundan başka, olgun şizontta azami merozoit sayısını Sinton'un (22) dediği gibi 16 değil, 14 bulduk.

Hiç bir infeksiyon öldürücü olmamıştır. Yapılan günlük kan yaymalarında, bilhassa parazitinin zirvesini takip eden devrede, alyuvarlarda azalma, renklerinde kısmen solukluk ve B. Malamos'un (16) *P. knowlesi* de gösterdiği kümelenme müşahede edildi. Ayrıca makrosit ve mikrositler tezahür etti ve plazmodilerin daha çok mikrositleri tuttuğuna şahit olundu. Kronik vak'alarda Howell—Jolly cüseymatı istisnasız görüldü. Bu cisimciklerin dalak atrofisinde görülmeleri, sıtmada dalağın, büyümesine rağmen hipofonksiyonunun bu işte rolü olduğu ihtimalini düşündürüyor.

P. inui'nin yaptığı kuvartan infeksiyonlarda parazitemi kurbunu yatık bulduk. Parazit sayısında tedricî bir yükselme ve zirveyi takiben de yavaş yavaş bir düşme oldu.

Tecrübelerde sinkronizme gösterildi. Bunu tayin için halka ve trofozit şekillerin yüzdelerinin kullanıldığı yukarıda bildirilmişti. Parazitlerin segmente olmaları, periyodik olarak evvelce Sinton ve Mulligan (23) tarafından bildirildiği gibi 72 saatte idi. Esas nesil yanında ikinci veya üçüncü bir neslin ortaya çıktığı infeksiyonlarda, mevcut sinkronizm bir dereceye kadar bozuldu ki; tecrübe 2, 7, 8, 11 de böyle

olmuştur. Fakat bunlarda da yine büyük nesil 72 saatlik fasıllarla, muntazam periyodik zirveler yapmıştır.

Bütün infeksiyonlar boyunca, uygun şizontlarda mevcut merozoit sayılarında bazı değişiklikler kaydedildi. Bu 13 *P. inui* infeksiyonunda, segmenterler 3—14 merozoit ihtiva ediyordu. Bütün parazitenin seyrinde, şizontların iltiva ettiği merozoit adedi yüzde frekansı değişiklik gösterdi. Infeksiyonun başında ve sonunda, 5 ve daha az merozoitli şizontların yüzdesi çok düşük veya sıfırdı. Buna mukabil 9—11, 12 ve daha çok merozoitli şizontların yüzdesi yüksekti. Lizis yaklaştıkça merozoit yüzdesi tersine değişti. Buna göre, Başlangıç ve lizisi takip eden devrede merozoit ortalaması yüksek bulunmuş, zirveye yaklaşırken alçalma başlamış ve lizis sırasında en alçak seviyeye düşmüştür. Bütün bu değişiklikler akut ve nüksetmiş vak'alarda, C ve B suşları arasında fark göstermemiştir. Lizis sırasında merozoit ortalaması, başlangıca nazaran 18.1—40.3 % gibi bir düşme göstermiştir. Infeksiyon sonunda merozoit ortalamasının başlangıçtaki seviyeye çıkması ve lizis esnasında düşme nispetinin yüksekliği itibariyle *P. inui* infeksiyonları *P. cynomolgi*'ye benzemektedir.

Merozoit ortalamasındaki düşme ile paralel olarak bütün infeksiyonlarda, lizis zamanında şizontlarda dejenere şekiller görüldü. Bu dejenere şekiller evvelce, *P. brasillianum*'da W. H. ve L. G. Taliaferro (28, 29), *P. cynomolgi*'de Afridi (1), *P. floridense*'de Thomson (33) tarafından bildirilmiştir. Buraya kadar verilen izahattan anlıyoruz ki; malaryanın seyrinde infeksiyon âmili üzerinde zamanla bazı değişiklikler oluyor. Bunu bağışıklıkla izah edebiliriz.

Bağışıklık mefhumu iki surette gösterilebilir :

- 1) Antikorların ortaya konmasıyla.
- 2) Bağışıklıkta roy oynayan faktörlerin âmil üzerine bizzat tesir ettiğini tespit etmekle.

Bu çalışmada ikinci yolu seçerek kanda teşekkül etmiş bulunan immün faktörlerin parazit üzerine olan inhibe edici ve öldürücü tesiri araştırıldı.

Alınan sonuçları tetkik edersek görürüz ki; infeksiyon boyunca zamanla ölüm nispeti yükselmiş ve nihayet sabit kalmıştır. Parazitemi zirveye varmadan bu tesir başlamış görülür. Zirvede ölüm sayısı yüksektir. Lizis esnasında bu ölümü yüzdesi genel olarak 90 % ı aşmış bulunur. Bundan sonra da parazitler kandan kayboluncaya kadar aynı seviyeyi muhafaza eder. En son olarakta, parazitler kandan tamamen kaybolur.

Buraya kadar arzettiklerimizi toplarsak, bütün infeksiyonlarda rastlanan, birbiriyle sıkı iştiraki olan bazı özelliklerin mevcudiyetine şahit olunur. Bunlar; Paraziteminin bir müddet sonra düşmeye başlaması, bu sırada şizontlardaki merozoit sayısında asgariye inme ve segmenterlerde morfolojik dejenerasyon, yine bu esnada parazitlerde ölüm nispetinin azamiye varması, buna mukabil yaşayanların asgari adette

olmasıdır. Bu değişikliklerin infekte vücut lehinde olması tabiidir. Şu halde bunlar, kazanılmış bağışıklığın bir ifadesidirler.

Merozoit ortalaması ve segmenterlerin anormal şekilleri infeksiyon sonunda normal hale döner. Eğer bu değişiklikler bağışıklıkla alakalı ise, bağışıklık devam ettiği halde, nasıl oluyorda normalleşiyorlar? Bu inhibisyonun ortadan kalkarak üreme derecesinin eski halini almasının sebebi nedir? Burada, bağışıklığın neşvü-nema üzerinde rol oynayan geçici bir tesirinden bahsedebiliriz. Zira, şizontlardaki azalan merozoit sayısı, bilindiği gibi, yeniden eski adede yükselir. Asgariye düşerken ve düştüğünde, dejenere şekiller de ortaya çıkar. Bağışıklığa ait bu geçici tesir, neşvünemada bir gerileme yaptığımıza göre, parazitin fiziolojisi üzerinde müessir oluyor demektir. Bu tesir, bazı toksik maddelere ait olabilir. Malaryada toksinler nereden doğabilir? Bunlar, antijen antikor karşılaşması neticesi husule gelebilir. Taliaferro ve Cannon (27) ve Taliaferro (26) tarafından bu geçici değişikliğin (inhibisyon) muhtemelen antijen antikor reaksiyonundan doğan toksinlerin tesiri sonucu olduğu bildirilmektedir. Hakikaten, şizontlardaki şekil değişikliği, merozoitlerde azalmanın, bağışıklıkla alakalı diğer değişikliklerle beraber olması, antijen antikor karşılaşmasından çıkan toksinlerin bu işte rolü olduğuna hak verdirir. Zira, inhibisyonun ortadan kalktığı devrede antijen rolünde olan parazitinde adet itibariyle çok azaldığı görülür.

Netice itibariyle, malaryada akut hecme sırasında başlayan ve muntazaman artan, bir bağışıklık ortaya konmuş oluyor. Bu, parazitisit ve inhibisyon tesirlerini haizdir. Azamî kudretini paraziteminin düşmesi sırasında kazanır ve parazitisit kıymetini latant safhaya kadar muhafaza eder. Aldığımız sonuçlar diğer plazmodi neveleriyle elde edilenlere uymaktadır. *P. inui* infeksiyonlarında varılan sonuçlar daha çok *P. cynomolgi* infeksiyonlarına benzemektedir.

STUDIES IN THE LIFE CYCLE OF TWO STRAINS OF PLASMODIUM INUI AND THE DEVELOPMENT OF IMMUNITY

Niyazi SEZEN M. D.

Chief Resident at the Infectious Diseases Service
Medical Faculty of Ankara

In this work the blood phase of two strains of *P. inui* isolated in the Far East was studied. As far as we are aware, no study has been reported on the immunity of *P. inui* infection as has been made throughout the course of infection with *P. cathe-*

The Work described in this paper has been done by Professor P.C.C. Garnham's permission at London School of Hygiene and Tropical Medicine, the University of London. We are much indebted to Prof. Garnham and Dr. R.S. Bray for scientific assistance.

merium, *P. brasilianum*, *P. cynomolgi* and the others. The present investigation was also undertaken to ascertain the development of immunity in these infections with *P. inui*. For this purpose, the effects of immune factors on plasmodium has been studied by determining the changes of asexual reproduction during the infections of *P. inui*.

The experimental results are as follows :

The rhesus monkey (*Macaca Mulatta* = *Silenus Rhesus*) were used as host, and infected by blood and sporozoite inducing. It was studied in 13 infections of two strains of *P. inui*. Six of these infections were acute, and the others were relapse. Throughout the course of these quartan infections it has been studied morphologic characteristics of the parasite, course of the parasitemia, length of the asexual cycle, changes of the merozoite mean per segmenter, and ratio of parasite death in relation to parasitocidal and reproduction-inhibiting effects of acquired immunity.

We have seen ring forms with three coronatins. From our studies of two strains, segmenters may have as many as 14 merozoites or, in rare instances, as few as 3 merozoites. Other characteristics of the parasites, as described by J. A. Sinton (1934), have been confirmed. *Howell-Jolly bodies* have been observed in R. B. C. in chronic and latent infections and usually splenectomized rhesus monkeys.

Infections were essentially similar with respect to nonlethal character. The parasitemia, as determined by parasite counts, showed gradual increase and decrease throughout of the infections.

Parasite number counts of the blood were obtained as a ratio of parasites per 10000 red cells from the blood films, and the asexual forms were classified into the following stages of parasites: rings, trophozoites, schizonts (nucleated schizonts and segmenters), gametocytes. The length of the asexual cycle were obtained by the percentage of rings and trophozoite forms. Thus, the asexual cycle of *P. inui* is 72 hours. The synchronism of some infections has changed into the asynchronism by the time.

The merozoite mean per segmenter was high at the beginning of the infections; decreased during consecutive segmentations of the increment until the peak or the immediately ensuing parasite decline. It usually decreased 18.1 to 40.3 %. During this period *abnormal segmenters* with respect to morphology and staining often appeared (M. K. Afridi, 1938; W. H. and L. C. Taliaferro, 1947). Thereafter slowly increased to values usually at the beginning of the infections.

The death of parasites, as determined from counts of rings in relation with merozoite means, was low at the beginning of infections, then increased during the increment, reached a highest point at the end of the decrement, thereafter remained high with death rate of more than 90 percent. While the death rate increased, on the

contrary survivals decreased and reached a low value at the parasite decline and thereafter. This is an expressing of that in the infections of *P. inui* parasitidal and reproduction-inhibiting effects rise gradually until a highest value at the end of parasite decline. Thus, the development of immunity was discussed in this paper, and found nearly similar to *P. cynomolgi* in the changes of the merozoite mean per segmenter and survival rate.

REFERANS

1. Afridi, M.K.: Jour. Mal. Inst. India, 1, 355—380, 1938.
2. Boyd, G.H.: Amer. Jour. Hyg., 9, 181—187, 1920.
3. Boyd, G.H.: Jour. Exp. Zool., 54, 11—126, 1920.
4. Boyd, G.H.: Amer. Jour. Hyg., 29 C, 119—129, 1939.
5. Boyd, G.H. and Allen, L.H.: Amer. Jour. Hyg., 20, 73—83, 1934.
6. Hoyd, G.H. and Gilterson, S.W.: Amer. Jour. Hyg., 36, 1—5, 1942.
7. Boyd, M.F.: Malarology, Vol. 11, 944, 1940.
8. Boyd, M.F. and Kitchen, S.F.: Amer. Jour. Trop. Med., 23, 209—225, 1943.
9. Cannon, P.H. and Tallaferro, W.H.: Jour. Prev. Med., 5, 37—64, 1939.
10. Garnham, P.C.C.: Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 45, 1, 45, 1951.
11. Hackett, L.W.: Malaria in Europe. Oxford Univ. Press, London, 126, 1937.
12. Hülberstaedter, L., Peowazek, S. von: Arb. a.d. Knts. Gesundb., 26, 37, 1907.
13. Hartman, E.: Amer. Jour. Hyg., 7, 407—432, 1927.
14. Hezner, R.: Amer. Jour. Hyg., 32 C, 24—25, 1940.
15. Hezner, R. and Eskehlge, L.: Amer. Jour. Hyg., 28, 299—316, 1938.
16. Muhmms, B.: Arch. f. Schiffs- u. Trop. Hyg., 41, I, 162—166, 1937.
17. Mollizaa, H.W., Sommerville, T., Swaminath, C.S.: Jour. Mal. Inst. India 3, 581—591, 1940.
18. Mulligan, H.W., Sommerville, T., Swaminath, C.S.: Jour. Mal. Inst. India, 3, 563—579, 1940.
19. Mollizaa, H.W., Sommerville, T., Swaminath, C.S.: Jour. Mal. Inst. India, 3, 591, 1940.
20. Onni, E.: Infektsyon Hastalikkari, 764—773, 1953.
21. Rudolf, G. and Ramsay, J.C.: Jour. Trop. Med. Hyg., 30, 1—8, 1927.
22. Sinton, J.A.: Rec. Malaria Surv. India, 4, 4, 379—410, 1934.
23. Sinton, J.A. and Mulligan, H.W.: Rec. Malaria Surv. India, 1932 Dec., Vol. 3, No. 2, 357—380; 1933 June, No. 3, 381—444.
24. Tallaferro, L.G.: Amer. Jour. Hyg., 5, 742—780, 1925.
25. Tallaferro, W.H.: Amer. Jour. Hyg., 16, 429—449, 1932.
26. Tallaferro, W.H.: Bacteriological reviews, Vol. 12, No. 1, 1—17, 1948.
27. Tallaferro, W.H., Cannon, P.H.: Jour. Inf. Dis., 50, 72—125, 1936.
28. Tallaferro, W.H., Tallaferro, L.G.: Amer. Jour. Hyg., 20, 50—59, 1934.
29. Tallaferro, W.H., Tallaferro, L.G.: Jour. Inf. Dis., 75, 1—32, 1944.
30. Tallaferro, W.H., Tallaferro, L.G.: Jour. Inf. Dis., 80, 1, 78—104, 1947.
31. Tallaferro, W.H., Tallaferro, L.G.: Jour. Inf. Dis., 82, 1, 1948.
32. Tallaferro, W.H., Tallaferro, L.G.: Jour. Inf. Dis., 85, 107—125, 1949.
33. Thomson: Jour. Inf. Dis., 75, 138, 1944.
34. Wolfson, F.: Amer. Jour. Hyg., 25, 177—186, 1937.

SALMONELLA TYPHI'YE KARŞI VI ANTİJEN'NE MALİK BİR COLI SUŞU İLE İMMÜNİZASYONDAN ALINAN SONUÇLAR

Sadık GÖREN Necmettin AKYAY
Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü

1934 de Felix ve Pitt tarafından tifo basiline Vi antijeninin meydana çıkarılması, tifo immünizasyonunda bir çok yeni araştırmalara yol açmıştır (1).

Hakikaten, Vi antijeni tifo muafiyeti meselesinin son yıllar zarfında büyük çapta gzwzden geçirilmesine ve bu konudaki çalışmaların artmasına ümil olmuştur. Hattâ immünizasyonda Vi'nin birinci derecede rol oynadığı ileri sürülerek, saf Vi antijenleriyle muafiyet verme fikri bile ortaya atılmıştır.

Hemen bütün sal. gurubu bakteriler Vi antijenine malik oldukları gibi esch. coli-lerin de bazılarının bu antijeni ihtiva ettikleri tespit edilmiştir. L a n d y ve W e b s t e r. bir esch. coli suşundan (5396/36) elde ettikleri saf Vi antijeni ile bir seri tecrübeler yapmışlardır (2). Bu yazarlar 0.0021 gama Vi antijeni ile fareleri immünize etmişler ve bu hayvanların % 50 sinin Panama 58 tifo suşuna karşı (% 5 nüsinli) dayandıklarını görmüşlerdir. Aynı zamanda insanlara deri altına 40 gama zerk yaptıklarında, bu şahısların serumlarında 1/60 hemaglutinasyon titresini tespit etmişlerdir. Bu titre tifo nekahatindekilerin serumlarındakine muadildir. Tecrübeler, gerek tifo, gerekse esch. coli Vi antijenlerine karşı organizmada teşekkül eden antikorların birbirinden farklı olmadığını göstermiştir.

L a n d y ve arkadaşları, hararet-fenol veya asetonla muamele ederek hazırlanmış tifo aşlarının, saf coli Vi ve tifo O antijenleriyle mukayese etmişlerdir. Neticelerin saf Vi antijeninin lehine tecelli ettiğini kaydetmişlerdir (3).

Bundan başka esch. coli ile sal. tifi arasında somatik antijen iştirâki hasebiyle seriri tifo tablosu gwsteren hastanın benokültüründen coli üremiş vak'a da neşredilmiştir. V a n O y e'nin müşahedesi buna tipik bir misaldir (4). Bu yazar tifo tablosu gwsteren bir hastadan hemokültürle bir esch. coli izole etmiş ve antijen analizinde IX somatik antijeni ile sal. tifi'de bir iştirâk bulmuş ve tifo tablosunun teessüsünü bu antijen benzerliği ile izah etmek istemiştir. Gene bu cümleden olmak üzere O. F e l s e n f e l d, kolera vibriyonlarıyla sal. bakterileri arasında bir iştirâk bulunduğunu yazmıştır (5). I, XII ve d antijenlerinin vib. comma' ile sal. tifi'de müşterek bulunması sebebiyle bu antijenlerin tip serumlarıyla vib. comma'nın aglutinasyon verdiğini yazmıştır.

İhtimal gzöden kaçmış veya kaçan buna benzer daha başka olaylar da vardır.

Önemi immünolojik olduğu kadar, etiyojik de büyük olan bu yeni buluşlar tifo problemini daha karışık bir halc sokuyor gibi grümekte ise de, bunların gelecekte bu kompleksi açıklamağa faydası dokunacaktır.

Coli'nin Vi antijeni ile alınan sonuçlar bizi de çok ilglendirmiştir. Ve bize, Vi ihtiva eden ve etmeyen coli ve Vi'li sal. tifi suşları ile bazı araştırmalar yapmağı ilham etmiştir. Tecrübelerimizi ve aldığımız sonuçları aşağıda bildiriyoruz.

Materiyel ve Teknik

Suşlar : Coli V (5396/36) L a n d y ve arkadaşlarının tifoya karşı immünizasyon tecrübelerinde kullandıkları bu suş, arkadaşımız Nusret Fişek tarafından L a n d y'den temin edilmiştir. Ve bize verilmiştir.

Vi 1 suşu, Kopenhag Devlet Serum Enstitüsünden temin edilmiştir. Bhatnagar'ın suşu diye anılır. Vi aglütininlerinin demonstrasyonunda hassas bir miyar olarak tavsif edilmiştir. O ve H aglütininlerinden asla mütcessir olmaz (6).

Coli k 12 suşu, Vi' den mahrumdur, tecrübeye şahit gibi ikame edilmiştir.

Aglütinan serumlar : Anti O serum, O 901 ile, anti Vi serumlardan biri Ballerup suşu ile enstitümüzde hazırlanmıştır. Diğeri Kopenhag menşelidir. Ty6s ile hazırlanmıştır.

