

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

T Ü R K
H İ J İ Y E N v e D E N E Y S E L
B İ Y O L O J İ D E R G İ S İ

Cilt : 36 — Sayı : 3

(1 9 7 6)

TURKISH BULLETIN OF HYGIENE AND EXPERIMENTAL BIOLOGY



REVUE TURQUE D'HYGIENE ET DE BIOLOGIE EXPERIMENTALE



TÜRKISCHE ZEITSCHRIFT FÜR HYGIENE UND EXPERIMENTELLE BIOLOGIE

TÜRK HİJ. DEN. BİYOL. DERG.

VOL : 36 — No : 3

ISSUED BY
PUBLIÉ PAR
HERAUSGEGEBEN VOM

REFİK SAYDAM MERKEZ HIFZISSIHA ENSTİTÜSÜ (ANKARA)

Senede Üç defa çıkar

The Bulletin is issued three times a year.

Revue paraissent trois fois par an.

Die Zeitschrift erscheint dreimal Jaerlich.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
1 — D. Ali Kemal BATUM Türkiye'de Difteri Profilaksisinde son 18 yıllık çalışmalar ve alınan sonuçlar	267
2 — Dr. Turhan DÜNDAR Türkiye'de son 25 yıl içinde (1951 - 1975) uygulanan Difteri aşısı, tüketilen Difteri serumu ile ihbar edilen Difteri vakaları arasındaki ilişkiler	273
3 — Vet. Hek. Bakt. Zeki KARAGÖL Tetanoz aşısı uygulamasındaki tarihsel gelişmeler ve sonuçları	283
4 — Abidin ÇAMDALI - Dr. Tekin İLDIR Barsak bakterilerinin tiplendirilmesi için yeni bir besiyeri Un Nouveau Milieu de Culture pour L'isolation des bacteries Intestinale	291 296
5 — Dr. Elhan ÖZLÜARDA - Bakt. Çiğdem ARTUK - Şükran ATALAY - Mahir KARAR 1975 - 1976 Influenza Mevsimi ve Laboratuvar Bulgularımız 1975 - 1976 Influenza Season and Results of the Laboratory Studies	298 311
6 — Dr. Selâhattin TEMELLİ - Uzman Kimyager Bahriye ÖZSÖZ - Eczacı Nida BESBELLİ - Kimyager N. Fıratlı İNAL - Kimyager Şenay KÜPÇÜ 1970 - 1976 Yılları arasında yapılan Toksikolojik Analizlerin İstatistik Değerleri Statistical Data of Toxicological Analysis Between the Years 1970 - 1976	314 317

7 — Eczacı Şefik ULUSOY

Cromlyn Sodium'un tavşan kanında aranması	318
Identification of Cromlyn Sodium in Rabbit Blood	322

8 — Dr. Orhan YALÇINDAĞ

İlaç Şekillerinde sentetik organik boyaların idantifikasyonu	323
--	-----

9 — Dr. Elhan ÖZLÜARDA

Inflüenzanın laboratuvar teşhisi için geliştirilmiş yeni yöntemler	329
--	-----

10 — T.T. Dr. Mustafa GÜREL - T.T. İffet ALĀATTİNOĞLU

Virus aşılarının hazırlanmasında doku kültürünün önemi	338
The Importance of Tissue cultures in the Preparation of Virus Vaccines	344

11 — Dr. Azmi ARI

Uluslararası Biyolojik Standardizasyon Derneğinin Biyolojik Maddelerinin Liyofilizasyonu ile ilgili Uluslararası 50. Simpozyumdan kısa izlenimler	346
---	-----

12 — Eczacı Ülker ALPTÜRK

Finlandiya ve Danimarka'daki İlaç kontrolü uygulaması hakkında	348
--	-----

**TÜRKİYEDE DİFTERİ PROFİLAKSİSİNDE
SON 18 YILLIK ÇALIŞMALAR
VE ALINAN SONUÇLAR (*)
(1957 - 1974)**

Dr. Ali Kemal BATUM
Refik Saydam Merkez Hıfızısıhha Enstitüsü
Bakteri Aşıları Üretim Lab. ları Gurubu, Ankara

(Dergiye verildiği tarih) : (21.9.1976)

Ö Z E T

1 — Difteri aşısı, difteri profilaksisinde başarı ile uygulanan bir aşıdır.

2 — Türkiye’de hassas yaş gurubunun tamamını içine alacak biçimde, Difteri aşısı uygulamasına, 1964 yılında başlanılmıştır.

3 — 1957 - 1974 yılları arası (18 yıllık) 0 - 8 yaş gurubuna sistematik Difteri aşısı uygulanabilseydi bu dönemde 73.130.830 doz aşı gerekirdi.

Buna karşılık, bu süre içinde 76.656.145 doz aşı gönderilmiş, bu miktarın ancak 55.378.639 dozu uygulanabilmiştir.