Aglütinasyonda kullanılan antijenler : 25° ve 37° deercelerde, agarda üretilmiş kültürlerin taze ve canlı süspansiyonlarıdır. Santimetremikâbındaki jerm miktarı 1 milyardır.

Vi ekisrakları : Kültürler 25° derecede üretilmiş ve S p a u n metodu takip edilerek hazırlanmıştır (7).

Aglütinasyon testi : Serumlar 1/2—1/128 sulandırılmıştır. Tüpler 37° derecede 2 saat tutulmuş, O için oda derecesinde ertesi sabaha kadar bırakıldıktan sonra okunmuştur. Vi için ertesi sabaha kadar + 5° derecede bırakıldıktan ve 10 dakika santrifüjden (2000 devir) sonra okunmuştur.

Hemagglütinasyon testi : Üç defa yıkanmış koyun eritrositleri paketinin Vi ekisraklı ile % 2 nisbetinde 37° derecede 2 saat sansibilizasyonundan sonra, gene santrifüjle 3 defa yıkayıp serum fisiyolojikle % 1 süspansiyonu hazırlanmıştır. Serumlar 56° derecede yarım saat inaktive edilmiş ve 1/5—1/320 dilüsyonlarıyla çalışılmıştır. Kahn tüplerine evvelâ 0.2 c.c. serum ve üzerine 0.1 c.c. sanzite eritrosit süspansiyonundan konmuştur. Neticeleri 2 saat 37° derecede ve ertesi sabaha kadar oda derecesine bırakıldıktan sonra okunmuştur.

Tecrübe hayvanları : Kullandığımız tavşanlar ada tavşanı ve fareler İsviçre ırkıdır. Tecrübeden evvel tavşan serumlarında Vi antikoru kontrolü yapılmıştır.

Diğcr matcriyel ve metodlar hakkında kendi bahislerinde bilgi verilmesi uygun bulunmuştur.

Tecrübeye aldığımız bu suşun her şeyden evvel kültürel vasıflarını kısaca inceledik. Buyyonda mütecanis bulantı ve yüzde grizatr ince pelikül, ağarda beyaz, kesif ve yaygın koloni, indol müspet, jelatine dokunmadı, glikoz, levüloz, laktoz, maltoz, manit, gliserin, arabinoz ve kisiloz'a hücum var, sakkaroz ve dekistirine dokunmamış. Rujnötür'de redüksiyon yapmış ve kurşuntu vasatta muahhar siyahlatma gördük.

Serolojik vasfı için 25° ve 37° derecelerde üretilmiş agar kültürü süspansiyonları ile alınan aglütinasyon sonuçları aşağıdaki 1 numaralı tabloda gösterilmiştir.

Tablo : 1 (Table : 1)

Serumların nev'i (kind of sera)	Aglütinasyon titleri (Agglutination titre with)				0 901
	C o l i V		C o l i k 12		
	25°'lik kültür (Cultured at 25°)	37°'lik kültür (Cultured at 37°)	25°'lik kültür (Cultured at 25°)	37°'lik kültür (Cultured at 37°)	
Anti O (O 901)	0	0	0	0	1280
Anti Vi (Ballarup)	80	80	0	0	0
Anti Vi (Työis)	20	80	0	0	0

Cene bu maksat için evvelce tifo tecrübelerinde kullanılmış ve saklanmış müspet serumlarla hemaglütinasyon testleri yapılmıştır. Bu tecrübelerde Coli V ekstraktı ile beraber şahit olarak Coli k 12 ve Vi 1 ekstraktları da çalıştırılmıştır. Serumların nereden tedarik edildiği ve testlerin sonuçları aşağıdaki 2 numaralı tabloda gösterilmiştir.

Tablo : 2 (Table : 2)

Serumun nev'i (kind of sera)	Hemaglütinasyon titri (hemagglutination titre with extract)		
	Coli V	Coli k 12	Vi 1
Enstitüle tifo aşısı ilzarında kullandığımız üç suş ile yapılmış ve hareketle öldürülmüş süspansiyonla immünize edilmiş tavşanların serum harmanı ile. (The pooled sera of the rabbits immunized with typhoid vaccine of this Institute.)	20	0	20
Tifu aşısı tathikimden sonra alınan serumlar arasından seçilmiş iki şahsın serum harmanı ile. (The pooled sera of two man immunized with typhoid vaccine.)	40	0	320
Anti Vi (Ballarup)	160	0	> 320

Tavşanların immünizasyonu

Coli V ve Coli k 12 suşlarının evvelâ formolle (% 2) muamele edilmiş ölü, sonra canlı ve taze kültür süspansiyonları ile tavşanlar immünize edilmiştir. Şöyle ki: agar vasatında ve 25° derecedeki 18 saatlik kültür üzerine, beher tüpe % 2 formalinli serum fisiyolojikden 4 c.c. koyarak yapılan süspansiyon + 5° derecede 3 saat tutulduktan sonra, bundan serum fisiyolojikle c.c. sinde 1 milyar jermlik nihai süspansiyon hazırlanmıştır. Tavşanlara birer hafta aralıkla 1 ve 4 c.c. ve bundan bir hafta sonra aynı şekilde, fakat formol katılmaksızın hazırlanmış canlı ve taze süspansiyondan, gene aynı aralıkla 1 ve 4 c.c. zerkedilmiştir. Zerkler damara yapılmıştır. Her antijen için 3 tavşan kullanılmıştır. Son zerkten 1 ay sonra senye yapılmıştır. Bunların serumları ile yaptığımız aglütinasyon testlerinden aldığımız sonuçlar aşağıdaki 3 numaralı tabloda gösterilmiştir.

Tablo : 3 (Table : 3)

Zerkedilen antijen nev'i (kind of antigen injected)	Tavşan serumlarındaki aglütinin titri (agglutinin titre of rabbit's serum)		
	Coli V	Coli k 12	Vi 1
Evvelâ ölü, sonra canlı Coli V süspansiyonunu zerkedilmiş tavşanlar:	177		
(Rabbits injected with killed (first) and alive (later) Coli V suspension)	911		
	914		
Evvelâ ölü, sonra canlı Coli k 12 süspansiyonunu zerkedilmiş tavşanlar:	125		
(Rabbits injected with killed (first) and alive (later) Coli k-12 suspension)	801 öldü		
	961		

Farelerin immünizasyonu

Bunda iki türlü antijen kullanılmıştır. 1) Vi ekstraktı, 2) alkolle öldürülüp gene alkolle saklanma şeklinde hazırlanmış bakteri süspansiyonudur. Bunun için Coli V ve Coli k 12 suşları 25° derecelik etüvde, Vi 1 ise 37° derecelikte agarda 20 saat üretilmiş, kültürlerin her biri ayrı, ayrı bagetlerle kazanarak 75 derecelik alkolde toplanmıştır. Oda derecesinde 30 saat bekletildikten sonra çalkama makinasında 15 dakika çalkanmıştır. Bu ana süspansiyondan hareket ederek % 25 alkollü serum fisiyolojikle c.c. sinde 1 milyar jermlik süspansiyon yapılmıştır. Vi ekstraktı hakkında yukarıda bilgi verilmiştir.

Vi ekstraktı veya alkolle öldürülüp, gene alkolle saklanma şeklinde hazırlanmış bakteri süspansiyonu ile immünizasyon : Her antijen için 6 fare kullanılmıştır. Bunlara birer hafta aralıkla 0.1, 0.2 ve 0.3 c.c. derialtına zerkedilmiştir. Son zerkten 9 gün sonra bu farelerde aşağıdaki tecrübeler yapılmıştır.

1) Her guruptan ikisini harman edilmiş serumları ile yaptığımız, aglütinasyon testlerinin sonuçları aşağıdaki 4 numaralı tablodadır.

Tablo : 4 (Table : 4)

Zerke edilen antijen nevi (kind of antigen injected)	İki farcin serum biriciminde aglutinin tiri (Agglutination titer in the pooled sera of two mice)		
	Coli V	Coli k 12	Vi t
Coli V ekstraktı (Coli V extract)	400	0	10
Coli V alkollü süspansiyonu (Coli V alcoholic suspension)	0	0	0
Coli k-12 ekstraktı (Coli k-12 extract)	0	0	0
Coli k-12 alkollü süspansiyonu (Coli k-12 alcoholic suspension)	0	0	0
Vi I ekstraktı (Vi I extract)	0	0	0
Vi t alkollü süspansiyonu (Vi I alcoholic suspension)	0	0	0

2) Her guruptan ikisinin (bunlar yukarıda kam alınmışlardır) sıkı aseptik şartlar altında dalakları çıkarılmış, ve bunlar 0.5 c.c. serum fisiyolojik ilâvesinden sonra ezilerek maserasyon yapılmıştır. Üzerlerine 20 saatlik agar kültüründen hareketle c.c. sinde 50 milyon jernilik Ty 2 süspansiyonundan 0.5 c.c. ilâve olunmuştur. Çalkanmış ve 37° derecelik etüvde 2 ve 4 saat sonlarında frotiler yapılarak, bunlar Gimza ve gram-füksin'le boyanmıştır. Bu tecrübeye şahit olarak sağlam fare dalakları da tefrik edilmiştir.

Alınan sonuç : Mikroskop muayenelerinde inmiünize farelerin ne 2 ve ne de 4 saat sonundaki frotilerinde şahidinkinden farklı bir şey görülmemiştir. Yani mikroskop sahalarındaki basil miktarı aynı olduğu gibi, fagosite şekillere hiç rastlanmamıştır.

3) Her guruptan geri kalmış 4 fareye 4 şahit tefrik edilecek, bunların peritonuna 20 saatlik agar kültüründen serum fisiyolojikle hazırlanmış ve c.c. sinde 50 milyon jernin iltiva eden canlı ve taze Ty 2 süspansiyonundan 0.5 c.c. zerke edilmiştir. Zerkten 3 ve 6 saat sonlarında bu hayvanların periton sükleriyle frotiler yapılarak Gimza ve gram-füksin'le boyanmıştır. Mikroskop muayenelerinden alınmış sonuçlar aşağıdaki 5 numaralı tabloda kaydedilmiştir.

Table : 5 (Table : 5)

		M i k r o s k o p (Microscopical findings)	
Proteinin ait olduğu fare (Sneezers from the mouse injected of)		3 saat sonunda (At the end of 3 hours)	6 saat sonunda (At the end of 6 hour)
Coli V ekstraktı zerkedilmiş (Coli V extract)		Basile rastlanmadı, fagositöz yok (No bacilli, no phagocytosis)	Basile rastlanmadı, fagositöz yok, hiperlokositoz. (No bacilli, no phagocytosis, hyperleucocytosis)
Coli V alkollü süspansiyonu zerkedilmiş. (Coli V alcoholid suspension)		Basile rastlanmadı, fagositöz yok (No bacilli, no phagocytosis)	Basile rastlanmadı, fagositöz yok, hiperlokositoz. (No bacilli, no phagocytosis, hyperleucocytosis)
Coli k-12 ekstraktı zerkedilmiş (Coli k-12 extract)		8-10 sahada 1 basil, fagositöz yok (1 bacillus in every 8-10 fields no phagocytosis)	Her sahada 1-2 basil, fagositöz yok. (1-2 bacilli in each field no phagocytosis)
Coli k-12 alkollü süspansiyonu zerkedilmiş. (Coli k-12 alcoholic suspension)		Her sahada 4-5 basil, fagositöz yok (4-5 bacilli in each field no phagocytosis)	Her sahada inenibil basil, fagositöz yok. (Innumerable bacilli, no phagocytosis)
Vi 1 ekstraktı zerkedilmiş. (Vi 1 extract)		Basile rastlanmadı, fagositöz yok, hiperlokositoz. (No bacilli, no phagocytosis, hyperleucocytosis)	8-10 sahada 1 basil, fagositöz yok, hiperlokositoz. (1 bacillus in every 8-10 fields no phagocytosis, hyperleucocytosis)
Vi 1 alkollü süspansiyonu zerkedilmiş (Vi 1 alcoholic suspension)		Basile rastlanmadı, fagositöz yok (No bacilli, no phagocytosis)	8-10 sahada 1 basil, fagositöz yok, hiperlokositoz. (1 bacillus in every 8-10 fields no phagocytosis, hyperleucocytosis)
Çalııt (Control)		Her sahada sayılamıyacak kadar basil (Innumerable bacilli in each field)	Her sahada sayılamıyacak kadar basil. (Innumerable bacilli in each field)

Alkole öldürülüp, gene alkole saklanma şeklinde hazırlanmış bakteri süspansiyonu ile başka bir şekilde immünizasyon : Coli V, Coli k-12 ve Vi 1 suşlarıyla yukarıda bildirilen şekilde hazırlanmış bu süspansiyonlarının serum fiziyojikle 1/5, 1/50 ve 1/500 dilüsyonları yapılmış ve bunlardan farelerin peritonuna 0.5 c.c. zerkedilmiştir. Antijen guruplarının her diüsyonu için 20 fare kullanılmıştır. Bu tek zerkten 14 gün sonra, tecrübeye 10 şahit fare terfik olunarak, hepsi 20 saatlik agar kültüründen hareketle c.c. sinde 200 milyon jerm ihtiva eden Ty 2 süspansiyonundan gene periton içine 0.5 c.c. (yani 100 milyon jerm) verilmiştir. Aldığımız sonuçlar aşağıdaki 6 numaralı tabloda gösterilmiştir.

Tablo : 6 (Table : 6)

Zerkedilen antijen nevi (Kind of antigen injected)	Zerkedilen antijen dilüsyonları (Antigen dilutions injected)			Toplam Total
	1/5	1/10	1/500	
	Sağ fare sayısı/denen fare sayısı (No. of mice survived/No. of mice tested)			
Coli V alkollü süspansiyonu (Coli V alcoholic suspension)	12/14	11/14	18/19	41/47
Coli k-12 alkollü süspansiyonu (Coli k-12 alcoholic suspension)	12/15	10/13	13/20	35/48
Vi 1 alkollü süspansiyonu (Vi 1 alcoholic suspension)	14/17	10/18	11/19	37/54
Şahit (Control)				4/10

Tifo immün serumlarıyla Coli V ve Ty 2 muvacesinde bakterisid test

Bu tecrübe in-vitro ve in-vivo olmak üzere iki ayrı safhada yapılmıştır. Kullanığımız serumlar :

1) Enstitüde tifo aşısı ilzarında kullanılan sal. tifi suşu ile hazırlanmış, c.c. sinde 1 milyar jermlik ve hareketle öldürülmüş süspansiyondan, birer hafta aralıkla 1,2 ve 4 c.c. damara çekir yapılmış tavşanlardan son zerkden 10 gün sonraki seneye aittir.

2) Coli V ve Coli k 12 nin evvelâ formollü, sonra canlı ve taze süspansiyonları, yukarıda bildirilmiş olan şekilde tavşanlara zerkedilmiştir. Son zerkden bir ay sonraki seneye aittir.

Takip ettiğimiz metod — Bu serumlar 56 derecede yarım saat inaktive edilmiş sonra serum fiziyojikle 1/5 sulandırılmıştır. Bunlardan ağız kapaklı santrifij tüplerine 2 c.c. konmuş, üzerine 0.2 c.c. kobay serumu (kompleman olarak) ve daha üzerine c.c. sinde 1 milyar jerm ihtiva eden 20 saatlik agar kültürü süspansiyonundan 1 c.c. katılmıştır. Tüpler 37° derecede 2 saat tutulmuş, sonra 10 dakika santri-

füj (3000 devir) edilmiştir. Sürnajan atılmış, depo üzerine 5 c.c. serum fisiyolojik koyarak aynı şekilde tekrar santrifüj yapılmıştır. Bundan sonra sürnajan gene atılmış ve depo üzerine 5 c.c. serum fisiyolojik konmuştur. İyice süspansiyon haline gelmesi için çalkanmıştır.

In-vitro tecrübe : Hareket noktasındaki basil muhtevası göz önünde bulundurularak, bundan c.c. de 2 milyon, 20 bin, 200 ve 20 jermlik süspansiyonlar yapılmıştır. Bir gün evvelinden kutru 13 santiklik petri plaklarına dökülüp oda derecesinde donmağa ve kurumağa terkedilmiş plaklar üzerine c.c. sinde 200 ve 20 jermlik süspansiyonlardan 0.5 c.c. konmuş ve plaklar sağa, sola eğilmek suretiyle yayılma sağlanmıştır. Ve ertesi sabaha kadar 37° dereceye konmuştur.

Bu tecrübeye şahit olarak 1) komplemansız serum, 2) sade kompleman ve 3) sadece mikrop süspansiyonu terfik edilmiş ve bunlar diğer bütün muamelelere aynen tabi tutulmuştur.

Alınan sonuç : Bütün plaklarda şahitlerdeki gibi üreme olmuştur.

In-vivo tecrübe : Aynen yukarıdaki metodla, fakat yalnız Ty 2 sıvısı ile çalışılmıştır. İkinci santrifüjü müteakip depo üzerine 5 c.c. serum fisiyolojik koyup iyice süspansiyon hale getirdikten sonra bundan 0.5 c.c. fare peritonuna zerkedilmiştir.

Bu tecrübeye şahit olarak aynen *In-vitro*'daki gibi şahitler terfik edilmiştir. Her serum ve şahidi için 5 şer fare kullanılmıştır. Aldığımız sonuçlar aşağıdaki 7 numaralı tabloda gösterilmiştir.

Tablo : 7 (Table : 7)

In-vivo bakterisid testde Ty 2 nuvacetesinde fareye zerkedülen serumun nev'i (Sera injected into mice with strain of Ty 2)	Sağ fare sayısı/denenen fare sayısı (No. of mice survived/ No. of mice tested)
Enstitüde tifo aşısı ihzarında kullanılan üç suş ile yapılmış ve kurutularak öldürülmüş süspansiyonla immunize edilmiş tavşanlar- ın serumu harmanı. (The pooled sera of the rabbits immunized with the suspension of three strains of <i>S. typhosa</i> raised for vaccine production in this Institute).	4/5
Bu serumun komplemansız şahidi (As above, but without complement)	5/5
Evvelâ formalinli, sonra canlı ve taze Coli V süsp. ile immunize tavşan serumları harmanı. (The pooled sera of rabbits, first inoculated with formalinized suspension and later with alive suspension of Coli V)	4/5
Bu serumun komplemansız şahidi. (As above, but without complement)	4/5
Evvelâ formalinli, sonra canlı ve taze Coli k 12 süsp. ile immünize tavşan serumları harmanı. (The pooled sera of rabbits, first inoculated with formalinized suspension and later with alive suspension of Coli k-12).	2/5
Bu serumun komplemansız şahidi. (As above, but without complement).	1/5
Yalnız başına kompleman. (Complement alone)	4/5
Yalnız başına Ty 2 süspansiyonu. (Ty 2 suspension alone.)	3/5

Umumi münakaşa ve sonuçlar: Spesifik anti Vi ve anti O serumlar veya sal. tifi suşlarıyla immünize kılınmış insan ve hayvanlardan mütedarik serumlar E. coli V suşunu aglutine ve bu serumlar E. coli V suşunun ekstraktı ile sanzite edilmiş koyun eritrositlerini hemaglutine etmiştir. Böylelikle tecrübelerimizde kullandığımız bu suşun, sal. tifi ile müşterek bir Vi antijenine malik bulunduğu açıklanmıştır. Tecrübeğe şahit gibi terf edilmiş E. coli k 12 suşu ile bu testlerde menfi sonuç alınmıştır. Aralarında hiçbir somatik antijen iştiraki de yoktur.