4 — Difteri aşısının, özellikle, son yıllarda geniş ölçüde uygulanması sonucu morbidite, mortalite ve letalite oranlarında bariz düşme bir düşme görülmüştür.

5 — Difteri aşısı uygulamalarına yeteri derecede önem verildiği takdirde, önümüzdeki bir kaç yıl içinde, Difterinin yurdumuzdan eradikasyonu mümkün olabilecektir.

GİRİŞ :

Difteri hastalığı *Corynebacterium diptheriae* ile meydana gelen toksik tablolı, akut bir enfeksiyondur.

Hastalık çok eski zamanlardan beri bilinmektedir. Etkeni 1884 de Kleps tarafından bulunmuş, 1889 da Löffler tarafından

(*) II - Mayıs - 1976 günü Refik Saydam Merkez Hıfızısıhha Enstitüsünde konferans olarak sunulmuştur.

izole edilmiştir. 1923 de Ramon, difteride formal - toksoidi hazırlamıştır. (1, 2)

Hastalık damlacık enfeksiyonu ile yayılır. Epidemiler genellikle sonbahar ve kış aylarında görülür. Hastalığa karşı mücadelede, en mühim konu hassas yaş gurubunun aşılmasıdır. Bunu portör tesbiti ile, hastaların tecrit ve tedavisi tamamlar. Buna, halkı eğitme ve diğer genel tedbirleri ilave edebiliriz. Ancak, Difteri profilaksisinde en mühim konu, hassas yaş guruplarının sistematik olarak aşılmasıdır.

Difteride, hassas yaş gurubu 0 - 8 olarak kabul edilir. Aslında hastalık, bütün yaş guruplarını etkileyebilmektedir. Ancak gerekli antikorların yaşlılarda bulunabilmesi ve aşılama sonuçlarının 0 - 8 yaş gurubunda daha iyi olması, bu ayrıma neden olmuştur.

Difteriye karşı aşılama ilk üç aylıktan başlanır. İlk aşılama 4 - 6 hafta aralıklarla üç defa uygulanır. Bir yıl sonra bir rapel yapılır, bunu takiben 3 - 4 yıl aralıklarla iki rapel daha yapılır. (3)

Aşı, Enstitümüzde evvelce Mueller ve Miller metodu ile hazırlanmaktaydı. Halen daha verimli olan Holt metodu kullanılmaktadır. Difteri aşısı halen, Difteri - Boğmaca - Tetanoz, Tifo - Difteri Tetanoz karmaları şeklinde hazırlanmakta ve uygulanmaktadır. Enstitümüzde hazırlanmakta olan, Difteri aşısının bir cc. de ortalama 25 Lf. ünite Difteri toksoidi mevcuttur ve uygulama dozu 1 cc. dir.

Hastalık, memleketimiz de zaman, zaman, epidemiler yapmış, gerek ihbar ve gerekse ölüm bakımından ön sıraları işgal etmiştir. Buna rağmen sistematik aşılama ancak 1963 - 1964 yıllarında programa alınabilmiştir.

Bu araştırmada, 18 yıl içinde çıkan olguların, genel nüfusa göre morbidite ve mortalite nisbetleri ile, aynı yıllarda sahaya gönderilen ve sahada uygulanabilen aşı dozlarını karşılaştırmayı faydalı buldum.

MATERYEL VE METOD :

1 — Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığınca yayınlanan hastalık ve ölüm istatistikleri. (4, 5, 6, 7)

2 --- Uygulama alanına sevkedilen difteri aşı dozları. (8)

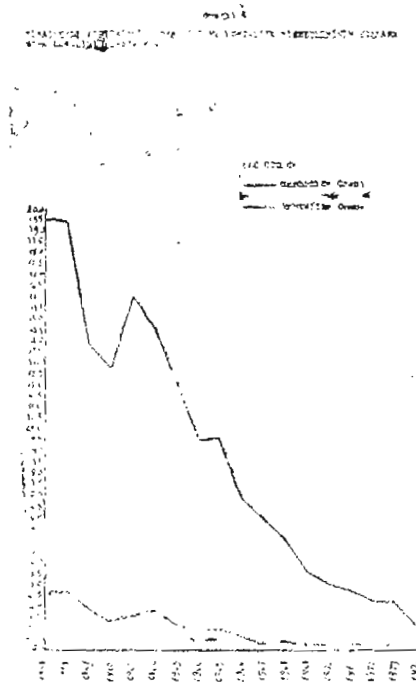
3 — Sahada uygulanabilen difteri aşı doz miktarları. (4, 5, 6, 7, 9.)