Bu suşların evvelâ formalinle öldürülmüş, sonra taze ve canlı kültür süspansiyonları zerkedilerek immünize kılınmış tavşanların serumlarıyla yaptığımız aglutinasyon testlerinde, E. coli V almışların serumları gerek kendi suşu, gerekse Vi 1 suşu için aglutinan bulunmuştur. E. coli k 12 bu serumlar karşısında yabancı kalmıştır. E. coli k 12 ile immünize tavşan serumları ise ancak kendi suşu ile aglutinasyon yapmıştır. Keza bu da E. coli V suşundaki Vi antijeninin sal. tifi ile müşterekliğini açıklar.

Benzer müşahedeler L. Le Minor, S. Le Minor ve J. Grabar tarafından insan se-

rumlarında (aşılınmış, cersum portürü olanlar) Vi aglütinlerinin araştırılmasında E. coli V ((2624/36) sürnaJamı kullanarak sanzite edilmiş koyun eritrositleriyle yaptıkları hemaglütinasyon testlerinde de alınmıştır (8). Bu yazarlar insan serumlarında bu çeşit antikor tabarrisi için Ballerup suşuna E. coli V yi terciht ettiklerini kaydetmişlerdir.

E. coli V ve Vi 1 suşlarıyla Spaun tekniği dahilinde hazırladığımız Vi ekstraktlarıyla, yahut bu suşların alkolle öldürülüp gene alkolle saklanma şeklinde yapılmış bakteri süspansiyonlarıyla E. coli K 12 şahidi nuvacehesiade immünize kılınmış:

1) Farelerin serumlarıyla yapılmış aglütinasyon testleri de yukarıdaki bulguları teyide yakın sonuç vermiştir. Ancak, bildirilmiş olan immünizasyon tekniği dahilinde farelerde Vi aglütinlerinin teşekkülü tavşanlardaki kadar demonstratif olmamıştır. Tavşanlarda derialtı yol, damar içine zerklere nazaarı Vi aglütinlerinin teşekkülüne çok az müsait olduğu bilinen hakikatlerdendir. Şunu da hatırlamak lâzımdır ki, Mm. J. Grabar, Mme. S. Le Minor gerek derialtı, gerekse damariçi yollarla vaksine edilmiş tavşan serumlarının yumurta ambriyonu üzerindeki koruyucu kudretini hassas bir surette aynı olduğunu yazmışlardı (9).

2) Farelerin sıkı aseptik şartlar altında çıkarılarak hazırlanmış dalak maserasyonlarına 25 milyon taze ve canlı Ty 2 ilâvesinden sonra 37° derecede 2 ve 4 saat nihayetlerinde yaptığımız frotilerini mikroskopilerinde ne fagositoz ve ne de şahitlerine nazaran sahaya düşen basil miktarı üzerinde bir fark tespit edememiştir.

3) Farelerin peritonuna 25 milyon canlı ve taze Ty 2 zerkinden 3 ve 6 saat sonlarında alınan periton sükleriyle yaptığımız mikroskopilerde ise, şahitlerinkine nazaran dikkati çeker sonuçlar kaydedilmiştir Şöyle ki:

Hiçbir muamele görmemiş sağlam şahitlerinkinde 3 ve 6 saat sonlarında her sahada sayılamıyacak kadar basil görülmesine mukabil, E. coli V ve Vi 1 antijenleriyle muamele edilmiş farelerinkinde ya hiç basile rastlanmamış, yahutta ancak 8—10 sahada bir basil görülebilmştir. Genel olarak hiç fagositoz müşahede edilmemiştir. Fakat ileri bir hiperlökositoz dikkati çekmiştir. Basil aglütinaları da görülmemiştir. E. coli k 12 gurubundakilerin ise daha üçüncü saatte evvelkilere kıyasla fazlalığı göze çarpan basil miktarı altıncı saatte daha barizleşmiştir. Bunlarda da fagositoz görülmemiştir. Hiperlökositoz hali de yoktu.

Çeşitli antijenlerle muamele görmüş farelerle, sağlam şahitlerinin Ty 2 ye gösterdikleri bu reaksiyonda da E. coli V suşu ile Vi 1 arasında Vi antijen müşterekliği keza müşahede edilmiştir. Bilindiği üzere Ty 2, Vi + O lu bir suştur. Bununla denenmiş farelerin periton sükünde basile rastlanmayışı o fareler eVi ye malik antijen zerkiyle izah olunabilir. Basillerin kayboluşundaki mihanikiyet hümodal lize atfedilir. Hümodaki anti V kudret basilin Vi zırhını eritmiş, meydana çıkan O yapıyı da, zerkedilen cersum miktarı, bu yönden fare için öldürücü bulunmadığından tabii hümodal antikorlarla, fagositoz müşahede edilmeksizin, basiller gene liz suretiyle çar-

bucak kaybolmuşlardır. Ancak Vi zırhının tahribi ile O yapısı meydana çıkarken önemli bir polinükleoz'u davet etmiştir. Tecrübeye terfik edilen E. coli K 12 farelerinkinde, tam sağları şaliidinkilere benzer sonuçlar alınmaması, bu hayvanlara zerkedilmiş antijenin spesifik olmayarak tevliid ettiği tabii mukavemetin arttırılmasıyla kabili izaladır.

Normal veya vaksine edilmiş hayvan uzviyetinin tifo basili karşısında gösterdiği hücrevi veya hüneral müdafaa üzerinde 50 yıldır yapılmış bir çok çalışma maalesef kesin bir sonuç getirmiş değildir. Ancak son derece umumi ve müteaddit müşahedeler müspet gibi nazarı itibara alınmıştır. Nitekim André Jude ve Pierre Nicolle, bu konu üzerinde son defa uzunu bir araştırmaya yapmıştır, O veya Vi, yahut O + Vi li tifo jermeleriyle immünize kıldıkları fareleri gene O veya Vi, yahut O + Vi li tifo jermeleriyle denemişlerdir (10). Homoloğ bir jermi vasıtasıyla immünizasyon ve enfeksiyon halinde mikrop aglütinallarıyla tezahür eden spesifik hüneral prosesüs görmüşler. Aynı antijenik yapıya malik bulunmayan jermelerle immünizasyon ve enfeksiyon halinde fagositler faaliyet kendini göstermiştir. Bu yazarlar fagositler faaliyeti de periton boşluğına çeşitli maddeler zerkinden sonra aynı yol ile enfekte kılınanda müşahede edilen spesifik olmayan tabii mukavemetin artmasının neticesine bağlamışlardır.

Alkole öldürölüp gene alkole saklanma şeklinde hazırlanmış bakteri süspansiyonlarının 1/5, 1/50 ve 1/500 dilüsyonlarından 0.5 c.c. üzerinden tek zerkele aktif immünize kıldığımız farelerde, Ty 2 ile çelengden aldığımız sonuçlar bu şekil tecrübeye ekseriya karşılaşılanlara benzettir. Farelerde bu şekil immünizasyonu Felix de tenkid ederek az hassas bir test olarak kabul etmiştir (11). Hem immünizasyon ve hem de çelengin periton boşluğundan yapılmasında, yukarıda da iştret edildiğine benzer daha bir çok itirazları hatırlamak gerekir.

Bakterisid testlerden beklenen netice alınmamıştır.

Söze son vermek için, mütaalâa ettiğimiz Landy'nin E. coli V suşu hakikaten saf ifi ile müşterek Vi antijenine maliktir. Tecrübelerin daha demonstratif olamamasında âmil farenin tifoda iyi bir deney hayvanı olmayışındandır. Tifo immünizasyonunun kesin sonuçları esas itibariyle saha tatbikatına dayanır. Fakat laboratuvar kontrol usullerinde de, her tarafta birbirine az çok yakın sonuçlar verecek bir metoda ihtiyaç bulunduğu aşikârdır. Ancak böyle bir usulle istihraç edilecek kararlar daha doğru olacaktır.

Netice olarak eğer tifo immünizasyonunu bazılarımmı iddia ettikleri gibi sadece Vi antijeni ile başarmak mümkün olursa, bu takdirde E. coli V den istihsal edilecek Vi antijeni de bunu sağlayacak demektir. Bunun taşıdığı manâ gelecekte çeşitli mikrop süspansiyonlarıyla aşilar hazırlanmak yerine bir veya iki çeşit antijenle müteelif enfeksiyonlara karşı vaksineasyonun mümkün olabileceğidir. Hele kimya bunları temiz yoluyla imale muvaffak olursa, immünizasyonun bazı bölümleri bekledikleri te çoktandır özledikleri stabilizasyona kavuşacaklardır.

- 1 — Gören S. ve Akıay N. — *Türk İjiyen ve Biyoloji dergisi*, cilt XVI, sayı 2, 1956.
- 2 — Landy M. ve Webster M.E. — *J. of Immun.*, vol. 69, 2, 1952.
- 3 — Landy M. ve arkadaşları — *Am. J. Pub. Health*, vol. 44, 1954.
- 4 — Van Oye E. — *Ann. Inst. Pasteur T.* 81, 1951, P. 684.
- 5 — Felsenfeld O. — *Soc. Exp. Med.*, T. 69, 1948, P. 95.
- 6 — Felix A. ve Pitt M. — *J. of Hyg.* No. 1, 1951, P. 92.
- 7 — Spaun J. — *Acta Path. Scand.* vol. XXIX, 1951.
- 8 — Le Minor L., Le Minor S. ve Garbar J. — *Ann. Inst. Pasteur*, Tome 83, 1952, P. 62.
- 9 — Mme. Garbar ve Mme. S. Le Minor — *Ann. Inst. Pasteur* No. 5, 1955, P. 601.
- 10 — Jude A. ve Nicole P. — *R. Immun. et de Therap. Antinec.* Tome 20, 1956, P. 1.
- 11 — Felix A. — *J. of Hyg.* 1951, No. 2, 268.

IMMUNIZATION OF MICE AGAINST S. TYPHII WITH E. COLI V

Dr. Sadık GÖREN and Dr. Necmettin AKYAY
Refik Saydam Central Institute of Hygiene Ankara Turkey

The discovery of Vi antigen by Felix and Pitt (1) in 1934, opened a new field of investigation on typhoid immunization. Landy and Webster prepared a pure Vi antigen from *E. coli* V (5396/36) and demonstrated the protective power of this purified Vi antigen against *S. typhii* Panama 58 (2). They also observed that Vi antibody titres of the sera of men immunized with this purified antigen were much higher than the titers obtained with other antigens such as heat-killed and phenol-preserved vaccine and acetone dehydrated vaccine (3).

Van Oye isolated a strain of *E. coli* and he found that it contains antigen IX of *S. typhii* (4). Felsenfeld published that *V. cholerae* and some *Salmonella* strains have some similar antigenic groups (5). In this paper, we are going the results of our experiments on protection induced by *E. coli* strains.

Results

1. *E. coli* K-12 suspensions grown either at 37° or 25° centigrades have not been agglutinated by anti-Vi and anti-O (typhoid) serum. *E. coli* V suspensions grown either 37° or 25° centigrades have been agglutinated by anti-Vi serum, but it did not with anti-O serum (See Table I in Turkish text).

2. Hemagglutination tests are performed with sera of rabbits immunized with heat-killed suspensions of three typhoid strain which are used in vaccine production in this Institute and the sera of two vaccinated men which have Vi-antibodies in their sera. Erythrocytes which are sensitized with *E. coli* V and *S. typhii* Vi I extracts according Spaun's technic (7), gave positive results and with *E. coli* K-12 negative results (See Table II in Turkish text).

3. Agglutination tests are performed with anti-*coli* V and anti-*coli* K-12 sera.

These sera obtained from the rabbits injecting first formalin killed and later alive suspensions of the organisms. Anti-coli V serum agglutinated the suspension of *E. coli* V and *S. typhi* Vi I, but not the suspension of *E. coli* K-12. Anti-coli K-12 serum gave agglutination with only the suspension of *E. coli* K-12 (See Table III in the Turkish text).

4. Mice are immunized by extracts or alcohol-killed suspensions of these three strains. Three injections are given subcutaneously. Results are as follow:

a) Results of the agglutination tests with the sera of mice are, almost, as above paragraph No. 3. (See Table IV in Turkish text for details).

b) Splens of these mice are ground separately and 25 million alive *S. typhi* Ty 2 is added in each of them. They are kept at 37° centigrade for four hours. No difference were observed in the smears made at the end of 2 and 4 hours from immunized animals and the controls.

c) Peritoneal exudats of immunized mice were examined microscopically three and six hours after the injection of 50 million Ty 2 strain. No. basilli were found in the peritoneal exudats of mice immunized with Vi I strain and *E. coli* V or one bacillus was found in every 8—10 fields, but they were abundant in the exudats of the mice immunized with *E. coli* K-12.

5. Results of the active mouse protection tests using *E. coli* V, *E. coli* K-12, and *S. typhi* as immunizing antigen and 100 million *S. typhi* Ty 2 organisms as challenge dose is not conclusive (See Tabe VI in the Turkish text).

6. Results of tests on in vivo and in vitro bactericidal power of immune sera are not as we expected (See table VII in the Turkish text).

Conclusion

E. coli V (5396/36) has similar antigenic group with *S. typhi*. Since mice are not suitable laboratory animals for experiments on typhoid infection, tests are not conclusive. If Vi antigen is the principle factor in immunization against typhoid fever, pure Vi antigen obtained from *E. coli* V could be used as well. It means that it will be possible to immunize person against many infections with on or two kind of antigen. If these antigens can be synthesized in vitro, this will be a great achievement to have uniform preparations.

TÜBERKÜLOZDA KOMPLEMAN FIKSASYONU DENEYİ

Dr. Necmettin KELEŞOĞLU [*]

Refik Saydam Merkez Hifzısıhha Enstitüsü, Ankara

Tüberküloz vakalarının çoğunda klinik, radyolojik ve bakteriyolojik muayeneler ile teşhis koymak mümkündür. Bununla beraber tüberküloz olmayan bazı akciğer infiltrasyonlarında kesin teşhis için bu usuller kâfi gelmeyebilir. Bu gibi hallerde serolojik usuller iyi bir yardımcıdır. Sıhhi imkânları inkişaf etmemiş bölgelerde bir çok hekimlerin radyolojik muayene usullerinden faydalanamamaları serolojik usullerin bu bölgeler için değerini arttırmaktadır. Bu bakımdan memleketimizin bazı bölgelerinde tüberküloz teşhisine yardım bakımından serolojik usuller ayrı bir önem taşımaktadırlar.

Tüberküloz teşhisinde aglütinasyon, presipitasyon, seroflokülasyon, opozonositofajik test, kompleman fiksasyonu ve hemaglütinasyon gibi deneylerin kullanılmasına teşebbüs edilmiştir. Bunlar arasında en fazla ümit veren kompleman fiksasyonu ve hemaglütinasyondur.

Biz bu yazıda kompleman fiksasyonu deneyi ve bu deneyle aldığımız neticeleri bildireceğiz. Muhtelif araştırmacılar (Mehazlara bakınız) kompleman fiksasyonu deneyinin icrası ve bu deneyde kullanılan antijenin hazırlanması için muhtelif usuller kullanmışlardır. Biz esas olarak 'Maltazar'ı (1) usulünü kabul ettik ve bu usulde bazı tadiller yaptık.

Matériel

Eritrosit :

Koyun eritrositlerinin % 5 süspansiyonu kullanılır. Eritrositleri Alsever mahlülünde muhafaza ettik. Bu usulle 10 hafta kadar eritrositleri muhafaza edebildik. Alsever mahlülü :

Glukoz	2,05 gr.
Sodyum sitrat	0,8 gr.
Tuz	0,42 gr.
Su	100 gr.

sitrik asitle Ph 6,1 yapılır. Steril alınan kan steril olan bu mahlüle müsavi miktarda karıştırılır veya doğrudan doğruya eş miktarda bu mahlüle alınır. İlk dört gün kullanılmaz. Bu mahlülden alarak beş altı defa santrifüj etmek suretiyle yıkayarak % 5 mahlül hazırlanır.

(*) Şimdiki adresi : Süreyyapaşa Sanatoryumu, Kartal, İstanbul.

Tamponlu tuzlu su :

Sulandırma ve esas tecrübeye fizyolojik tuzlu su yerine tamponlu, Mg, Ca lı fizyolojik tuzlu su kullandık. Bu da şu şekilde hazırlanır:

1	Mahlül	Tuz	85	gr.
		Veronal	5,75	gr.
		Veronal sodik	3,75	gr.
		Saf su	2000	cc.

Veronal 500 cc. suda ısıtılarak eritilir, diğerleri ilâve edilip 2000 cc. ye tamamlanır.

2	Mahlül	Kalsyum klorür	1,665	gr.
		Saf su	100	cc.
3	Mahlül	Mg SO ₄ 7.H ₂ O	12,30	gr.
		Saf su	100	cc.

200 cc. mahlül 1 + 1 cc. mahlül 2 + 1 cc. mahlül 3 konur. 1000 cc. ye iblâğ edilir. Bütün tecrübelerimizde serum fizyolojik yerine bu tamponlu serum fizyolojik kullanıldı.

Renk eşelinin hazırlanması :

Her gün hazırlanır. % 10—%100 arasında onar derece interval ile hazırlanır. Kullanılan hacimdeki eritrositlerin muayyen miktarda hemoliz olmuş ve olmamış miktarlarını karıştırılması ile hazırlanır. Meselâ nihai hacmi 1 cc. olan bir sistemle 0,2 cc. eritrosit kullanıldığı takdirde % 50 noktada 0,1 cc. si erimiş 0,1 cc. si erimemiştir. 8,8 cc. suya 0,1 cc. % 5 eritrosit ve 0,1 cc. % 5 eritrositin eş hacminin hemoliz olmuş şekli koyarsak % 50 hemoliz eşeli hazırlanmış olur. Hemoliz olmuş eritrositlerde şöyle hazırlanır. 10 cc. % 5 eritrosit süspansiyonu santrifüj edilir, eritrositleri ayırılır, distile su ile 10 cc. ye tamamlanır. Bunun 9 cc. sine 1 cc. % 8,5 tuzlu su konarak izotonik kılınır. Çetvele göre eşel hazırlanır. Çalışmalarımızda antijen ve komplemanında renklerini de hesaba kattık.

Hemoliz %	Eritrosit % 5	Hemoliz olmuş eritrosit	Fizyolojik serum	Kompleman	Antijen
0	0,2 cc.	—	0,40 cc.	0,2 cc.	0,2 cc.
10	0,18 "	0,02 cc.	"	"	"
20	0,16 "	0,04 "	"	"	"
30	0,14 "	0,06 "	"	"	"
40	0,12 "	0,08 "	"	"	"
50	0,10 "	0,10 "	"	"	"
60	0,08 "	0,12 "	"	"	"
70	0,06 "	0,14 "	"	"	"
80	0,04 "	0,16 "	"	"	"
90	0,02 "	0,18 "	"	"	"
100	—	0,20 "	"	"	"

Kompleman ve antijenler esas tecrübelerdeki sulandırma nisbetindedir. Bu şekilde hazırlanan tüpler santrifüj edilir ve eşel hazırlanmış olur.