1957 yılından önce, tatmikâr istatistikler bulunmadığından araştırma, 1957 - 1974 yılları arası gözönünde tutularak yapılmıştır. Araştırmada, difteri olgularının yıllara göre durumu incelenmiş ve genel nüfusa oranları gözden geçirilmiştir. Aynı yıllarda 0 - 8 yaş gurubu üzerinden yıllık difteri aşısı ihtiyacı hesap edilmiş ve uygulama alanına gönderilen aşı ile, uygulanabilen aşı miktarları araştırılmıştır. Sonuçlar karşılaştırılmıştır.

TARTIŞMA VE SONUÇ :

1957 - 1962 yılları içinde ihbar edilen difteri olguları arasında bir karşılaştırma yapmak, oldukça güçtür. Çünkü, bu dönemde ihbar sistemi iyi çalışmadığından, olgu sayıları gerçekleri ortaya koymaktan çok uzaktır.

Bu yıllarda, uygulanabilen aşı dozu, gerçek ihtiyacın ancak % 15 - % 30 zunu karşılayabilmiştir. Bu yetersiz uygulamalara rağmen hastalık ve ölüm oranlarındaki düşüşler gözden kaçmamaktadır. (Tablo : I, Grafik : I)

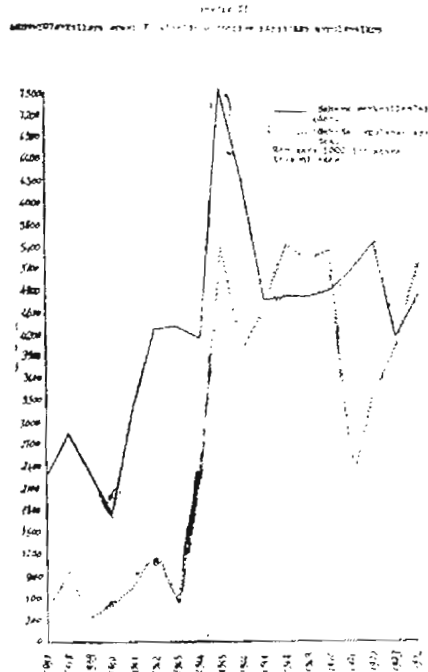


1964 yılından itibaren başlanan, sistematik aşılama ve alınan diğer tedbirlerle, morbidite ve mortalite oranları süratle düşmeye başlamıştır. Morbidite nisbeti, 1957 de yüzbinde 19.4 iken, 1962 de 14.7 ye, 1965 yılında 9.6, 1967 de 5 ve 1974 de ise 1.21 e düşmüştür.

1957 de difteriden ölüm adedi 635 iken, 1974 de bu rakam 25 e düşmüştür. Letalite oranı, 1957 de binde 13 iken, 1974 de 5.3 dür.

1964 yılından itibaren, yapılan sistematik aşılamanın etkileri, hastalık ve ölüm istatistiklerinde hissedilir düşme yaratmıştır. 1965 yılından itibaren yurdumuzda, difteri morbidite ve mortalite oranları sür'atle düşmüştür.

Bu araştırmaların yanı sıra, saha ihtiyacının ne ölçüde karşılanabildiği ve gönderilen difteri aşılarının ne oranda uygulandığı araştırılmıştır. 1957 yılında sahanın difteri aşısı ihtiyacı olan 3.113.295 doz aşı yerine, Enstitümüzden sahaya 2.240.000 doz difteri aşısı sevk edilmiş ve ancak bununun 450.930 dozu sahada uygulanabilmiştir. (Tablo : II, Grafik : II)



Bu durum, 1964 yılına kadar devam etmiştir. 1964 yılında sahaya gönderilen difteri aşılarının yarısı uygulanabilmiştir. Uygulanabilen miktar, hassas yaş gurubunun ancak 2/3 ünü içine almaktadır.

Sahadaki, difteri aşısı uygulamalarındaki aksaklıklara rağmen, Enstitümüz, sahanın difteri aşısı ihtiyacını, 1962 yılından itibaren tam olarak karşılayabilmiştir.

1971 ve 1972 yıllarındaki aksamalar istisna edilirse, 1965 yılından itibaren sahaya gönderilen difteri aşıları uygulamaları oldukça başarılı olmuş ve uygulamaların sonuçları, hastalık istatistiklerinde etkisini göstermiştir. Hastalık ve ölüm oranları gittikçe düşmüştür.

Difteri aşısı uygulamalarına yeteri derecede önem verildiği takdirde, önümüzdeki bir kaç yıl içinde, difterinin yurdumuzdan eridikasyonu mümkün olabilecektir.

TABLO : I

Yıllar	Nüfus	Olgu adedi	Ölüm sayısı	Morbidite 1/100000	Mortalite 1/100000	Letalite 1/1000
1957	25.333.000	4.924	635	19,40	2,50	13,0
1958	26.113.000	4.999	661	19,30	2,60	12,3
1959	26.921.000	3.803	483	13,60	1,80	13,4
1960	27.755.000	3.532	366	12,70	1,31	10,0
1961	28.449.000	4.573	415	16,10	1,45	9,
1962	29.160.000	4.279	475	14,70	1,62	11,
1963	29.889.000	3.575	362	12,00	1,21	10,
1964	30.635.000	2.921	300	9,5	0,97	10,
1965	31.550.000	3.025	303	9,6	0,96	10,
1966	32.500.000	2.223	169	6,8	0,52	8,
1967	33.467.000	1.834	166	5,	0,4	9,
1968	33.706.000	1.696	136	5,	0,4	8,
1969	34.514.000	1.233	104	3,5	0,3	8,
1970	35.384.000	1.110	63	3,	0,17	5,67
1971	36.039.000	998	67	2,76	0,18	6,7
1972	36.979.000	792	74	2,11	0,2	6,7
1973	37.885.000	892	58	2,09	0,15	6,5
1974	38.813.000	470	25	1,21	0,06	5,3

TABLO : 2

Yılı	İhtiyaç	Sahaya gön- derilen aşı	Uygulanan aşı *	Uygulanmayan aşı dozu
1957	3.313.295	2.280.000	450.093	1.829.907
1958	3.198.845	2.828.000	966.237	1.859.763
1959	3.258.523	2.322.000	359.605	1.962.395
1960	3.420.218	1.741.000	904.815	836.185
1961	3.461.657	3.286.500	1.020.100	2.266.400
1962	3.480.029	4.278.000	1.262.300	3.015.700
1963	3.570.835	4.321.000	1.247.624	3.073.376
1964	3.664.024	4.081.000	2.213.892	1.867.408
1965	3.766.507	7.518.000	5.312.925	2.205.075
1966	3.876.145	6.212.000	3.952.530	2.259.470
1967	3.986.876	4.659.000	4.540.145	148.855
1968	4.047.653	4.674.535	5.402.802	—
1969	4.106.630	4.663.060	5.267.522	—
1970	4.265.607	4.739.215	5.348.476	—
1971	5.333.462	5.078.205	4.556.469	521.736
1972	5.426.711	5.424.950	3.409.955	2.014.995
1973	5.536.618	4.079.810	4.034.921	44.889
1974	5.655.395	4.441.930	5.126.228	—
Toplam	73.130.830	76.656.145	55.376.639	23.906.154

K A Y N A K L A R

- 1 — Onul, B., İnfeksiyon Hastalıkları. Ankara, 1984.
- 2 — Akyay, N., Türkiye'de Difteri Problemi ve Kitle İmmünizasyonu ile Eradikasyon İmkânları. Türk İjiyen ve Tecrübi Biyoloji Dergisi. Cilt : XVIII, Sayı : 2 - 3, 168 - 179, Ankara, 1958.
- 3 — Aşı ve Serum Uygulama Rehberi. Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı, Sağlık İşleri Genel Müdürlüğü, Yayın No : 426, 1973.
- 4 — Tunca, Y., Sıhhat ve İçtimai Muavenet Vekâleti, Tıbbi İstatistik Yıllığı, 1945 - 1955, Yayın No : 226.
- 5 — Tunca, Y., Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı, Çalışmaları ve Tıbbi İstatistik Yıllığı, 1956 - 1959, Yayın No : 265.
- 6 — Tunca, Y., Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı Çalışmaları ve Tıbbi İstatistik Yıllığı, 1960 - 1963, Yayın No : 317.
- 7 — Türkiyede Sağlık İstatistik Yıllığı, 1964 - 1967, Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı, Sağlık Propogandası ve Tıbbi İstatistik Genel Müdürlüğü. Yayın No : 413.
- 8 — Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü Yıllık Çalışmaları. Türk Hijiyen ve Tecrübi Biyoloji Dergisi, 1958 - 1974 sayıları.
- 9 — Sağlık Hizmetlerinde 50 yıl. Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı Sağlık Propogandası ve Tıbbi İstatistik Genel Müdürlüğü, Yayın No : 422, 1973.

**TÜRKİYE'DE SON 25 YIL İÇİNDE (1951 - 1975) UYGULANAN
DİFTERİ AŞISI, TÜKETİLEN DİFTERİ SERUMU İLE İHBAR
EDİLEN DİFTERİ VAKALARI ARASINDAKİ İLİŞKİLER (*)**

Dr. Turan DÜNDAR
Halk Sağlığı Uzmanı

Refik Saydam M. Hıfz. Enstitüsü
Bakteri Aşıları Üretim Lab. Gr. Başkanlığı
Laboratuvar Şefi
(Dergiye verildiği Tarih : 15.2.1977)

Ö Z E T

1 -- Bir toplunda difteri hastalığının kökünden kazınması o toplumdaki hassas yaş grubunu (0 - 8 yaş) bütünü ile ve zamanında difteri aşısı ile bağışık kılmakla mümkündür.