Kompleman hazırlanması :

Taze kompleman kullanılır. İyi beslenmiş ve gebe olmayan dört kobayın kalbinden alınan kan yarım saat etüvde ve bir saat buzlukta bir petri kutusunda bekletilip serumu ayrıldıktan sonra buz paketi içinde ve buz dolabında saklıyarak ertesi gün kullanılır.

Hemolitik serum :

Refik Saydam Hıfzısıssıhha Enstitüsünün hazırladığı serumdur.

Hemolitik serum titrasyonu :

Her gün kompleman titrasyonu yapıldığından ve komplemanla hemolitik serum arasındaki Tablo I deki münasebet dikkate alındığından ve serum titresini nazım müddet muhafaza ettiğinden hemolitik serumu üç dört ayda bir titre etmek kâfidir.

TABLE I

Hemolitik serum dilasyonları 0.2 cc.	0,36 0,32 0,28 0,24 0,20 0,16 cc. Kompleman 1/40						cc. Kompleman 1/40
	1/5000	○	○	⊕	○	○	
1/4000	○	○	○	⊕	○	○	
1/3000	○	○	○	○	⊕	○	
1/2000	○	○	○	○	⊕	○	
1/1000	○	○	○	○	⊕	○	
1/500	○	○	○	○	⊕	○	
	0,24	0,28	0,32	0,36	0,40	0,44 cc. tuzlu su	
	0,20	0,20	0,20	0,20	0,20	% 5 eritrosit	
	37° de 1 saat su banyosunda tutulur.						

Tablo I de görülüyor ki, 1/3000 den itibaren hemolitik serum miktarı ne kadar artarsa artsın kompleman miktarı değişmemektedir. İşte bu 1/3000 ni hemolitik serumun titresini olarak kabul ettik ve tecrübelerde daima 1/3000 mahlülünü kullandık.

Kompleman titrasyonu :

Bir sıra tüpe 0,40—0,36—0,32 0,02 cc. 1/40 sulanmış kompleman konur. 0,6 cc. ye tamponlu serum fizyolojik ile iblağ edilir. Üzerine 0,4 cc. sistem (% 5 eritrosit + 1/3000 hemolitik serum eşit miktarda) konup 37° derecede bir saat su banyosunda tutulur. Eşelle mukayese edilebilmesi için santrifüj edilir ve % 50 hemoliz yapan miktar mukayese ile bulunur. Bu miktar bir ünite olarak kabul edilir. Biz tecrübelerimizde ayrıca komplemanı 0,2 cc. antijen muvacehesinde de aynı şekilde titre ederek antijenin bağlanmış olduğu kompleman miktarını da hesaba katarak esas tecrübeye ithal ettik. Meselâ antijen bir ünite kompleman bağlıyor, bir ünite de se-

rum payı bırakarak esas tecrübdeki ünite miktarlarına iki üniteyi ilâve ediyoruz. Bunun hesabı da şu şekilde yapılabilir. Meselâ 1/20 sulanmış komplemanın 0,12 cc. si % 50 hemoliz verdi, keza 1/20 sulanmış komplemanın 0,20 cc. si antijen inuvacelesinde % 50 hemoliz yaptı. Kompleman miktarları mukayese edilerek

$$\frac{0.20}{20} : \frac{0.12}{20} = \frac{0.20}{20} \times \frac{20}{0,12} = \frac{0.20}{0,12} = 1,75 \text{ rakamı elde edilir ki,}$$

antijen 1,75 misli ünite komplemanı bağlıyor demektir. Yani esas tecrübde 0,75 ünite antijen payı olarak ilâve edilecektir. Esas tecrübde kullanılan kompleman miktarı 0,2 cc. olduğundan muhtelif ünite komplemanı bu miktar içine sığdırmak için de şöyle bir hesap yapılabilir. Meselâ :

20 sulanmışda	0,12 cc de olursa
kaç sulanmışda istenilen ünite	0, 2 cc. de olur

bu tenasüpten alınan rakam komplemanın sulandırılma nisbeti olacaktır.

Antijenler :

Çalışmalarınızda Maltanar usulüne göre hazırlanmış antijen, Modifie edilmiş Maltanar usulü ile hazırlanmış antijen ve Behring firması tarafından hazırlanan Essen antijeni kullanılmıştır.

Maltanar usulüne göre antijen hazırlanması :

Gliserinli buyyon kültüründen aşağıdaki şekilde hazırlanır :

Kıyma	450 gr.
Pepton	10 gr.
Tuz	5 gr.
Gliserin	40 cc.
Saf su	1000 cc.

Et bir gece + 6 derecede buzlukta bekletildikten sonra 45 ilâ 50 derecede 30 dakika karıştırılır. Beş dakika kaynatılır, süzülerek yağından kurtarılır ve ağırlığı 1000 cc. ye tamamlanır, Ph 7,6 ya ayarlanır, gliserin ilâve edilir, 125 cc. olmak üzere Roux şişelerine konup otoklavda beş dakika 110 derecede sterilize edilir. H 37 Rv tüberküloz suşundan vasatların sathına ekilir. İnokülüm dibe düşmemelidir. 4—6 hafta sonra vasatın yüzü zar halinde bir basil tabakası ile kaplanır. Vasatın alt kısmı bulanır veya vasatta bir hafta sonra zar teşekkül ederse suyu olduğu kabul edilir ve o vasatlar atılır. 4—6 hafta sonra kültürler yarım saat 100 derecede otoklavda tutularak basiller öldürülür. Basiller süzgeç kâğıdı ile kültürden ayrılır ve bol miktarda saf su ile yıkanarak sautrifüj edilir. Bu yıkama ameliyesi 4—5 defa tekrarlanır. Basiller bu şekilde kültür mayiinden iyice temizlendikten sonra vakuumda ve kalsiyum klorür üzerinde 2—3 gün kurumağa bırakılır. Kuruyan basiller renkli bir

şişeye alınır, ağzı parafinlenerek rutubet almaması temin edilir. Bu suretle 15 Roux şişesinden 10 gr. kadar basil elde ediliyor.

Kurumuş ve yıkanmış basil porselen bir havanda iyice ezilerek ince bir toz haline getirilir. Ve her bir gram basile 100 cc. aseton ilâve edilir ve sık sık çalkalama suretiyle 24 saat oda hararetinde bırakılır. Kâhın bir süzgeç kâğıdından süzülerek basiller ayrılır ve 24 saat vakuumda kalsiyum klorür üzerinde kurutulur. 100 cc. distile suya bir gram bu aseton ekstraktından konur ve bir saat geri soğutucu tertibat içinde kaynatılır. Sediment ekstraktı santrifüje veya steril süzgeç kâğıdı ile ayrılır. Filtrat üç gün 56 derecede 30 dakika tutularak sterilize edilir. Bu suretle antijen hazırlanmış olur. Bu usulle hazırladığımız antijen uzun müddet buzlukta bırakılınca fazla miktarda antikomplemanter bir vasıf kazanıyor. Bunun için kullanmadan önce 56° de tutulmak suretiyle antikomplemanterliği azaltılabilir.

Modifiye Maltaner usulüne göre hazırlanan antijen: Maltaner usulüne göre hazırladığımız antijen suretle antikomplemanter olmakta idi. Bu mahzuru gidermek için basilin aseton ekstresini hazırladık ve bunu buz dolabında muhafaza ettik. Bu ekstre ile de her gün yeni antijen hazırladık. Bunun için 0,10 gram ekstre 10 cc distile su ile karıştırarak 1,5 saat kaynayan bir su banyosunda tuttuk. Sık sık çalkalamak lâzımdır. Santrifüj edilerek filtratı ayırdık, bu filtratı 56° de yarım saat tutularak ertesi gün için oda derecesinde muhafaza edildi. Ertesi gün muayyen nisbette sulandırılarak tecrübelerde kullanıldı. Bu suretle ilk antijenden çok daha az antikomplemanter bir antijen hazırlanmış oldu. Tecrübelerimiz esnasında altı ay geçtiği halde basilin kuru aseton ekstraktının kapalı bir şişede muhafazasıyla antijenlik vasfından en ufak bir azalma tesbit edilmedi.

Antijen titrasyonu ve maksimal Reaktif dozun tayini :

Antijen titrasyonu için standart bir serumun bulunması lâzımdır. Amerikadan Maltanerden standart serum temini için yardım rica ettik. Standart serum olarak faal akciğer tüberkülozlu 20 hastanın serumunun karışığını kullandıklarını bildirdiler. Bunun üzerine biz de standart serum olarak Ankara Nümune Hastahanesi Verem pavyonunda yatan basil müsbet, sedimantasyonu yüksek ve ateşli 20 akciğer tüberkülozlu hastanın kan serumunun karışığını kullandık. Steril şeraitde toplanan bu serumlar 1/10000 miktarında mertiyolat mahlülü ile muhafaza edildi ve her tecrübeye şahit serum olarak kullanıldı.

Antijen titrasyonu esas tecrübeye göre yapıldı. Antijenin muhtelif dilüsyonları 1/5 den 1/80 e kadar standart serumla esas tecrübeye reaksiyona konu, en yüksek serum dilüsyonu ile % 50 hemoliz veren ve Maltaner usulünde en yüksek rakamı veren dilüsyon, antijenin maksimal reaktif dozu olarak kabul edildi. Tecrübelerimizde 1/20 dilüsyon en uygun bulundu. Üstüste beş altı defa yeni hazırlanan antijen ile de 1/20 en uygun bulunduğu için müteakip antijen hazırlandığında tekrar titre yapılmadı ve 1/20 nisbet antijenin sulandırılma nisbeti olarak kabul edildi. Keza an-

tiğinin hemolitik hassası olup olmadığı da tetkik edildi. Buda esas tecrübeye konacak miktarda antijen üzerine komplemanı ve koyun eritrosileri koymak suretiyle yapıldı ve bizatihi antijenin hemolitik hassası olmadığı anlaşıldı.

Hasta serum :

Hastalardan sitratsız olarak alınan kanı serumu ayrılmak ve santrifüj edilmek suretiyle hazırlandı. 56° de yarım saat inaktive edilerek tecrübeye kondu.

Kullanılan tüpler :

8 mm × 10 cm. eb'at ve boyundaki tüplerdir.

Metod

Çalışmalarımızda orijinal Maltanar usulü (1) ve tarafımızdan modifiye edilmiş şekilleri kullanılmıştır.

I. Maltanar tekniği : Sabit miktar serum üzerine müteaddit ünite komplemanlar koyarak ve IS + A/IS nisbetini bularak yapılır. Burada IS + A hasta serumu ve antijen muvacehesinde % 50 hemoliz veren komplemanın ünite olarak miktarı ve IS ise yalnız hasta serumu ile % 50 hemoliz veren komplemanın ünite olarak miktarıdır.

II. Modifiye Maltanar tekniği : Bu usulde sabit ünite kompleman ve hasta serumu muhtelif dilusyonları ile çalışılır. Netice % 50 hemoliz ile okunur. Deneyin sureti icrası Tablo II de görülmektedir.

Tablo : II

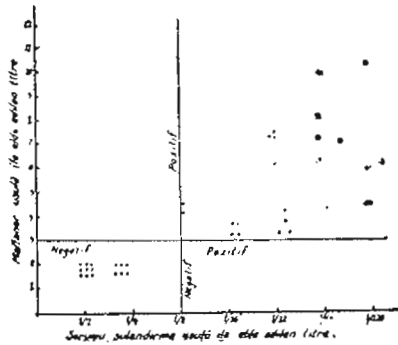
Tüp No.	Hasta serumu cc.	Anti-jen	Kompa h e p edilen	Ser. fizyd.		Sistem Hemo	
1	2 0 cc. Sulanmamış	—	0 2	0,2	37° de 1/2 saat fikzasyon	0,4	37° de 1 saat hemoliz
2	1/8 Sulanmamış 0,2	—	0 2	0,2		0,4	
3	1/2 » 0,2	0,2	0 2	—		0,4	
4	1/4 » 0,2	0,2	0,2	—		0,4	
5	1/8 » 0,2	0,2	0 2	—		0,4	
6	1/16 » 0,2	0,2	0 2	—		0,4	
7	1/32 » 0,2	0,2	0,2	—		0,4	
8	1/64 « 0,2	0,2	0,2	—		0,4	
9	1/128 » 0,2	0,2	0 2	—		0,4	
10	1/256 » 0,2	0,2	0,2	—		0,4	

Serum kontrollerine iki ünite (1 ünitesi % 50 hemoliz için, 1 ünitesi serumun antikomplemanterlik payı için) diğer tüplere de antijenin bağladığı kompleman ünitesi de ilâve edilerek hesap edilen miktarda kompleman ünitesi konur. Meselâ: antijen 0,75 ünite komplemanı bağhyorsa antijeni tüplere: 1 ünite % 50 hemoliz için, 1 ünite serumun antikomplemanterlik payı için, ve 0,75 ünite de antijen payı olmak üzere 2,75 ünitelik kompleman hazırlanır ve ilâve edilir. 37° de yarım saat fikzasyona bırakılıp 0,4 cc. hemolitik sistem ilâve edilir, bir saat 37° de tutulduktan sonra santrifüj edilir ve % 50 hemoliz veren dilüsyon nispeti kaydedilir. Bu usulle çok kuvvetli antikomplemanter serumlar bile tecrübeye sokulabilir. Ancak bu takdirde serum kontrollerinde 1/256 ya kadar uzatmalıdır.

Neticeler

Orijinal Maltanar usulü ile bizim kullandığımız usulün mukayesesi :

43 hasta serumunu Maltanar usulü ve bu son sulandırma usulü ile tecrübeye koyduk. Ve neticeleri bir grafikte noktalandık. Bu grafiğe ve tecrübelerden alınan neticelere göre sulandırma usulünde 1/8 den yukarı dilüsyonda % 50 hemoliz verenler tüberküloz için müsbet olarak kabul edilmiştir. Bu iki usulde de neticelerin bir birini hemen daima tutması üzerine diğer hasta serumları bu son sulandırma usulü ile tecrübeye kondu. Şekil 1 de bu iki usul ile alınan neticeler arasındaki korrelasyon görülmektedir.



Şekil 1 — Maltanar usulü ve Dilüsyon usulü ile alınan sonuçların mukayesesi

II. Behring Müessesesi antijeni ile bizim antijenin mukayesesi :

Behring Müessesesinde Dr. Hermann tarafından hazırlanan Essen antijeni ile bizim tarafımızdan modifiye usulü ile hazırlanan antijenin mukayesesinde antijenimizin itimada şayan olduğu ve hattâ Essen antijenine nisbetle daha hassas olduğu görülmüştür. Alınan sonuçlar Tablo III de görülmektedir.

Tablo : III

Serum adedi	E-sen Antişeni İle		Blizim Antişente
	Serum miktarı	Bu miktara nyan sulan- dırma nisbeti	
2	0.4 cc	t/t ⊙	1/t ⊙
1	0.1 cc	1/4 +	1/32 +
t	0.5 cc	t/8 +	1/255 +
t	0.0125 cc	1/23 +	1/256 +
3	0.0125 cc	t/32 +	1/128 +
1	0.0125 cc	1/32 +	1/32 +
1	0.0125 cc	1/32 +	t.16 +

III. Hasta ve Normal şahısların serumları ile alınan neticeler :

250 serum üzerinde tecrübelerimizi yaptık. Bu serumlar Ankara Nümune Hastahanesi Verem Pavyonu, Ankara Verem Savaş Derneği Hastahanesi, Atatürk Sanatoryumu, Nümune Hastahanesi İntaniye Servisi, Gülhane Hastahanesi İntaniye Servisi, Tıp Fakültesi İkinci Dabilye Kliniği ve Elazığ Lepra Hastahanesinde yatan hastalardan temin edilmiştir. Tüberkülozlu hasta serumları Atatürk Sanatoryumu, Verem Savaş Derneği Hastahanesi, Nümune Hastahanesi Verem Pavyonu ile Nümune Hastahanesi İntaniye Servisi ve Gülhane Hastahanesi İntaniye Servisinde klinik ve radyolojikman kat'i olarak verem teşhisi konan hastalardan alınmıştır. Normal kimselere ait kanlar Nümune Hastahanesi Heyeti Sıhhiyesine muayeneye gelen ve sağlam raporu alan şahıslardan temin edilmiştir.

Neticeler Tablo IV de gösterilmiştir.

Cetvelin tetkikinden anlaşılacağı üzere klinik ve radyolojikman kesin akciğer veremi teşhisi konan 141 vak'ada müsbetlik % 84 dür. Bunlardan BK + olduğu 57 vak'ada ancak bir tanesi menfi çıkmıştır ki, bu halde nisbet % 98 e kadar çıkmaktadır. Bu akciğer tüberkülozlu hastalar arasında sedimantasyonun yüksek olduğu vak'alarda müsbetlik titresi de yüksektir. Fakat sedimantasyonun ilk saatte 30 dan aşağı olduğu vak'alar arasında da yüksek titrede müsbet çıkanlar oldu. Bu bakımdan sedimantasyonla müsbetlik titresi arasında bir münasbet bulunamamıştır. Tüberküloz pronostiğinde sedimantasyonun önemli olmasına nımkabil bu reaksiyon pronostigi tayinde bir kıymet ifade etmemektedir.

Hastalar arasında streptomisin, İ.N.İ. ve PAS tedavisine tabi tutularlarda da reaksiyon titresinde büyük bir düşüklük görülmemiştir. Meselâ 60—100 gr. arasında streptomisin alan hastalardan ikisinde 1/16, Dördünde 1/32, üçünde 1/64, birinde

Tablo : IV

Sulandırma nisbet	Akciğer Tbc	Diğer organ Tbc. ları						Diğer hastalıklar	Lepra	Normal
		Plörezi	Peritonit	Menenjit	Kemik	Adenit	Anterit			
0	7	4				1	1	41		14
1/2	3	1	1							
1/4	4	1					1	5	1	
1/3	9			1				5		1
1/16	25	2		1	1			1	5	
1/32	35		2	1					5	
1/64	30		1			1		3	2	
1/128	18	1							5	
1/256	10									
Yekûn	141	9	4	3	1	2	2	55	18	15
%+	84	48						7	94	0

1/128 ve bir kişide de 1/256 nisbetinde bir pozitiflik elde edilmiştir. Buna göre hasta uzviyette husule gelen antikorların seviyesinde uzun bir müddet içinde tedavi ile bir azalma husule gelmemektedir. Bu bakımdan bu test tedavinin takibi için de elverişli değildir.

55 tüberküloz olmayan muhtelif hastalıklarda nisbet % 7 pozitif dir. Bu hastalıklara ait serumlardan üçünde 1/64 gibi yüksek bir titrede pozitif reaksiyon elde edilmiştir. Bu serumlar Tıp Fakültesi İkinci Dahiliye Kliniğinden glomerulonefrit, mitral hastalığı ve akciğer apsesi teşhisi ile gönderilmişlerdir. Yapılan araştırmada bilâhare glomerulonefritli olan hastada akciğerlerde bir enfiltasyon tesbit edilerek sipesifik tedaviye başlandığı öğrenilmiştir. Diğer iki vak'a taburen edildiklerinden tahkikat derinleştirilememiştir. Titrenin bu derece yüksek olması bu iki hastalığın arkasında bir tüberküloz enfeksiyonunun gizlenmiş olması ihtimalini akla getiriyor. Bu şüpheli iki vak'ayı hesaba katmazsak tüberküloz olmayan diğer hastalıklarda pozitiflik nisbeti % 4 e düşüyor.