2 — Difteri hastalığının tedavisinde antitoksik bir serum olan difteri serumu kullanılmaktadır. Ancak;

Tedaviye geç başlandığı takdirde serum etkisiz kalır ve ölüm oranı yükselir.

3 — Türkiye'de 1965 yılından bu yana toplu ve sistematik olarak uygulanmakta olan difteri aşısının tüketimi giderek artış göstermektedir. Buna karşılık difteri vakaları memnuniyet verici oranlarda azalmış ve keza difteri serumu sarfiyatı da 1965 yılından bu yana her yıl düşmekte devam etmiştir.

4 — 1965 - 1975 yılları dönemi içinde ortalama olarak yılda 5 milyon doz difteri aşısı uygulanabilmiştir.

Bu biçimde sürdürülen son 11 yıllık difteri aşısı uygulamaları sonucu ülkemizde difteri epidemileri ortadan kalkmıştır.

5 — Son yıllarda görülen difteri vakaları sporadik niteliktedir. Bu da Türkiye'de difterinin epidemik zincirinin kırıldığını açıkça göstermektedir.

6 — Ülkemizde yeniden difteri epidemilerinin görülmesi ve sporadik vakaların daha da zaltılabilmesi için her yıl nüfusumuza yeni katılan çocukları sistematik olarak aşılama tabi tutulmaları gerekmektedir. Bu gerçeğin hiç bir zaman unutulmaması lazımdır.

(*) 1.3.1977 tarihinde Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsünde; 24.3.1977 tarihinde, Ankara Mikrobiyoloji Derneğinde; 28.4.1977 tarihinde Hacettepe Üniversitesi Toplum Sağlığı Bölümünde tebliğ edilmiştir.

GİRİŞ :

Difteri, bulaşıcı hastalıklar içinde letalitesi en yüksek olan bir hastalıktır. (1)

Bu gü geri kalmış ülkelerde tahribatını devam ettirmekte olan difteri, ileri ülkelerde eradike edilmiş yani kökü kazınmış durumdadır.

Difteriye karşı savaşta toplu ve sistematik aşı uygulamalarının değeri çok büyüktür. Çünkü:

Difteri aşısı % 1 - 2 kişisel faktörler dışında yüzde yüz bağışıklık sağlayan bir aşıdır.

Difterinin, daha çok 0 - 8 yaş grubunu tutan bir hastalık olması nedeniyle difteriye karşı aşı uygulamaları bu yaş grubuna yöneltilmektedir. (2)

Türkiye'de 1960 yılına kadar tek difteri aşısı, 1961 - 1964 yılları arasında kısmen karma difteri aşısı uygulanmış ve 1965 yılından bu yanada 0 - 5 yaş grubuna difteri + boğmaca + tetanoz, 6 - 8 yaş grubuna difteri + tifo + tetanoz, 10 yaş üstüne tifo + tetanoz karma aşıları toplu ve sistematik olarak uygulanmaktadır. (2, 3)

1965 - 1975 yıllarını kapsayan dönem içinde sahaya karma aşı şeklinde 75 milyon doz difteri aşısı gönderilmiş ve bu miktarın 51 milyon dozu uygulanabilmiştir. (tablo : 2, 10 - 17)

Difteri profilaksisinde difteri aşısının büyük önemi kadar, difteri tedavisinde de difteri serumunun büyük yeri vardır.

Enstitümüzde üretilen difteri serumlarının 1 cc de 800 - 2000 antitoksik ünite bulunmaktadır. Bu serumlar pratiğe 1500 - 10000 ünitelik işşeler içinde çıkartılmaktadır.

Difteri serumları sağlık kuruluşlarımız tarafından tedavide kullanılmak üzere Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsünde talep edildiği zaman gönderilmektedir. Bu duruma göre :

Sahanın Enstitümüzden talep ettiği difteri serumları az bir kayıpta olsa tamamı kullanılmaktadır diyebiliriz.

Materyel ve metod :

Konumuz verilerinin toplanmasında üç ana kaynaktan yararlanılmıştır. Şöyleki :

1 — Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü arşiv dökümanları.

Bu dökümanlardan Enstitümüz tarafından üretilerek sahaya gönderilen yıllık difteri serumu miktarının tesbitinde;

2 — Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı Tıbbi İstatistik Yıllıkları.

Bu yıllıklardan sahadā uygulanan koruyucu nitelikleri difteri aşısı doz sayısının yıllara göre dağılımının tesbitinde;

3 — Devlet İstatistik Enstitüsü Hastalık ve Ölüm Kayıtları Bu kayıtlardan da difterinin son 25 yıl içinde gösterdiği hastalık ve ölüm durumlarının aydınlatılmasında yararlanılmıştır.