Diğer organ tüberkülozlarında ortalama olarak müsbetlik % 48 dir. Nisbet oldukça düşüktür. Bu da şu şekilde izah edilebilir. Veremli şahıslarda antikor husule gelebilmesi için kâfi miktarda antijenin serbest hale geçmesi ve deverana karışması lâzımdır. Lokalize ve ankapsüle vetirelerde —cilt, mafsal, kemik veremi gibi— deverana kâfi derecede basil ve hasılın otoliz mahsulâtı ve dolayısıyla antijen geçemez ve antikorlarda teşekkül edemez. Mamafih tecrübelerimizde ekstra pülmoner tüberküloz serumu adedi az olduğu için bu hususta kat'i bir hüküm çıkarmak doğru olamaz.

Normal ve sıbhatli çalıslarda müsbet reaksiyon görülmemiştir.

Lepralı serumlarında % 94 gibi yüksek bir nisbette pozitif reaksiyon elde ettik. Fernandez 1939 da lepralılarla hiç temas etmemiş ve hattâ lepralı mntakalara hiç ayak basmamış olan sağlam insanlardan tüberkülin müsbet olanların % 97 sinde lepromin testini pozitif bulmuştur. Keza lepromin ve tüberkülin testleri menfi olan 123 çocuk B.C.G. ile aşılandıktan bir ay sonra lepromin testi yapılmış ve % 91 inde müsbet bulunmuştur. Keza S.W.A. Kuper de akciğer tberklozlerinde lepromin testini çok yüksek nisbette müsbet bulmuştur. 1940 da Badger ve çalışma arkadaşları tarafından kültürleri yapılabilen dört lepra suşunun antijenik bünyeleri üzerinde çalışmalar yapılmış, ve antijenik bakımdan lepra ile tüberküloz basilleri arasında enteresan bir yakınlık tesbit edilmiştir. Bizim tecrübelerimizde de % 94 gibi müsbet ve yüksek titrede netice alınması bu iki basilin antijenik yapılarının birbirine çok yakın olduğunu gösteriyor.

Netice olarak test bilhassa akciğer tüberkülozuna yüksek nisbette bir sadakat göstermektedir.

Gaye kısmında da yazdığımız gibi klinik, radyolojik ve bakteriyolojik şüpheli vak'aların aydınlatılmasında, bunların akciğer tüberkülozu ile teşhisi tefriklerinde, ırkasında tüberküloz saklı diğer enfeksiyonların mahiyetlerinin anlaşılmasında faydalı olabileceği gibi yüksek titrede bir msbetliğini klinik ârazla beraber bulunduğu takdirde faal bir tüberküloza delâlet edebileceği, giriş kısmında yazılan gayeleri taakkuk ettirebileceği, pronostik ve tedaviyi takipte yardımcı olamayacağı kanaatindeyim. Son olarak testin ancak iyi teşkilâtlı bir müessesede yapılabileceğini de ilâve etmek isterim.

Teşekkür

Bu çalışmanın yapılmasına müsaade eden Enstitümüzün Direktörü Dr. Niyazi Erzine ve çalışmanın yapılmasına yardım eden Doçent Dr. Nusret Fişek'e teşekkür ederim.

Behring Enstitüsü antijeni, Direktör Dr. Niyazi Erzine ve Dr. Tahsin Berkin, lepra serumları Doçent Dr. Ethem Utku tarafından temin edilmiştir. Kendilerine bu yardımlarından dolayı çok müteşekkirim.

LİTİRATR

- 1 — Wadsworth : Serologic tests for evidence of syphilis, tuberculosis and gonococcus infection. Standard Methods, 1947, third ed.
- 2 — Topley and Wilson : Principles of bacteriology and immunity 1946.
- 3 — J. Dumas : Bacteriologie medicale, 1951.
- 4 — H. Benon ve Z. Ökme : Mikrobiyoloji ve salgınlar bilgisi, 1946.
- 5 — Walter Pagel : Pulmonary tuberculosis 1953. Oxford medical publication.

- 6 — Kalot ; Immunology.
- 7 — Ası ve Secular kitabı ; Refik Saydanı Mer. H. Enst. Nesriyatı.
- 8 — Wadsworth A.B. Maltaner F. and Maltaner ; Quantitative studies of the reaction of complement fix. with tuberculous immune serum and antigen: J. Immunol. 1938. 35. Sali. 93-103.
- 9 — Maltaner F. ; The congl. Fix. test for tuberculosis. Amer. J. Publ. Health 1926. 16. Sali. 045—047.
- 10 — G. Veltman ; Beitrag zur serologische der tuberculose. Klinische Wochen schrift 1952. 20. Sali. 1198.
- 11 — M. Gundell, W. Hine ; Die komplemente bildung reaktionen in der tuberkuloz Zeltsehr. tub. 1930. 81. "Bul. de l'Inst. Pasteur 1939. Sali. 507."
- 12 — J. Thiery ; Du nouvel antigene complexe pour serologie tuberculeus. Compt. rend. de societe de biologie tout 1952. Sali. 1184.
- 13 — J. Pacaf, Jean Desbordes et Genevieve Loubry ; React. de la devintion du compl. avec des serum tuberculeus par un antigene entiereuent Syntetique. Annales de l'Inst. Pasteur 1946. Sali. 454.
- 14 — S. Liebrod ; React. de la devintion du compl. dans le diagnostique des bovine tuberculose. Revue path. Comp. 1951. 51. Sali. 510. "Bul. de l'Inst. Pasteur, 1952. Sali. 480."
- 15 — İ. Barutcu, A. Gürsel, F. Tezok ; Tüberkülozla lenugüdütlunasyon testi Türk İlyeu ve Biyoloji mecmuası 1955. Cilt 15. No.:1.
- 16 — P.A. Maplestone and D. Pnuza ; The complement fiksation test in tuberculosis. disease of cheklu. Bul. de l'Inst. Pasteur 1940. Sali. 720.
- 17 — W. H. Cruces and S. Raffael ; A comparison of sarcoidosis and tuberculosis. Bul. Johns Hopkins Inst. 1949. 85. Sali. 204—220. "Bul. de l'Inst. Pasteur 1950. 48. Sali. 688."
- 18 — Celâl Canşuu ; Lejrn 1949. Refik Saydanı M. H. Eus. Nesriyatı.
- 19 — J. D. Almeida R. P. de Souza Carvalho ; React. devl. du coup. avec antigene tuberculense dans la lepre. Rev. Brasil. de leprol 1952. 20. "Bul. de l'Inst. Pasteur 1953. Sali. 1276."
- 20 — S.W.A. Kuper ; Tuberculin and lepronia sensitivity in the south Africna The lancet may 14. 1955.

COMPLEMENT FIXATION TEST FOR TUBERCULOSIS [*]

Dr. Necmettin KELEŞOĞLU [**]

Reflk Saydam Central Institute of Hygiene, Ankara, Turkey

The results of complement fixation tests with human sera are presented and discussed from the standpoint of diagnostic value, prognosis, and antibiotic therapy in this paper.

We used Maltanar's technic using fixed amount of serum and variable amount of complement (1) at the beginning of our work, but we found later that to use fixed amount of complement and variable amount of serum is more practical. Results of the comparative tests performed with these two technics are shown on Figure 1 in Turkish text.

The antigen is, also, prepared as Maltanar described, but we observed that it becomes anticomplementary quite rapidly and to heat the antigen before using was not effective, therefore we had to make a slight modification in the technic. After killing the culture of *M. tuberculosis* H 37 Rv, we washed the organisms with acetone and kept this powder in refrigerator. The day before running the test, we prepared the water extract of this powder, using 10 mgrs. of powder per milliliter of distilled water, keeping it one and half hour in boiling water, then it is centrifuged, and the supernatant is decanted. This extract is kept in room temperature and on the following day, it is used as antigen after being diluted. Antigencity of acetone washed powder did not alter with storage. Results of the comparative tests performed with our antigen and the Essen antigen prepared in Behring Institute are shown on Table III in Turkish text.

We performed 250 tests using our antigen, fixed amount of complement and variable amount of serum, accepting the tube showing 50 per cent hemolysis as end point and the titer higher than 1/8 as positive. The set-up of a test is shown on Table II.

Complement fixing antibody titers and clinical diagnosis of the cases are given on Table IV in Turkish text. As it is seen on it, 84 per cent of the sera obtained from the cases of pulmonary tuberculosis gave positive reaction.

The percentage of the positives in the cases of leprosy, extra-pulmonary tuber-

(*) This is a summary of the original paper in Turkish.

(**) Present address: Süreyya Paşa Tuberculosis Sanatorium, Kartal, Istanbul.

culosis and in healthy people are 94, 48 and zero respectively. The sera of 55 patients suffering from diseases other than tuberculosis were tested. 51 of these were negative, and three of them strongly positive. One of them was a case of glomerulonephritis. Attending physician made a chest x-ray examination after the result of complement fixation test and found tuberculous infiltration in the lung. The other cases were mitral stenosis and abscess of the lung. Unfortunately the patients are discharged before complement fixation test is reported. It should be mentioned that T.B. culture was not done from the sputum of the patient suffering from abscess of the lung.

We found no correlation between antibody titer and the prognosis of the diseases. The antibody titer is not effected by antibiotic therapy as well.

We think that complement fixation test is a valuable test for the diagnosis of tuberculosis, especially in some doubtful cases, e.g., in the differential diagnosis of some non-tuberculous pulmonary infections. It may also be very helpful to physicians who practice in towns where x-ray facilities is not available.

COLI K 12 VE BUNUNLA HAZIRLANMIŞ PENİSİLLİNAZ ÜZERİNDE DENEMELER

Sadık GÖREN

Refik Saydam Merkez Hifzısıhha Enstitüsü

1 — *Coli K 12 penisillinazı* : Bu suş, sterilizasyondan sonra PH sı 7 buyyonda ve santiküpünde 1 üniteden başlanmak üzere sıra ile, 24 saatte bir 5, 10, 20, 30, 50, 70, 100, 150, 200, 300, 400, 500 ve 1000 ünite gibi gittikçe artan penicillin'li vasatta, Pasteur pipetininin bir damlası inokülüm gibi kullanılarak yapılan pasajlar sonunda yükseltelen bir mukavemet kazandırılmıştır.

Sonra gene santiküpünde 1000 ünite penicillin'i (G calcium) ihtiva eden balon buyyonlarda üretilmiş, 5 gün 37° derecede bırakılmış, bunu takiben 24 er saat soğuk dolapta ve 37° derecede tutulmuş ve hu ameliye iki defa tekrarlanmışdır. Sonra seitz EK dan süzölmüş, filtra şişclere dağıtılmış, sterilitesi kontrollanmış ve soğuk dolapta saklanmışdır.

Bu filtranın penisillinaz aktivitesi, 1 cc. gibi sabit miktarı, kontrol suş olarak staphylocoque aureus (209 P.C.1) kullanarak, penicillin'in muayyen hacim serum fisiyolojikdeki değişik üniteleriyle 3 saat 37° derecede tutuktan sonra buyyon tüpleri içinde tayin edilmiştir. İnokülüm miktarı 24 saatlik stafilokok buyyon kültürünün gene buyyonla 1/5 sulandırılmışından 0.05 c.c dir. Şahit olarak; 1/4, 1, 2 ve 4 ünitelik sadece penicillin, yalnız penisillinaz ve aynı operasyondan sadece buyyon gibi 6 tüp ikame edilmiştir.

Neticede bu filtranın 1 santiküpü 2500 ünite penicillini tahrip kudretinde çıkmıştır.

Aynı filtra kaynayan su banyosunda 10 dakika tutulduktan sonra penisillinaz aktivitesi sıfıra müncer olmuştur.

Gerek bu coli K 12 penisillinazında, gerekse bunun kaynayan su banyosunda 10 dakika ısıtılmışından, ayrı, ayrı tavşanlara, birer hafta aralıkla 1,2 ve 4 c.c damar içi zerkedilmiştir. Son zerkden 10 gün geçince tavşanlardan kan alınmış, serumları ile aglütinasyon, hemaglütinasyon ve nötralizasyon testleri yapılmıştır.

Agglütinasyon testi—Coli K 12 ve bunun penicillin'e rezistans kazandırmış şeklinin 20 saatlik agar kültüründen (37° derece) serum fisiyolojik ile santiküpünde 1 milyar jerm ihtiva eden canlı süspansiyonları antijen olarak kullanılmış, iki saat 37° derecede tutulmuş ve ertesi sabaha kadar oda derecesine bırakılmışdır. Alınan sonuçlar aşağıdaki tabloda gösterilmiştir :

Tablo : 1(Table : 1)

Zerkedilen antijen nev'i (kind of antigen injected)	Aglütinasyon titreleri (Agglut. titre of rabbit's serum with)	
	Coli K 12 ile (Coli K 12)	Rezistans kazandırılmış Coli K 12 ile (Resistant forme of Coli K 12)
Coli K 12 penisillinazı (Penicillinase of coli K 12)	100 800	200 1600
Isıtılmış coli K 12 penisillinazı (Heated penicillinase of coli k12)	-- --	-- --

Heniaglütinasyon testi — 5 c.c. coli K 12 penisillinazına (yahut bunun ısıtılmış şekline) 0.2 c.c. yıkanmış koyun eritrositi deposundan konmuş 2 saat 37° derecede bekletilmiş, 15 dakika üzerinden 2000 devirde 3 defa santrifüjle yıkanmış, sonunda eritrosit deposu üzerine 10 c.c serum fiziyojik konmuştur. Bundan Kahn tüplerine 0.1 ve tavşan serumlarının: 1/4, 1/8, 1/16, 1/32, 1/64 ve 1/128 dilüsyonlarından 0.2 şer c.c. ilâve edilmiştir. 37° derecede 2 saat sonunda ve ertesi sabaha kadar oda derecesinde bekletilerek okunmuştur. Sansibilize edilmemiş aynı koyun eritrositi süspansiyonunulan tavşan serumlarıyla şahitler de ikame edilmiştir. Alınan sonuçlar aşağıdaki 2 numaralı tabloda gösterilmiştir :

Tablo : 2 (Table : 2)

Zerkedilen antijen nev'i (Kind of antigen injected)	Hemaglütinasyon titreleri (Hemagglutination titre of rabbit's serum with)	
	Penisillinaz'la sensibilize (Sensitized with penicillinase)	Isıtılmış penisillinaz'la sensibilize (Sensitized with heated penicillinase)
Penisillinaz (Penicillinase)	-- --	-- --
Isıtılmış penisillinaz (Heated penicillinase)	-- --	-- --

Nötralizasyon testi — Her tavşanın serumu için 2 tüple çalışılmıştır. Tüplere evvelâ 0.5 c.c penisillinaz konmuş, üzerlerine 0.5 ve 1 c.c serum ilâvesinden sonra 37° derecede bir saat bekletilmiş, serum fiziyojikde hazırlanmış santiküpünde 200 ünite penicillin'i havi solüsyondan birer c.c katılmış sonra 3 saat 37° derecede bırakılmıştır. Her tüpün üzerine PH 7 buyyondan 10 c.c ilâve edilmiştir. Tüpler, stafilokok (aureus 209) un buyyondaki 24 saatlik kültürünün, buyyonla 1/5 sulandırılmışından, 0.05 c.c ile ekilmiştir. İmmün tavşan serumu yerine, normal tavşan serumu ile ve tavşan serumsuz (yalnız penisillinazlı) iki seri şahit ikame olunmuştur. Sonra tüpler 37° derecede 24 saat bırakılmıştır.

Sonuçları : Gerek şaliit, gerekse immün tavşan serumlarına ait tüplerin hepsinde normal üreme kaydedilmiştir.

2 — *Coli K 12* ile : Bu suşla ve bu suşun santiküpünde 1000 ünite penicillin ihtiva eden buyyonda üremeğe alıştırdılmış rezistan şekli ile PH 7 agarda 20 saatlik kültürlerinin serum fisiyolojikle, santiküpünde 1 milyar jerm ihtiva eden canlı süspan-siyonları hazırlanmıştır. Bunlardan tavşanlara 1,2 ve 4 c.c damarığıne ve birer hafta aralıkla zerk edilmiştir. Üçüncü zerkten 10 gün sonra alınan kanlarının serumu ile aglütinasyon, hemaglütinasyon ve nötralizasyon testleri yapılmıştır.

Aglütinasyon testi — Yukarıda bildirilen usulle yapılmıştır. Sonucu aşağıdaki 3 numaralı tabloda gösterilmiştir :

Tablo : 3 (Table : 3)

Zerkedilen antijen nevi (Kind of antigen injected)	Aglütinasyon titreleri (Agglut. titre of rabbit's serums with)	
	<i>Coli K 12</i> süsp. ile (Bact. fresh susp. of coli k 12)	Rezistans kazandırıl- mış <i>coli K 12</i> süsp. ile (Bact. fresh susp. with resistant form of coli k 12)
<i>Coli K 12</i> (<i>Coli K 12</i>)	1600 3200	3200 3200
(Resistant form of <i>Coli K 12</i>) (Resistant form of <i>Coli K 12</i>)	3200 3200	3200 3200

Hemaglütinasyon testi — Yukarıda bildirilen usulle, penisillinaz ve ısıtılmış penisillinaz'la sansibilize edilmiş koyun eritrositleri ile yapılmıştır. Ve aynı menfi sonuçlar kaydedilmiştir.

Nötralizasyon testi — Keza yukarıda bildirilmiş usulle çalışılmış ve benzer sonuç alınmıştır.

Sonuçları — *Coli K 12* ile hazırlanmış penisillinazdan 3 zerk yapılarak immü-nize kılınmış tavşan serumları; *coli K 12* ve bu suşun penisilline rezistans kazandı-rılmışını 100—1600 aglütine etmiştir. Penicilline mukavemet kazandırılmışın aglütinabilitesi biraz artmıştır.

Kaynar su buyyosunda 10 dakika ısıtılmış penisillinazdan zerkedilmiş tavşan serumları aglütinan çıkmamıştır.

Penisillinaz, yahut bunun ısılmışı ile sansibilize edilmiş koyun eritrositleriyle yapılan hemaglütinasyonda müspet bir sonuç alınmamıştır. Keza bu tavşan serum-larında, penisillinazı nötraliz eden antikor da ispat edilememiştir.

Coli K 12 ve bunun, santiküpünde 1000 ünite penicillin ihtiva eden buyyonda

üremeğe alıştırılmış rezistan şekli ile immünize edilmiş tavşanların serumları bu suşun kendisini, yahut mukavim kılınmış şeklini 1600—3200 aglutine etmişlerdir. Bu serumların düz ve çapraz aglutinan kudretlerinde bir fark kaydedilmemiştir. Keza bunlarda da penisillinazi nötralize eden bir kudret ispat edilememiştir. Aynı penisillinaz veya bunun ısıtılmış şekli ile sansibilize edilmiş koyun eritrositleriyle yapılan hemaglutinasyonda keza müspet bir sonuç alınmamıştır.

EXPERIMENTAL STUDIES ON COLI K 12 AND PENICILLINASE WHICH PREPARED FROM IT

Sadık GÖREN

Refik Saydam Central Institute of Hygiene

The strain of Coli K 12 has grown in broth containing increasing amount of penicillin by passages, every 24 hrs., from one to another media until it grows pretty well in broth which contain 1000 U penicillin/ml. Then, this penicillin-resistant strain of Coli K. 12, which obtained by several passages, was grown for five days in broth containing 1000 U penicillin and afterward the container left in the refrigerator for 24 hrs. and then, 24 hrs. in 37°C incubator. The same procedure repeated once again. Finally, the broth which contain microbe suspension filtered through Seitz EK filter and sterility test performed.