Bu kaynaklara dayanılarak iki tablo ve iki grafik hazırlanmış bulunuyor. Bu tablo ve grafiklerin aralarındaki ilişkiler araştırılarak bir çok önemli sorulara cevaplar bulunmaya çalışılmıştır. Örneğin :

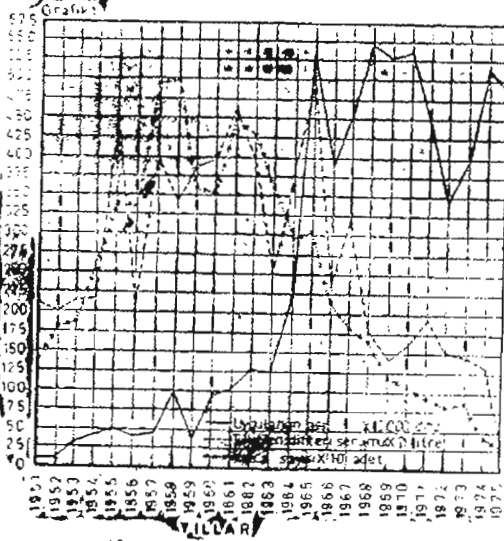
Difteri serumu en çok hangi yıllarda sahadan talep edilmiştir?, difteri serumu talebinin uygulanan difteri aşısı dozu sayısı ile bir ilişkisi varmıdır?, karma difteri aşısının toplu ve sistematik olarak uygulanması neler kazandırmıştır?, difteri aşısı uygulamaları yeterlidir?, batı ülkelerinde olduğu gibi yurdumuzda da difteri eradikasyonu mümkünmüdür? v.b.

Tartışma ve sonuç :

Tablolar (1, 2) son 25 yılı (1951 - 1975) kapsayan difteri istatistik değerlerinin rakamlarla belirtilmesi amacıyla;

Grafikler (1, 2) ise tablolardaki rakamlardan yararlanarak verilerin yıllar içindeki gidişini daha iyi izleyebilmek amacıyla hazırlanmıştır.

Türkiye'de uygulanan difteri aşısı ve tüketilen difteri serumu miktarları ile ihbar edilen difteri vak'a sayısının yıllara göre gidisi (1951-1975)



Grafik 1 i inceliyelim : Bu grafik, Türkiye'de uygulanan difteri aşısı ve tüketilen difteri serumu miktarları ile ihbar edilen difteri vaka sayısının yıllara göre (1951 - 1975) gidişini göstermektedir.

**TÜRKİYE'DE İHBAR EDİLEN DİFTERİ VAKA VE ÖLÜM
SAYILARI İLE MORBİDİTE, MORTALİTE VE LETALİTE
ORANLARININ NÜFUS VE YILLARA GÖRE DAĞILIMI
(1951 - 1975)**

TABLO : I

Yıllar	Nüfus	ihbar edilen Morbidite Mortalite Letalite				
		vaka ad.	ölüm ad.	1/00000	1/100000	1/100
1951	21102000	1360	153	6,4	0,72	11
1952	21754000	1806	176	8,3	0,80	10
1953	22427000	1876	250	8,4	1,11	13
1954	23121000	2614	342	11,3	1,47	13
1955	24064763	3460	383	14,4	2	14
1956	24573000	3445	533	14	2,16	15
1957	25333000	4924	655	19,4	2,50	13
1958	26113000	4999	661	19	2,52	13
1959	26921000	3603	483	13,6	1,80	13
1960	27755000	3532	366	12,7	1,31	10
1961	28449000	4573	415	16,1	1,45	9
1962	29160000	4279	475	14,7	1,62	11
1963	29889000	3575	362	12	1,21	10
1964	30835000	2921	300	9,5	0,97	10
1965	31500000	3025	303	9,6	0,96	10
1966	32500000	2223	169	6,8	0,52	8
1967	33467000	1834	166	5	0,40	9
1968	33706000	1696	136	5	0,40	8
1969	34514000	1233	104	3,5	0,30	8
1970	35605176	1110	63	3	0,17	5,67
1971	36039000	998	67	2,76	0,18	6,70
1972	36979000	792	74	2,11	0,20	9,30
1973	37885000	893	58	2,09	0,15	6,50
1974	38813000	470	25	1,21	0,06	5,30
1975	40197669	265	18	0,67	0,04	6,70

**REFİK SAYDAM MERKEZ HIFZISSİHHA ENSTITÜSÜ
TARAFINDAN SAHAYA GÖNDERİLEN DİFTERİ SERUMU İLE
SAHADA UYGULANAN DİFTERİ AŞI DOZUNUN
YILLARA DAĞILIMI (1951 - 1975)**