When this filtered broth tested with penicillin, it is observed that it neutralise 2500 U penicillin, and penicillinase activity of the broth disappeared if it is left into boiled water bath for 10 minutes.

This penicillinase and its heated form used for immunising of rabbits the following way : three seccessive i.v. injection of 1,2 and 4 ml. broth which contains penicillinase given once a week respectively and blood sample taken after ten days following the last injection. Agglutination, hemagglutination and mutealisation tests are performed afterward.

For agglutination test, 20 hrs. culture of Coli^oK 12 and its penicillin-resistant form. The tubes left in 37° C incubator for two hrs., for sensitising the cells. The results of agglutination tests given in Turkish text (Table 1).

For hemagglutination test, the sheep RBC treated the following way : 0.2 ml. washed sheep RBC suspended in 5 ml. broth containing penicillinase and also heated form. The tubes left in 37°C incubator for two hrs., for sensitising the celles. The RBC washed with saline three times. Supernatant fluid discarded and the cell re-suspended in 10 ml. saline. Immune rabbit sera inactivated at 56°C for half an hour, and dilution (1/4, 1/128) made in Kahn tubes using 0.2 ml. volume then 0.1

ml. sensitized sheep RBC added to every tubes. Non-sensitized cells used for control.

The tubes left into 37° C incubator for two hrs., then overnight in room temperature and the result read afterwards.

Neutralisation test, 0.5 ml. penicillinase mixed with 0.5 and 1 ml. immune rabbit sera and then left into 37° C incubator for one hour. Afterwards, 1 ml. containing 200 U penicillin in saline added to each tube and then tubes left into 37° C incubator again for three hrs. following, 10 ml. broth (PH 7) added, finally, 0.05 ml. 1/5 24 hrs. culture of staphylococcus aureus (209 PC1) in broth inoculated. As a control, two rows of tubes set up using normal rabbit serum and saline, instead of immune rabbit serum. The result read after 24 hrs. incubation at 37° C.

In an other experiment, agglutination, hemagglutination and neutralisation tests were performed with the sera of the rabbits immunised with Coli K 12 and with its penicillin-resistant variant as discribed. The result shown in Turkish title (Table III).

The result and conclusion : Immune sera prepared from Coli K 12 penicillinase has given agglutination with Coli K 12 in titre 1/100... 1/800, whereas with penicillin-resistant variat of Coli K 12 1/200... 1/1600 respectively. Therefor, agglutinability of penicillin-resistant strain of Coli K 12 with penicillinase immune sera seems increased little bit. Heated form of penicillinase has not any antigenic propertise as far as rabbit is concerned.

Sensitized sheep cell with penicillinase and heated form have not given any specific hemagglutination reaction so far. Same sort of result has been observed with neutralisation test.

Sera prepared in rabbit with the culture of Coli K 12 and its resistant form give 1/1600--1/3200 agglutination titre. Cross-agglutination test, has not shown any significant difference with two strain of Coli K 12.

Hemagglutination tests performed with these sera and the cells sensitized with penicillinase and its heated form were negative.

Neutralisation tests were also negative.

MAYI VASATTA BOĞMACA AŞISI HAZIRLANMASI VE İMMÜNİZAN KUDRETİ ÜZERİNDE ARAŞTIRMALAR

Dr. Ekrem GÜLMEZOĞLU [*]

Refik Seydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü, Ankara

Giriş :

Hornibrook (1) ve Cohen, Wheeler (2) mayi vasatta boğmaca basilinin Faz I karakterlerini muhafaza ederek üretmeğe muvaffak olmuşlardır. Bunlardan başka birçok müellifler üretime tesir eden faktörler hakkında çalışmalar yapmışlardır. (3, 4, 5, 6, 7). Mayi vasatta boğmaca basilini üretmenin pratik bakımından büyük önemi vardır. Çünkü, Kendrick tarafından modifiye edilen Bordet-Gengou vasatında üretilen ve tuzlu suda süspansiyon yapılarak hazırlanan boğmaca aşısında bulaşmanın fazla ve üremenin mahdut oluşu, emek, para ve zaman kaybına sebep olmakta ve geniş ölçüde istihsalı güçleştirmektedir. Buna mukabil, mayi vasatın hararetle sterilize edilmesi bulaşma ihtimalini hemen hemen ortadan kaldırmakta, kolayca geniş ölçüde istihsalı mümkün kılmaktadır. Bu sebeplerden, mayi vasatta aşı hazırlamak tercihe şayandır. Aynı zamanda mayi vasatta hazırlanan aşıda suda eriyebilen anti-jen miktarı daha fazladır. Farelerde yapılan muafiyet deneyleri ile mayi vasatta hazırlanan aşının B—G vasatında hazırlanan aşı kadar koruyucu olduğu gösterilmiştir (9). Lane'in (10) müşahedelerine göre de mayi vasatta hazırlanan aşı ile aşılanan çocuklarda aşı reaksiyonu Bordet—Gengou vasatında hazırlanan aşının tevlit ettiği reaksiyonlardan fazla değildir. Enstitümüzde Boğmaca aşısı Kendrick'in tavsiye ettiği şekilde hazırlanmaktadır. Bu travay muhtelif suşlarfa mayi vasatlarda aşı hazırlamak ve bu aşının koruma kudretini tayin maksadı ile yapılmıştır.

Metod ve Materialler

Suşlar : Tecrübelerde Faz I karakterinde 40103, 41405, 18323, 10536 No. lu Amerikan menşeli suşlar ile Enstitümüzde aşı istihsalı için kullanılan Neş'e, Nursel, Gün, Saadet ve Schering adlı suşlar denendi. Suşlar liyofilize edilmiş şekli ile muhafaza edilmektedir. Açılan suşların ilk pasajı Bordet—Gengou vasatına yapılır. Müteakip pasajlar bu kültürden mayi vasatlara yapılmaktadır.

Vasatlar : Tecrübelerde orijinal Cohen ve Wheeler vasatı ile bu vasatta yapılan değişikliklerle elde edilen beş farklı vasat kullanılmıştır. Bu tecrübelerde kullanılan cam eşyalar Bikromat-Sülfrik Asid solusyonu ile yıkanmıştır.

(*) Şimdiki adresi: Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı Enstitüsü ve Kliniği, Hacettepe Parkı, Ankara.

Cohen ve Wheeler tarafından tavsiye edilen aşı istihsal vasatı : (C.W. vasatı)

Casamino asid (Bacto)	10 gr.
Sodium Klorür	2.5 „
Potasyum dihidro fosfat KH_2PO_4	0.5 „
Magnesium klorür $MgCl_2 \cdot 6H_2O$	0.4 „
Nişasta (suda eriyen)	1.5 „
Calcium Klorür %1	1 cc.
Demir Sulfat $FeSO_4 \cdot 7H_2O$ %0.5	2.5 „
Bakır Sulfat $CuSO_4 \cdot 5H_2O$ %0.05	1.5 „
Cystein % 1	3
Brewer maya dialisatı	50
Damıtık su	1000

Casamino asid, tuzlar, fosfat ve Mg Klorür bir kısım damıtık suda eritilir. Nişasta ayrıca sıcak suda eritilip ilâve edilir. Diğer maddeler de buna katılır ve 1 litreye iblâğ olunur. PH 7,2 ye ayarlanır. Hazırlanan vasat tüp ve şişelere tevzi edilerek 120 C. de 15 dakika sterilize edilir.

Cohen — Wheeler vasatı modifikasyonları : Tecrübelerde orijinal C.W. vasatından maada diğer araştırmacılar (8) tarafından yapılan tavsiyelere uyarak hazırlanan aşağıdaki beş vasatta kullanılmıştır:

1 No. lu Vasat: Orijinal C.W. vasatındaki Brewer maya dialisatı yerine toz maya ekstresi konarak hazırlanmıştır. 1 litre vasata 3 gram ekstre konmuştur.

2 No. lu Vasat: 1 No. lu vasatın 100 cc. sine 0.005 gram histidin ve 0.01 gram arginin ilâve edilerek hazırlanmıştır.

3 No. lu Vasat: 2 No. lu vasatın 100 cc. sine 1 gram norit NV. ilâve edilerek 1 saat 3600 devirli santrifüjde çevrilip kömür çöktürülür ve üst kısmı alınır.

4 No. lu vasat: 1 No.lu vasatın 100 cc. sine 1 gram norit NV. ilâve edilerek 3 No. lu vasat gibi hazırlanmıştır.

5 No. lu vasat: Orijinal C.W. vasatına 2 No. lu vasattaki nisbetlerde l'histidin ve l'arginin ilâvesiyle hazırlanmıştır.

Aşı Hazırlanması : 4 ünçü pasajda 72 saat enkübe edilen Roux şişelerine son konsantrasyon % 0.02 olacak şekilde Merthiolat ilâve edilerek öldürülür, ve buz dolabında muhafaza edilerek aşı hazırlanır.

Üremenin ölçülmesi: Üremeler turbidimetrik olarak Coleman spectrophotometresinde 19 mm. lik tüplerde optik yoğunluk cinsinde ölçülerek kaydedilmiştir.

Aşılarda germ sayısı milletlerarası hüvanıklık standardı ile suya karşı çizilmiş grafiğe tatbik edilerek hesaplanmıştır.

Fare Koruma Deneyi :

Kalitatif usulde 11—14 gramlık beyaz farelere 1 cc. de 600 milyon organizm olan süspansiyondan 0.5 cc. periton içine tek doz halinde verilmiştir. Bu usulde tek grup olarak 45 fare kullanılmıştır.

Aşlandıktan 14 gün sonra 0.03 cc. de 200.000 canlı organizm (suş 18323) beyin içine enjekte edilmiştir. 3—14 günlerde tipik ârâzlarla ölenler tecrübeye ithal edilmiştir.

Kantitatif usulde (8) aynı cins fareler kullanılmıştır. Fareler 15'er olarak 3 gruba ayrılmış, gruplar 3 ayrı dozla aşılanmışlardır (1500 milyon, 300 milyon ve 60 milyon organizm). 14 gün sonra 200 ilâ 500 LD₅₀ dozda canlı basille enfekte edilmiştir. Farelerin % 50 sini koruyan aşidozu Read ve Munch metoduna göre (11) hesaplanmıştır.

Deneyler

I. Muhtelif suşların mayi vasatta üremeleri :

Üremeleri tetkik edilen suşlardan Neş'e, Nursel, Schering ve 18323 No. lu suşlar yukarıda bildirilen çeşitli mayi vasatlarda ilk pasajda zayıf bir üreme (0.35 ve 0.42 optik yoğunluk arasında) göstermişlerdir. İkinci pasajlarında ise hiç ürememişlerdir. 10536 No. lu suş ve Saadet suşu mayi vasatlarındaki ilk pasajlarında orta derecede bir üreme (0.51—0.53 Op. Yoğ.) göstermiştir. II'ci pasajda üreme zayıflamış (0.34 ve 0.39), III'cü pasajda ise hiç ürememişlerdir. Bu suşlar üzerinde vasatta Histidin ve Arginin ilâvesinin müsbet menfi bariz bir tesir müşahade edilmemiştir.

Yapılan tecrübelerde 40103 ve 41405 No. lu suşlarla yerli Gün suşunun mayi vasatlarda iyi ürediği tesbit edilmiştir. Tablo I de bu üç suşun muhtelif vasatlarda üçüncü pasaja kadar üreme dereceleri görülmektedir:

Tablonun tetkikinde görüldüğü gibi, kömürle muamele edilmiş vasatta her üç suş da —hıllıhassa 40103 No. lu suş— diğer vasatlara nisbetle iyi üremektedir. Vasatlara Histidin, Argin ilâvesinin veya maya dialisatı yerine toz maya hülâsası konmasının üreme üzerine kayda değer bir tesiri yoktur.

Dünya Sağlık Teşkilâtının 61 No. lu raporunda, Casamino asidlerin birbirinden farklı sonuçlar verdiği bildirilmiştir. Bizim üç muhtelif seri casamino asidi ve 40103, 41405 No. lu suşlar ile yaptığımız deneylerde alınan sonuçlar birbirinden farklıdır. Mayi vasatta iyi üreyen bu suşlarla 4 seri aşı yapılmıştır:

1 No. Aşı : Hazırlanması bakımından pratik kolaylığı olan, toz maya hülâsası ile hazırlanan C.W. vasatında üretilen 40103 No. lu suşla hazırlanmıştır. 1cc. sinde 45 milyar germ vardır.

TABLO I

Vasat	Suş	48 saatlik üremeler (optik Yoğ.)		
		I. Pasaj	II. Pasaj	III. Pasaj
Orijinal C.W.	Gün	—	0.49	0.37
" "	40103	—	0.60	0.77
" "	41405	—	0.50	0.40
Toz maya hülâsası ile hazırlanmış C.W.	Gün	0.42	0.39	0.29
	40103	0.63	0.48	0.52
	41405	0.41	0.40	0.41
Histidin, Arginin ilâve edilmiş 1 No. lu Vas.	Gün	0.35	0.35	0.37
	41405	0.55	0.62	0.69
	40103	0.43	0.47	0.43
Kömürle muamele edilen 2 No. lu vasat	Gün	0.51	0.49	0.41
	41405	0.92	0.83	0.84
	40103	0.49	0.57	0.53
Toz maya hülâsası ile hazırlanmış kömürle muamele edilmiş,	Gün	0.47	0.47	0.41
	40103	0.100	0.87	0.89
	41405	0.77	0.60	0.61
Histidin, Arginin ilâve edilmiş orijinal C.W.	Gün	—	0.49	0.37
	40103	—	0.55	0.52
	41405	—	0.64	0.60

2 No. lu Aşı: Orijinal C.W. vasatında yukarıda bildirilen metoda göre 40103 No. lu suşla hazırlanmıştır. 1 cc. sinde 14 milyar organizm vardır.

3 No. lu Aşı: 41405 ile orijinal C.W. vasatında hazırlanmıştır. 1 cc. sinde 10 milyar organizm vardır.

4 No. Aşı : Gün suşu ile orijinal C.W. vasatında hazırlanmıştır. 1 cc. sinde 6 milyar organizm vardır.

II. Hazırlanan aşılarıdaki mikroorganizmlerin morfolojik ve serolojik vasıfları:

Mayi vasatlarda üretilen mikroorganizmlerden morfolojikman bir değişme tesbit edilememiştir.

Gün, Saadet 18323, Schering suşlarının 1 cc. de 20 milyar hazırlanan süspan-siyonu standard Faz I aglütinan serum ile 1/20 aglütinasyon vermiştir. 10536, 41405 ve 40103 No. lu suşlar ise aynı standart serum ile 1/640 nisbetinde aglütinasyon vermiştir.

III. Fare Koruma Deneyi Sonuçları :

Hazırlanan dört aşının antijenitesini tayin için yapılan kalitatif fare koruma deneylerinin sonuçları Tablo II de gösterilmiştir:

TABLO II

No.	Aşı hazırlanması	Enfekte edilen fare sayısı	Yaşayan fare	Koruma kudreti %
1	40103 No. lu suşla ve maya ekstresile hazırlanan C.W.	41	18	44
2	40103 No. lu suşla orijinal C.W. de.	39	18	46
3	41405 No. lu suşla orijinal C.W. de.	43	17	40
4	Gün suşu ile orijinal C.W. de.	34	10	30
	Kontrol	15	3	20

Bu deney, 40103 sayılı suş ile hazırlanan aşının diğerlerinden daha üstün koruyucu bir tesiri olduğunu göstermiştir. Cohen - Wheeler vasatını toz maya ekstresi ile hazırlanmasının kolaylığı gözönüne alınarak 1 No. lu aşının standard aşı ve Enstitüde Kendrick usulüne göre hazırlanan aşı ile kantitatif olarak mukayesesi yapılmıştır. Neticeler Tablo III ve IV de görülmektedir:

TABLO III

Aşı	Aşılana fare	Aşı için verilen organizm	Enfekte edilen fare (*)	14 günlük müşahede		Koruma kudretli LD_{50}
				Yaşayan	Ölen	
Stand.	15	1500 milyon	11	9	2	135 milyon
"	15	800 "	11	7	4	
"	15	60 "	10	5	5	
1 No. lu aşı	15	1500 "	12	10	2	370 "
"	15	300 "	11	4	7	
"	15	60 "	12	3	8	
Kontrol			10	2	8	

(*) Fareler 200 LD_{50} ile enfekte edilmiştir.

200 LD_{50} verilen kontrol farelerinden ikisi yaşamıştır. Bu, kullandığımız farelerin boğmaca enfeksiyonuna mukavemelerinin farklı olduğunu göstermektedir.

TABLO IV

Aşı adı	Aşılana fare	Aşı için verilen organizm	Enfekte edilen fare (*)	14 günlük müşahede		Koruma kudretli LD_{50}
				Yaşayan	Ölen	
Enstitü	15	1500 milyon	14	8	6	586 milyon
"	15	800 "	12	6	6	
"	15	60 "	14	2	12	
Standard	15	1500 "	13	10	3	234 "
"	15	800 "	13	8	5	
"	15	60 "	14	2	14	
1 No. lu aşı	15	1500 "	12	7	5	743 "
"	15	300 "	14	9	5	
"	15	60 "	12	2	10	
Kontrol			15	0	15	

(*) Fareler 500 LD_{50} ile enfekte edilmiştir.

Sonuç

Yaptığımız deneyler Neş'e, Nursel, 10536, 18323, Saadet ve Schering suşlarının mayi vasatta aşı istihsaline yetecek kadar üremediğini ve buna mukabil Gün suşu ile ve Cohen - Wheeler tarafından aşı istihsalinde kullanılan 40103 ve 41405 No. lu suşların mayi vasatlarda ürettiği tesbit edilmiştir. Vasata histidin ve arginin ilâvesinin üremeğe müsbet veya menfi bir tesiri yoktur. Denediğimiz üç seri Casamino asid ile de farklı netice alınmamıştır. Vasatın kömürle muamelesi suşların üremesini arttırmaktadır.

Mayi vasatlarda üreyen mikroorganizmlerde morfolojik değişiklik olmamıştır. Gün, Saadet, 18323 ve Schering suşlarının Faz I serum ile 1/20 titresinde 10536, 40103 ve 41405 No. lu suşlar ise 1/640 titresinde aglütinasyon vermişlerdir.

40103 No. lu suş ve maya ekstresi ile hazırlanan Cohen-Wheeler vasatında ve 40103, 41405, Gün suşları ile orijinal C.W. de hazırlanan dört aşı ile yapılan fare koruma deneyinde en iyi sonuç 40103 No. lu suşla elde edilmiştir. Maya ekstresi ile hazırlanmış C.W. de bu suşla 1 cc. sinde 45 milyar mikroorganizm bulunan aşı hazırlanmıştır. Bu aşının ID₅₀ değeri birinci deneyde Standard aşının 2.7 misli ve ikinci deneyde 3.1 misli bulunmuştur. Enstitü aşısının ID₅₀ değeri ise, standard aşıya nazaran 2,5 mislidir. Bu hale nazaran hazırladığımız mayi vasattaki aşı Enstitümüzde Kendrick usulüne göre hazırlanan aşı kadar antijeniktir.

Teşekkür

Bu çalışmaya yaptığı yardımlarından dolayı Doç. Dr. Nusret H. Fişek'e ve standard aşı, aglütinan serum ve suş göndermek nezaketinde bulunan Dr. Grace Eldering ve Dr. M. S. Cohen'e teşekkürlerimi sunarım.

LİTERATÜR

- 1 — Hornbrook, J.W. Cultivation of Phase I H. Pertussis in a semisynthetic liquid medium. Pub. Health. Rep. 54. 1847. 1939.
- 2 — Cohen, S.M. and Wheeler, M.W. American J. Pub. Hlth. 36. 371. 1946.
- 3 — Wilson, R.J. Can. Pub. Health Jour. 36. 321—26. 1945.
- 4 — Enrell, L. and Taylor, E.M. Ibid. 226—7.
- 5 — Verwey, W.F. and Sage, D.J. Bact. 49. 520. 1945.
- 6 — Yosikazu, Watanabe. The Kitasato arch. of Exp. Med. XX. No. 1. 1952.
- 7 — Asano, Asao. Blo. Abs. Jan. 1954.
- 8 — World Hlth. Org. Tecnic. Rep. Ser. No. 61. 64—8. 1953.
- 9 — Kendrick, P.L. Elderlug, G. Dixon. Amer. Jour. Publ. Hlth. 37. 803. 1947.
- 10 — Kendrick, P.L. Elderlug. Amer. J. Publ. Hlth. 39. 179. 1949.
- 11 — William C. Boyd. Fundamentals of Immunology. 453. 1948.

THE GROWTH OF HEMOPHILUS PERTUSSIS IN THE LIQUID MEDIA AND THE ANTIGENECITY OF THE VACCINE PREPARED

Dr. Ekrem GÜLMEZOĞLU [*]

Refik Saydam Central Institute of Hygiene, Ankara, Turkey

The growth of nine strains of *Hemophilus pertussis* —namely, strains 40103, 41405, 18323, 10536. Neşe, Nursel, Gün, Saadet, and Schering— in Cohen-Wheeler medium and in its modifications are investigated and the antigenicity of the vaccines prepared in this media are tested.

Our observations are summarized as follow :

a— The strains Neşe, Nursel, 10536, 18323, Saadet and Schering did not grow satisfactorily. Strain Gün, 41405, 40103 grew well.

b— No difference in growth has been observed with three different batch of Casamino acid (Difco), which are tested.

c— Addition of L-Histidine and L-arginine (NBC) have no effect on growth.

d— Charcoal treatment helps to increase the growth.

e— Yeast extract (Difco) may substitute yeast dialysate satisfactorily.

f— Morphological characteristics of the organisms growing in liquid media are as the characteristics of phase I organisms.

g— The agglutination titer of the suspensions of the strains Gün, Saadet, 18323, and Schering is 1/20 with a phase I serum and the titer is 1/640 with the suspensions of 10536, 40103, 41405.

h— The antigenicity of four vaccine — namely, 1) Strain 40103 in C. W. medium prepared with yeast extract, 2) Strain 40103 in the original C.W. medium, 3) Strain 41405 in the original C.W. medium, 4) Strain Gün in the original C.W. medium — were evaluated with mouse protection test. Vaccine No. 1 and 2 gave the highest protection (Table II in Turkish text). Since it is easy to prepare the medium with yeast extract. We preferred medium 1 to prepare vaccine. Potency tests demonstrated that ID₅₀ value of Reference vaccine and Vaccine No. 1 is 135 and 375 million organisms respectively in the first experiment (Table III in Turkish text) and 234 and 743 million in the second experiment (Table IV in Turkish text). Since the slope of the response curve with our mouse stock is flat, it is not possible to compute fiducial limits satisfactorily. It seems that our vaccine is not as potent as reference vaccine, but it is as potent as the vaccine produced in this Institute according Kendrick's method (see Table IV in Turkish text).

I acknowledge the help of Dr. Nusret H. Fişek in this work and thank Dr. Grace Eldering and Dr. S.M. Cohen for sending me Reference vaccine. Phase I serum and strains.

(*) Present adress: Child Health Institute, Ankara School of Medicine, Hacettepe, Ankara, Turkey.

ANTİBİYOTİK HASSASİYET TESTİNDE SULU VE KATI VASATLAR

Sadık GÖREN

Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü

Çeşitli mikroorganizmaların antibiyotiklere hassasiyeti kadar aynı neviden olanların çeşitli suşlarının bile bu maddelere hassasiyet veya mukavemetinin başka, başka olduğu bir hakikattir. Bu sebeptendir ki, antibiyotik tedavisine başlanmadan, hattâ aşlandıktan bir müddet sonra hastalık âmilinin bu ilaçlara olan hassasiyetini ölçmek için bir iş olmuştur. Billiassa yıllar geçtikçe çeşitli mikroorganizmaların yaşlanan antibiyotiklere kazandıkları mukavemet nisbetinin artması karşısında hassasiyet teste kat'i bir lüzum bulunduğu aşikârdır.

Bu yazımızda Ankara'da ayırdığınız 51 stafilokok (42 si aureus ve 9 u albus triyetesii) suşu üzerinde sulu ve katı vasatlar kullanarak yaptığımız testlerin sonucunu bildireceğiz. Denediğimiz katı vasat Parke Davis firmasının 1956. 1 No. lu otes Thérapeutique'nin 18 inci sayfasında gösterilenden mülhemdir.

Materiyal ve Teknik

1 — Denenen antibiyotikler, laboratuvarında mukayese işlerinde standart gibi kullandıklarımızdan :

- a) Penicillin G. Kal., 0.001 gramında 1620 üniteyi havidir.
- b) Dihydrostreptomycin sulf., 0.0025 gramında 0.002 gr. esas unsur vardır.
- c) Terramycin hydroch. crist., 0.003 gramında 0.001 gr. esas unsuru havidir.
- d) Tetracyclin hydroch. crist., 0.0036 gramında 0.001 gr. esas unsur vardır.
- e) Chloramphenicol crist., 0.001 gramında aynı miktar esas unsuru havidir.

2 — Hassasiyet testlerinde sulu ve katı vasatlarla çalışılmıştır.

- a) Sulu vasat PH7.4 buyundur. Aynı kalibrideki tüplere 1,8 c.c. dağıtılmıştır.
- b) Katı vasat ise aynı PH lı agardır. 14 santimetre kuturdaki Petri plaklarına

doğruca veya 1/100 beygir karı ilâvesinden sonra 50 şer cc. dağıtılmıştır. Vasat alınduktan sonra flambe edilmiş ve soğumuş bistüri ile Petri'nin ortasından geçmek cidarların birer santimetre gerisinden başlamak üzere 8 milimetre genişlikte, şeritlerinde agar kesilmiş ve başaşağı tutularak bıçak ucuyla kaldırılan bu şeridi kendiinden düşmesi sağlanmıştır. Böylelikle vasatın kayması önlenmekte ve oluğun izami muhafaza edilmektedir.

3 — Antibiyotiklerin solüsyonları tecrübe günlerinde hazırlanmış, penicillin için serum fisiyolojik, diğerlerinde distile su kullanılmıştır.

- a) Buyyon tüplerinde santiküpünde 10 ünite penicillin'den 0,1 cc. (0.5U/cc)
" " " 100 mcgr. streptomycin'den 0,1 cc. (5 mcgr/cc.)
" " " 60 mcgr. terramycin'den 0,1 cc. (3 mcgr/cc.)
" " " 60 mcgr. chloramph'e'den 0.1 cc. (3 mcgr/cc.)
" " " 60 mcgr. tetracyclin'den 0.1 cc. (3 mcgr/cc.)

b) Petrilerdeki agarın ortasına yapılmış oluklara ise :

Santiküpünde 1 ünite penicillin solüsyonunda 0.5 cc.

- " 100 mcgr. streptomycin solüsyonunda 0.5 cc.
" 25 " terramycin solüsyonunda 0.5 cc.
" 25 " tetracyclin solüsyonunda 0.5 cc.
" 25 " chloramphenicol solüsyonunda 0.5 cc.

konmuştur. Sonra oda derecesinde bir ve soğuk odada da bir saat bekletildikten sonra ekim yapılmıştır.

4 — Ekim için aynı seriden olan buyyon vasatlarındaki 24 saatlik stafilokok kültürü kullanılmıştır. Buyyon tüplerine bu kültürlerin aynı buyyonla 1/100 sulandırılmışından 0.1 cc. agara ise bir ans miktarı ekilmiştir. Agara ekimde oluktan cidara doğru istikamet takip edilmiş ve birbirinden birer santimetre aralıkla oluğun iki tarafındaki her yüz üzerine rabatça 10 ayrı suş ekilmiştir.

5 — Şahit mikroorganizm olarak penicillin için P.C. 1—209 stafilokok aureus, streptomycin için P.C. 1—609 klebsiella pneumoniae ve diğerleri için P.C. 1—1001 sarcina Lutea suşlarının aynı seriden buyyondaki 24 saatlik kültürünün benzer inokülümleri kullanılmıştır.

6 — Okuma 37° derecede 24 saat tutulduktan sonra (agarların yüzü yukarıda) yapılmıştır.

a) Buyyon tüplerinde şahit olarak ikame edilen mikroorganizmler gibi tam herak kalanlar hassas kabul edilmiştir.

b) Agar plâklarında penicillin için şahit stafilokok aureus oluğun 10 milimetre gerisinden, streptomycin için şahit klebsiella pneumoniae oluğun 12 milimetre, sarcina luea ise terramycin'de oluğun 13, tetracyclin'de oluğun 13 ve chloramphenicol'de oluğun 22 milimetre gerisinden üremişlerdir. Mukayesede kullanılan 51 stafilokok suşu arasından oluğun gerisinden şahitlerinkine hemen yakın mesafelerle üreyenler hassas oluğun hemen yanbaşından üremişler ise mukavim kabul edilmiştir.

Münakaşa ve sonuç — Mütalâa ettiğimiz 51 stafilokok suşunun bildirilmiş olan konsantrasyonlarda, gerek buyyon vasatında, gerekse ortasından oluk açılmış agar

veya kanlı ağar plâkları üzerinde antibiyotiklere gösterdikleri hassasiyet ve mukavemetde tam konkördans bulunmuştur.

Mikroorganizmlerin çeşitli antibiyotiklere olan hassasiyetini ölçmede şüphesiz süyyon vasatı ile çalışma bilhassa değişik konsantrasyonları dahi ekzakt gösterecek bir usuldür. Oluklu plâk usulü, işi çok olan yerler için, defaten müteaddit mikroorganizmin hassasiyetini tayinde pratik bir değere maliktir.

THE ROLE OF LIQUID AND SOLID MEDIA IN THE TEST OF ANTIBIOTIC SENSITIVITY

Sadık GÖREN

Refik Saydam Central Institute of Hygiene

In this experiment 51 staphylococcus strains (42 of them were aureus and the remaining were albus) have been tested for the antibiotic sensitivity in liquid and solid media for comparison.

Infusion broth used as liquide media (IB 1.8 ml/tube, PH 7.4) and 1 % horse blood added agar or plain agar in large Petri dishes used as solid media. The detail of the technic given in Turkish text taken from "Notes Thérapentique, 1956, No. 1, published by Parke Davis Company" with some modification.

The antibiotics used, diluted freshly in the day of experiment. Penicillin diluted 10 U/ml and 1 U/ml in saline. The former used for liquid media by adding 0.1 ml/tube, final dilution become 0.5 U/ml and the last penicillin dilution used for solid media by adding 0.5 ml to each gutter in Petri dishes. Streptomycin diluted 100 mcgr/ml in distilled water and used similar way. For the Terramycin, tetracyclin and chloramphenicol 60 mcgr/ml and 25 mcgr/ml solutions prepared and 0.1—0.5 ml used afterwards as discribed before. Petri dishes left one hour in room temperature and another one hour in cold room before inoculation.

The strains of staphylococcus cultured in infusion broth for 24 hrs. then, diluted 1/100 in fresh broth and 0.1 ml inoculum used for liquid media and one loopful noculum used for solid media the following way: a straight line drawn from central ribbon toward the edge of the dishes. This way, one can test 10 strains at a time, in one Petri dishe.

As a control staphylococcus aureus 209 (PC1) used for penicillin, klebsiella pneumoniae 609 (PC1) for streptomycin and sarcina lutea 1001 (PC1) for the other three antibiotics.

The sensitivity degree of a strain for any antibiotic concluded by comparison the

sensitivity of control organism for the same antibiotic. In this experiment, staphylococcus aureus, control organism for penicillin starts to grow 10 mm apart from the gutter which contain antibiotic. Klebsiella pneumoniae 12 mm, sarcina lutea 22 mm respectively.

The result and conclusion : In this experimental condition, there were close relation in the sensitivity of each strain for different antibiotics in liquid and solid media. It seems liquid media have the advantage whenever one likes to test the sensitivity of one organism for different antibiotics and for their different concentrations. On the other hand, the solid media is more useful and has the advantage in testing many organism at a time in the same Petri dish for the same antibiotic.

STAFİLOKOKLAR VE ANTİBİYOTİKLER

Sadık GÖREN

Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü

Stafilokok enfeksiyonları dünyamın her tarafında günlük pratikte önemli bir yer işgal ederler. Bu mikroorganizmlerin diğerlerine nazaran antibiyotiklere mukavemeti seneler geçtikçe artmaktadır. Bu mukavemet rekorunun kırılmasında başta gelen penisillindir. Bu da antibiyotiklerin en eskisidir.

Penisilline mukavim suşları Barber 1946 da % 14 bulunmuşken bu nisbet 1948 de % 59 a yükselmiştir (1). Brıynogh 1949—1950 yıllarında % 38 tespit etmişken bu nisbet 1952 de % 62 ye yükselmiştir (2). Lund 1947—1948 senelerinde % 16. 1949—1951 de ise % 59 tespit etmiştir (3). Delcour 1953—1954 yıllarında mütalâa ettiği 100 stafilokok suşundan 68 ini penisilline mukavim bulmuştur (4).

Diğer antibiyotikler için de benzer müşahedeler zikredilmiştir. Meselâ Dearing ve Heilman, stafilokokların streptomisin, okzitetrasiklin ve klortetrasiklin'e olan mukavemetinin 1949 da % 9 tespit etmişlerken bu nisbet 1951 de % 36 ve 1953 de ise % 45 e yükselmiştir (6). Delcour 1953—1954 yıllarında ayırdığı 100 stafilokok suşundan % 10 unu kloromisetin, % 12 sini terramisin, % 13 ünü oreomisin ve % 43 ünü streptomisine mukavim bulmuştur (4).

Şüphesiz bu nisbetler zamanla daha da artacak ve bazı antibiyotiklerin bazı mikroorganizmler için geçerliği son derece azalacaktır.

1955 senesi ile 1956 nın ilk beş ayında insanlardan ayırdığımız stafilokok suşlarının beş antibiyotiğe olan hassasiyetini tetkik ettik.

Materiyel ve teknik

Stafilokok suşlarımızın 42 si aureus ve 9 u albus varyetesidir. Bunlar Ankara-da hastahane dışı çeşitli enfeksiyonlardan ayrılmıştır. Bu suşlarla yapılan coagulase testi müspettir.

Denenen antibiyotikler laboratıvarda mukayese işlerinde standart gibi kullanı-lanlardan :

- 1 — Penicillin G Kal., 0.001 gramında 1620 üniteyi havidir.
- 2 — Dihydrostreptomycin sulf., 0.0025 gramında 0.002 gram esas unsur vardır.
- 3 — Terramycin hydroch. crist., 0.003 gramında 0.001 gram esas mısuru havidir.
- 4 — Tetracyclin hydroch. crist., 0.0036 gramında 0.001 gram esas unsur vardır.
- 5 — Chloramphenicol crist., 0.001 gramında aynı miktar esas unsuru havidir.

Hassasiyet testi, a) aynı operasyondan olan PH7.4 buyyon vasatında yapılmıştır. Aynı kalibrede tüplere bu vasattan 1.8 cc. dağıtılmıştır. b) antibiyotiklerin denenen ünite veya mikrogramları 0.1 cc. hacim içinde bulunmak üzere tecrübe günü hazırlanmıştır. Penisillin için serum fisiyolojik, diğerlerinde distile su kullanılmıştır. Penisillin için 0.25 Ü/c.c.—1 Ü/c.c., Streptomisin için 2.5 mcgr/c.c.—5 mcgr/c.c., Terramisin ve Tetrasiklin için 1.5 mcgr/c.c.—3 mcgr/c.c., Kloramfenikol içinse 1.5 mcgr/c.c.—3 mcgr/c.c. ve 10 mcgr/c.c. miktarlarla çalışılmıştır. c) Stafilokok suşlarımızın aynı operasyona ait buyyon vasatındaki 24 saatlik kültürü gene aynı buyyon'la 1/100 sulandırılmış ve inokülüm olarak bundan 0.1 c.c. konmuştur. d) Şahit olarak P.C. 1—209 stafilokok aureus, P.C. 1—1001 sarcina lutea ve P.C. 1—602 klebsiella pneumoniae suşları birlikte çalıştırılmıştır. e) Sonuçlar 37° derecede 24 saat tutulduktan sonra tespit edilmiştir.

Bu sonuçlar aşağıdaki tabloda gösterilmiştir:

	42 Aureus suşundan (entre 42 souches, dorés)				9 Albus suşundan (entre 9 souches, blancs)				Şabitler (Temoirs)		
	Hasas sensibles	%	Mukavim resistans		Hasas sensibles	%	Mukavim resistans	%	S. aureus (P-209)	S.a. hit (P-100)	K. pneu. (P-609)
			Mukavim resistans	%							
Penicillin 0.25 U/cc.	33	78	9	22	6	67	3	33	-		
1 U/cc.	36	86	6	14	6	67	3	33	-		
Streptomyc. 2.5 mgr/cc.	31	74	11	26	9	100	0	0	+		
5.0 mgr/cc.	40	95	2	5	9	100	0	0	+		
Terramycin 1.5 mgr/cc.	27	64	15	36	9	100	0	0	-		
3.0 mgr/cc.	39	93	3	7	9	100	0	0	-		
Tetracyclin 1.5 mgr/cc.	39	93	3	7	9	100	0	0	-		
3.0 mgr/cc.	39	93	3	7	9	100	0	0	-		
Chloraaph. 1.5 mgr/cc.	0	0	42	100	0	0	9	100	+		
3.0 mgr/cc.	3	7	39	93	6	67	3	33	+		
10.0 mgr/cc.	39	93	3	7	9	100	0	0	-		

— Üreme önühdü (Pas de développement)

+ Üreme var (Développé)

Münakaşası — Stafilokoklarımız arasında aureus variyetesi, penisillinden albus'e nazaran daha hassastır. Streptomisinde ise tersine albus'ler, aureus'e bakarak çok daha hassastırlar. Bu hassasiyet müteakip üç antibiyotik için de böyle çıkmıştır. Terramisin, tetrasiklin ve kloramfenikol arasında: a) 1.5 mcgr c.c. konsantrasyonla başta tetrasiklin, sonra terramisin gelmektedir. Bu konsantrasyonda kloramfenikol'e suşlarımız tamamen mukavemet göstermişlerdir. b) 3 mcgr/c.c. konsantrasyonda ise tetrasiklin ve terramisin'in aktivitesi aynı çıkmıştır. Kloramfenikol'den ise aureus'lerin % 7 ve albus'lerin % 67 si hassasiyet göstermiştir. Bu antibiyotikten aureus ve albus stafilokok suşlarımız ancak 10 mcgr c.c. konsantrasyonla, terramisin'in 3 mcgr/c.c. ve tetrasiklin'in 1.5 mcgr/c.c. konsantrasyonu ile almanlara benzer sonuç vermiştir. c) Stafilokok suşlarımız arasında bu beş antibiyotiğin hepsine birden mukavemet gösteren olmamıştır. d) İn-vitro tecrübe edilen bu beş antibiyotikten kloramfenikol çok daha az aktif bulunmuştur. Ancak kloramfenikol'e orta veya yüksek rezistansa mâlik stafilokok suşlarına nadir rastlandığını da Finland bildirmiştir (7).