TABLO : 2

<u>Yıllar</u>	<u>uyg. dif. aşı dz. ad.</u>	<u>sah. gön. dif. ser. (Lt.)</u>
1951	129485	418
1952	136414	401
1953	306879	427
1954	420349	435
1955	500860	879
1956	389782	429
1957	450093	796
1958	966237	682
1959	559605	775
1960	904815	790
1961	1020100	933
1962	1262360	788
1963	1247624	518
1964	2213892	767
1965	5312935	997
1966	3952530	475
1967	4540145	642
1968	5402802	356
1969	5267522	279
1970	5348476	324
1971	4556469	397
1972	3409955	301
1973	4034921	299
1974	5126228	262
1975	4888522	92

Uygulanan difteri aşı dozu sayısı 1951 yılında 129 bin doz kadardır. Bu sayı giderek artmış, 1963 yılında 1 milyon, 1964 yılında 2 milyon, 1965 yılında da 5 milyon doza yükselmiş ve bu yıldan itibaren yıllık uygulanan difteri aşı dozu sayısı 5 milyon doz civarında seyretmeye başlamıştır.

1951 - 1975 yıllarında sahanın talep ettiği difteri serumu 1951 yılında 418 litre olup bu miktar 1955 de 879 Lt., 1957 de 706 Lt., 1961 de 933 Lt. ve 1965 yılında da 997 litreye ulaşmıştır. Ancak; Bu yıldan yani 1965 yılından itibaren sahanın Enstitümüzden talep ettiği difteri serumunda hızlı bir azalma başlamıştır. Şöyleki

1965 yılında 997 litre olan talep 1967 de 642 Lt., 1971 de 397 Lt., 1973 yılında 299 litre olmuş ve 1975 yılında 92 litreye kadar düşmüştür.

Son 25 yıl içinde yıllara göre ihbar edilen difteri vaka sayısına gelince :

1951 yılında 1360 olan vaka sayısı giderek artmış, 1957 - 1958 yıllarında beşer bin 1961 - 1962 yıllarında ortalama 4400 er ve kaya yükselmiş ve 1965 yılından itibaren hızla azalmaya başlıyarak 1975 yılında 265 difteri vaka sayısına kadar inmiştir.

Grafik : 2, tablo : 1 deki son üç sütunun rakamlarından yararlanılarak Türkiye'de difteri morbidite, mortalite ve letalite oranlarının son 25 yıl içindeki gidişi belirtilmiştir.

Her üç oranda da 1951 - 1975 yılları arasında giderek düşüşler kaydedilmektedir. Örneğin :

Morbidite oranı 1957 ve 1958 yıllarında 19, 1961 ve 1962 yıllarında 15 - 16 iken 1975 yılında 0,67 ye inmiştir.

Mortalite oranı 1957 ve 1958 yıllarında 2,5 1961 - 1962 yıllarında 1,5 iken giderek hızlı bir düşüş göstermiş ve 1975 yılında mortalite Oranı 0,04 e inmiştir.

Letalite oranı 1956 yılında 15 iken giderek azalmış ve 1975 yılında 6,7 e düşmüştür.

Difterinin son 25 yıl içindeki bu görünümüne bakarak bazı sonuçlara varmamız mümkün bulunmaktadır. Şöyleki :

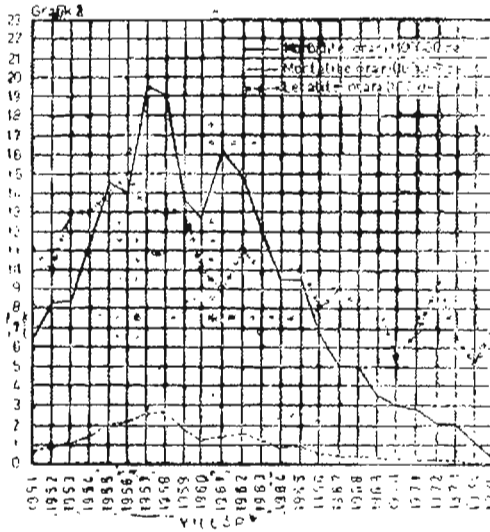
1 — Türkiye'de difteri 1957 - 1958 - 1961 - 1962 yıllarında büyük salgınlar yapmıştır. (Tablo : 1, Graf : 1)

2 — Difterinin vaka ve ölüm sayıları arttıkça sahanın Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsünden talep ettiği difteri serumunun miktarında artış gösterilmiştir. Tablo : 1, Graf : 1)

3 — 1965 yılından itibaren difteri serumu talebinde hızlı bir azalma başlamıştır. Bu azalma 1965 yılından itibaren toplu ve sistematik olarak uygulanmasına başlanan difteri aşısının profilaktik etkisine bağlıdır. (Tabl : 1; 2; Graf : 1)

4 — Difteri aşısı uygulamaları arttıkça difteri vaka ve ölüm sayıları ile birlikte morbidite, mortalite ve letalite oranları da düşmekte ve çok pahalıya malolan difteri serumunun tüketimi de azalmaktadır. (Tabl : 1, 2; Graf : 1, 2)

Türkiye'de morbidite, mortalite ve letalite oranlarının yıllara göre gidışı (1951-1975).