Sonuç — 1955 senesinde ve 1956 nın ilk beş ayında Ankara'da hastane dışı çeşitli enfeksiyonlardan ayrılmış 51 stafilokok suşu (42 si aureus, 9 tanesi albus variyetesi) beş antibiyotikle in-vitro denenmiştir. Topyekün

penisillin'in	0.25 U/c.c. ne % 23, 1 U/c.c. — % 17,
Streptomisin'in	2.5 mcgr/c.c. na % 21, 5 mcgr/c.c. na % 4,
Terramisin'in	1.5 mcgr/c.c. na % 30, 3 mcgr/c.c. na % 7.
Tetrasiklin'in	1.5 mcgr/c.c. na % 7,
Kloramfenikol'ün	3 mcgr/c.c. na % 82 ve 10 mcgr/c.c. na % 7 mukavemet tespit edilmiştir.

Bu nisbetler diğer memleketlerde tespit edilenlerin çok altındadır. Böyle olmakla beraber gerek stafilokokoksilerde, gerekse diğer mikroorganizmlerden olma süreçlerinde tedaviye başlanmadan hassasiyet testinin yapılması maksada en uygundur.

LİTERATÜR

- 1 — Barber M. — J. of Path. and Bact. 1947. 2. 64.
- 2 — Bruynogh G. — Rev. Belge path. et Med. Exu. 1951. 21. 194.
- 3 — Lund E. — Acta Path. et Mic. Scand. 1952. 31. 281. 1953. 33. 171
- 4 — Delcour G. — Ann. Soc. Belge. de Med. Trop. 1954. 4. 407.
- 5 — Dearling W.H. and Hellman F.P. — Proc. Mayo.Clin. 1953. 28. 121.
- 7 — Finland M. — Brit. Med. J. 1953. 1115.

Literatürde neşredilen Penicillin ölümleriyle pratikte karşılaşılanlar arasında sayı bakımından büyük bir boşluk mevcuttur. Aynı şey başka ilâçların tâli reaksiyonları için de söylenebilir. Hekim dikkatli olmak için neşredilmiş tebliğleri beklememelidir. Her hekimin karşılaştığı toksik ve allerjik reaksiyonları —kendi ismi açığa vurulmadan— bildireceği bir enformasyon bürosunun tesisi, yeni ilâçların tâli reaksiyonlarının bir an önce öğrenilmesi bakımından çok faydeli olabilir. Amerikan Tıp Cemiyeti Eczacılık ve Kimya Konseyinin Araştırma Komitesi böyle bir programın tatbik sahasına konması için hazırlıklar yapmaktadır.

tatbik şeklinde de olabilir. Hassaslaştırıcı veya hattâ reaksiyonu mucip dozun başka kaynakları da olması mümkündür. İstimakla Penicillinin allerjik vasfını kaybetmediği gösterilmiştir. Penicillinin zerkinde kullanılan enjektörlerin hassas şahıslarda semptomlar husule getirmeye yetecek miktarda allerjenik olarak aktif Penicillin ihtiva ettiği tespit edilmiştir. Mastitis tedavisi geçiren ineklerin sütü de Penicillin için hassaslaştırıcı bir kaynak teşkil edebilir. Pasiv olarak hassaslaştırılmış insan cildinde yaptığımız tecrübelerle istinaden, Poliomyelit aşısındaki Penicillin miktarının küçük olmasına rağmen hassas şahıslarda reaksiyon husule getirmeye yetecek miktarda olduğuna hükümlenabilir. Bununla beraber aşının kütle halinde immünizasyon programında kullanılması sonucu anafilaktik reaksiyonlar husule geldiğine dair neşriyat mevcut değildir. Fakat bu kütleli aşılama programları potansiyel olarak daha hassas bulunan kâhüllere tatbik edilmiştir.

Alınacak ders aşikârdır. Penicillin ancak kullanılması için kat'i endikasyon olan yerde tatbik edilmelidir. Eğer şahsın allerjik olduğu bilinir veya yapılan soruşturma bir allerji hikâyesini gösterirse, daha fazla dikkatli olmak icap eder. Önceden geçirilmiş bir âni reaksiyonu düşündüren bir vaziyet mevcutsa, penicillin zerki tehlikeli bir cür'et olur. Bu hallerde ve mümkün olduğu takdirde bütün vak'alarda bir cilt testi yapılmalıdır. Bunun için zayıf bir solüsyonda (cc. de 5000--10000 ünite) bir çizme testi yapılır. Bu negatif oldağı takdirde cc. de 1000 ünite kristalize Penicillin ihtiva eden solüsyondan 0.01 cc. kullanmak suretiyle deri içi testi yapılmalıdır. Anafilaktik reaksiyon gösteren şahısların büyük bir çoğunluğunda derhal bir kabarcık teşekkül edecektir. Bu testlerden herhangi biri müspet olduğu takdirde (yani 5--15 dakika zarfında kabarcık, eritem, veya kaşıntı husulü) Penicillin tatbiki tehlikelidir.

Penicilline ileri derecede hassas bir şahıs, anafilaktik reaksiyon antihistaminiklerle önlenemez. Mukayeseli yajalan deri testlerinden, Penicillinin markasını değiştirmenin de meseleyi halletmed'ği öğrenilmiştir. Şüpheli vak'alarda hıdayette küçük bir doz kullanmak uygun olur. Zerke hazır adrenalini daima el altında bulundurmalıdır. Fakat her şeyden evvel hekim, hastanın hakikaten Penicillin'e ihtivacı olup, olmadığını kendisine sormalıdır.

Âni bir reaksiyon karşısında ilk önce adrenalini akla gelmelidir. Eğer reaksiyon orta derecede ise 1/1000 lik adrenalini solüsyonundan 0.5 cc. intramusküler olarak zerkedilir ve icap ettiği takdirde bu doz, 5 dakika sonra tekrar edilir. Reaksiyon daha âni ve daha şiddetli ise 1.0 cc. adrenalini zerkedilmeli ve kısa bir müddet sonra bu miktar tekrar edilmelidir. Teneffüs zorluğu belirtileri mevcutsa adrenalinden sonra İamar içine aminyophylline (10 cc. de 250 mgm) zerkedilmelidir. Sun'i teneffüs icap edebilir. Hasta ilk 10--15 dakikayı atlatmışsa antihistaminikler zerk suretiyle verilebilir. Asthna, ürtiker gibi daha uzun devamlı olan semptomlar için ağızdan antihistaminikler verilebilir veya corticotropin, cortisone ve prednisone tatbik edilebilir.

İtrah edilmediği bir anda antijenle reaksiyona girmeye yetecek miktarda antikor husule gelmiş olmasıdır. Bu şekilde reaksiyon gösteren bir şahsın müteakip Penicillin tatbikinde aynı reaksiyonu göstermesi çok muhtemel ise de, ikinci bir enjeksiyonu reaksiyonsuz atlatan şahısların sayısı da bir hayli yüksektir. Sendromun devamı bir kaç saatten bir yıla kadar veya daha fazla olabilir; fakat en çok görüleni 1—3 haftadır. Pratik bakımdan mühim olan bu allerjik sendromun zuhur edeceğinin cilt testi vasıtasıyla önceden tayin edilemeyeceğidir. Hastalık herhangi malûm bir tedavi ile iyileştirilemez, fakat antihistaminikler, steroid hormonlar ve Corticotropin (ACTH) kullanmak suretiyle semptomlar kontrol altına alınabilir. Böyle bir reaksiyona karşı, Penicillin kullanılmasında muhafazakârlıktan başka, preventif olarak kullanılacak herhangi bir metod mevcut değildir. Penicillin tedavisi esnasında tatbik edilen bir antihistaminikin, günlerce sonra zuhur edecek allerjik reaksiyon üzerinde tesir icra etmesi beklenemez. Son zamanlarda Michigan Üniversitesinde yapılan kontrollu bir çalışma, böyle bir ameliyenin tesirsizliğini göstermiştir.

Ani tipteki reaksiyon, bir iki ürtikeriel lezyon ile asthma şeklinde olabildiği gibi, şok, şuur kaybı, ve anafilaktik ölüm şeklinde de olabilir. Tezahürat, Penicillin tatbikinden kısa zaman sonra başlar ve reaksiyon ne kadar ciddi ise o kadar erken zuhur eder. Fatal sonlanan anafilaktik reaksiyonların ekserisi birkaç saniye ile 10 dakika arasında husule gelir.

Ciddi anafilaktik reaksiyon gösteren hastada şok hali, bulantı ve kusma, şuur kaybı ve dispne veya teneffüsün kesilmesi görülür. Hasta nöbeti atlatacak olursa arkasından aşikâr bir astmatik teneffüs ve ürtiker çıkabilir. Fatal sonlanış nadir değildir. Her ne kadar birkaç ay önceye kadar tıbbi literatürde bildirilen ölüm sayısı 36 idi ise de, bunun hakiki rakkamın ancak küçük bir kesri olduğuna dair kuvvetli deliller mevcuttur. Şahsen bizim bildiğimiz ve literatüre geçmemiş çok sayıda ölüm vak'ası mevcuttur. Kaliforniya'da 1000 hekim arasında yapılan bir anket 7 ölüm vak'asını açığa çıkardı. Bu rakkam Amerikadaki hekim sayısının yüzde 0,67 sine tekabül ettiğinden, Birleşik Devletlerde 1000 den fazla ölüm zuhur ettiği tahmin edilebilir. İki yıl önce Amerika Birleşik Devletleri Halk Sağlığı Servisi Antibiyotik Kısmı, büyük hastahanelerde iki yıl zarfında Penicillin anafilaksisinden ölümlere ait bir anket yapmıştı. Memleketteki yatak sayısını yüzde 7,7 sine tekabül eden bu hastahaneler 19 ölüm vak'ası bildirmiştir. Buna göre hastahanelerdeki ölüm sayısının 247 olması beklenir. Fakat ekseri Penicillin tedavisi evde veya hekim muayenehanesinde yapıldığından, hakikatte bu rakkamın birkaç misli büyük olması icap eder.

Ciddi veya fatal anafilaktik reaksiyonların yakından tetkiki bize bazı önemli malûmat sağlar. Bu reaksiyonların mühim bir yüzdesi, asthina veya saman nezlesi olan şahıslarda husule gelmektedir. Vak'aların büyük bir ekseriyeti önceden Penicillin almış bulunuyordu. Anafilaktik reaksiyon ekseriya önceki tedavi arasından birkaç hafta veya ay geçtikten sonra meydana çıkar. Hassaslaştırıcı veya anafilaksi husule getirici doz, enjeksiyon şeklinde, oral tatbikat şeklinde, aerosol, pastil veya cilde lokal

PENİCİLLİN ALLERJİSİ

Samuel M. FEINBERG ve Alan R. FEINBERG

Türkçeye çeviren [*]: Şükrü KAYMAKÇALAN

Tedavideki ilâçlerin en mühim malızunu, bazı yeni ilâçlarla birlikte oldukça sık bir şekilde görülen toksik ve allerjik reaksiyonlardır. Penicillin bu bakımdan tipik bir misal teşkil eder. Penicillinin en binlerce hayatı kurtardığı ve milyolarca insanda enfeksiyonlara bağlı şikâyetleri azalttığı kabul edilebilir. Bununla beraber Penicillinin kullanılması pek çok sayıda allerjik reaksiyonlara sebep olmaktadır. Amerika Birleşik Devletlerinde senede 300 tondan fazla Penicillin inali —ki her biri 3 milyon üniteden teşekkül eden 150 milyonluk tedavi kürrüne tekabül eder—, Penicillinin ne kadar geniş bir şekilde kullanıldığı gösterir. Penicilline bağlı allerjik reaksiyonlar oldukça sık görülmekte ve bir artış arz etmektedir. Filhakika bugün Penicillin, ilâç allerjisi bahsinde birinci derecede önemli bir mesele olmuştur.

Penicilline bağlı allerjik reaksiyonların muhtelif tipleri mevcuttur. Cilt tezahürleri ürtiker, döküntü, eksfoliativ dermatit, temas dermatiti ve erythema nodosum veya erythema multiforme şeklinde görülür. Purpura da tespit edilmiştir. Artan sayıda periarteritis vak'aları bildirilmektedir. Serum hastalığı tipindeki reaksiyona bağlı olarak miyokard ve böbrek lezyonları tarif eden çok sayıda tehlikeler mevcuttur. Son zamanlarda penicillin allerjisi vak'alarında periferik kanda ve kemik iliğinde lupus erythematosus hücrelerinin tespiti, bu hususun daha ciddi visseral değişikliklerin ilk devresini teşkil edebileceğini düşündürür. Fakat Penicillinin sebep olduğu en mühim allerjik reaksiyonlar iki grupta toplanır: biri geç teşekkül eden, serum hastalığı tipinde; diğeri de âni teşekkül eden, anafilaktik tipte allerjik reaksiyonlardır.

Serum - hastalığı sendromu ürtiker, mafsallarda ağrı ve şişme, ateş, albuminuri ve bazan da visseral ve sinir sistemine ait değişikliklerden teşekkül eder. Ekseriya Penicillin tatbikinden 10 gün sonra zühür ederse de, 24 saat kadar erken (tâcil edilmiş reaksiyon) ve 4 hafta kadar da geç olabilir. Bu sendromun husulü —muhtelif gruplara göre değişmek üzere— yüzde 1 ilâ yüzde 5 arasında olmaktadır. Çocuklarda çok daha nadirdir. Penicillinin ilk tatbikinde de zühür ederse de, önceden Penicillin yapılmış olanlarda daha sık husule gelir. İlâcın ilk tatbikinden sonra husule gelen böyle bir reaksiyon için en muteber izahı tarzı, henüz antijenin tanı olarak

(*1 The Journal of The American Medical Association'un 3 Mart 1946 sayısında intisar etmiş olan bu yazının dilimize çevrilip, mecmuamızda basılmasına müsaade eden mütevellilere teşekkürlerimizi arz ederiz.

tée en 0.1 c.c., avait réalisé avec 0,1 c.c. d'inoculum venant d'une dilution au 1/100 d'une culture en bouillon (de même série) âgée de 24 heures à 37° de chaque souche. On a accompagné trois témoins à l'expérience: 1) staphylocoque aureus (P. C. I 209), 2) Sarcina lutea (P.C.I. 1001), 3) klebsiella pneumoniae (P.C.I. 602).

Les résultats avaient notés à la fin de 24 heures de séjour à 37° (voir les résultats au tableau dans le texte turc).

Discussion et conclusion — Entre 51 souches isolées à Ankara, provenant de l'extérieur, les variétés dorés sont plus sensibles à la pénicilline que les variétés blancs. Le cas était tout à fait contraire pour la streptomycine, la Terramycine, la tetracycline et la chloramphenicol.

Si on veut faire une comparaison selon l'activité, mesuré in-vitro, entre trois antibiotiques que nous avons utilisé avec une concentration de 1.5 mcgr/c.c., la tetracycline est plus active que la Terramycine, quant à la chloramphenicol, son activité était nulle à cette concentration.

Pour la concentration 3 mcgr/cc., la tetracycline et la Terramycine ont montrées la même d'activité, la chloramphenicol n'a montré la même d'activité qu'à la concentration de 10 mcgr/cc.

Entre nos staphylocoques nous n'avons pas remarqué aucune souche qui résiste au cinq antibiotiques.

Parmi les staphylocoques étudiés nous avons noté :

23 %	résistent à la pénicilline	0.25 U/c.c.
17 %	„ „ „ „	1 U/c.c.
21 %	„ „ „ streptomycine	2.5 mcgr/c.c.
4 %	„ „ „ „	5 mcgr/c.c.
30 %	„ „ „ Terramycine	1.5 mcgr/c.c.
7 %	„ „ „ „	3 mcgr/c.c.
7 %	„ „ „ tetracycline	1.5 mcgr/c.c.
100 %	„ „ „ chloramphenicol	1.5 mcgr/c.c.
82 %	„ „ „ „	3 mcgr/c.c.
7 %	„ „ „ „	10 mcgr/c.c.

Pour terminer, la résistance de nos staphylocoques aux cinq antibiotiques que nous venons de citer, est inférieure que les chiffres dernièrement signalés par divers auteurs.

STAPHYLOCOQUES ET ANTIBIOTIQUES

Sadık GÖREN

Institut Central d'Hygiène, Refik Saydanı -- Ankara

Les infections staphylococciques occupent une place importante dans la pratique journalière du chaque partie du monde. On a constaté partout que la résistance aux antibiotiques des staphylocoques (var. aureus et albus) s'augmente au fil des années et entre les autres c'est la pénicillino-résistance vient dans le premier ordre.

Barber qui ne trouve que 14 % de souches résistantes en 1946, ce chiffre s'élève à 59 % en 1948 (1). Pour Brynogh 38 % des souches de staphylocoques étaient résistantes en 1949—1950, tandis qu'en 1952 62 % résistaient à ce même antibiotique (2). Lund a démontré que cette résistance étant 16 % en 1947—1948, voit ce chiffre s'élever à 59 % en 1949—1951 (3). Sur 100 souches de staphylocoques isolées par Delcour en 1953—1954, 68 étaient résistantes à la pénicilline (4). Les essais de laboratoires confirment que la sensibilité des staphylocoques est aussi en continuelle diminution vis-à-vis des autres antibiotiques. Par exemple, d'après Dearing et Heilman, en 1949, 9 % des souches de staphylocoques étant résistantes à la streptomycine, à l'oxytétracycline et à la chlortétracycline, en 1951, 36 % des souches résistaient à ces mêmes antibiotiques et en 1953 ce chiffre s'élève à 45 %, Delcour trouve que ses souches, isolées en 1953—1954, 10 % résistent à la chloromycétine, 12 % à la terramycine, 13 % à l'auro-mycine et 43 % à la streptomycine (4).

Il paraît que cette résistance s'augmentera et l'efficacité de quelques antibiotiques seront tellement diminués avec le temps.

Ici nous donnerons les résultats sur la sensibilité aux cinq antibiotiques des souches de staphylocoques isolées par nous à Ankara de 1955 à mai 1956.

Matériel et technique

42 de ces souches sont des staphylocoques dorés et 9 blancs, toutes étaient isolées de l'extérieur et avaient un test à la coagulase positif. Les antibiotiques employées sont: 1) pénicilline G, calcium, 2) dihydrostreptomycine sulfate crist., 3) Terramycine hydrochloride crist., 4) tétracycline hydrochloride crist., 5) Chloramphenicol crist. Comme le milieu on a utilisé un bouillon au PH 7.4, répartis en tubes, 1.8 c.c. par tube. Les dilutions d'antibiotiques étaient préparées de même jour de l'expérience en eau salée (pour la pénicilline) et en eau distillée (pour les autres). L'ensemencement de chaque tube, renfermant la concentration voulue d'antibiotique ajou-