5 — 1965 yılından sonraki yıllarda sahada uygulanan difteri aşısı yıllık 5 milyon doz civarında seyretmektedir. (Tabl : 1, 2; Graf : 1) Bu miktarın Türkiye için yeterli düzeyde bulunduğunu söyleyemeyiz. Ancak;

1965 yılından sonra uygulanan yıllık aşı dozu sayısının yıllık nüfus artışı ihtiyacı ve rapelleri karşılayabilecek seviyeye çıkartılmış olması bir başarıdır. Çünkü :

Bu biçimde sürdürülen son 11 yıllık difteri aşısı uygulamaları sonucu ülkemizde difteri epidemileri ortadan kalkmıştır.

6 — Son yıllarda görülen difteri vakaları sporadik seyirli

vakalardır. Bu da Türkiye'de difterinin epidemik zincirinin kırıldığını açıkça göstermektedir.

7 — Difteri vaka ve ölüm oranlarının hızla düşmesine rağmen letalite hızı yavaş bir seyirle inmektedir. Bunun nedeni :

Vakaların tedaviye geç getirilmiş olmasıdır. Çünkü : İlk 24 saatte uygulanan difteri serumu yüzde yüz kurtarıcı olmaktadır. (1)

8 — Ülkemizde yeniden difteri epidemilerinin görülmemesi ve sporadik vakaların daha da azaltılabilmesi için her yıl nüfusumuza yeni katılan çocukların sistematik olarak aşılmaya tabi tutulmaları ve aşılı olanlarında rapellerinin zamanında yapılması gereklidir. Nitekim;

1965 - 1975 yıllarını içine alan dönemde sahaya karma aşı olarak Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü tarafından 75 milyon doz difteri aşısı gönderilmişse de bu miktarın ancak 51 milyon dozu uygulanabilmiştir. (Tabl : 2, kaynak : 10 - 17)

Teşekkür :

Bu yazımın hazırlanmasında bana yardım eden Bakteri Aşıları Üretim Laboratuvarları Grubu Başkanı Sayın Turgut Tulgaya teşekkürlerimi sunarım.

KAYNAKLAR

- 1 — Aboğlu C., Teşhisten Tedaviye, 1956.
- 2 — Aşı Uygulama Rehberi, (S.S.Y.B. Sağ. İş. Gn. Md. No : 426,1973).
- 3 — Tuna İ., Yücel E., Batum K., Refik Saydam Merkez Hıfzısıhha Inst. Aşı Laboratuvarlarının son 12 yıllık çalışmaları (1957 - 1968) Türk Hij. Tec. Biyol. Derg. 1, 60 - 77, 1969.
- 4 — Tunçay Y., Sıhhat ve İçtimai Muavenet Vekâleti Tıbbî İstatistik Yıllığı (1945 - 1955), yayın no. 226.
- 5 — Tunca Y., S.S.Y.B. Çalışmaları ve Tıbbî İstatistik Yıllığı (1956 - 1959), yayın no. 265.
- 6 — Tunca Y., S.S.Y.B. Çalışmaları ve Tıbbî İstatistik Yıllığı (1960 - 1963), yayın no. 317.
- 7 — Türkiye Sağlık İstatistik Yıllığı (1964 - 1967), (Sağlık Propagandası ve Tıbbî İstatistik Genel Müdürlüğü, yayın no. 413).
- 8 — S.S.Y.B. Sağlık İşleri Genel Müdürlüğünün henüz yayımlanmamış istatistikleri.
- 9 — Erzin N., Balkan O.H., Refik Saydam Merkez Hıfzısıhha Müessesesi Faaliyeti hakkında (1933 - 1948), Türk Hij. Tec. Biyol. Derg., 1, 1949.
- 10 — Erzin N. Merkez Hıfzısıhha Enstitüsü 1951, 1952, 1953, 1954, 1955, 1956 Yılı Faaliyetleri, Türk Hij. Tec. Biyol. Derg. 1952, 1953, 1954, 1955, 1956, 1957.
- 11 — Berkün T., Refik Saydam Merkez Hıfzısıhha Enstitüsü 1960, 1961, 1962, 1963, 1964, 1965 Yılı Faaliyeti, Türk Hij. ve Tec. Biyol. Derg. 1961, 1962, 1963, 1964, 1965.
- 12 — Tuna İ., Refik Saydam Hıfzısıhha Enstitüsü Yıllık Çalışmaları 1966, 1967, 1968, 1969, 1970. Türk Hij. ve Tec. Biyol. Derg. 1966, 1967, 1968, 1969, 1970. Türk Hij. ve Tec. Biyol. Derg. 1966, 1967, 1968, 1969, 1970.
- 13 — Sipahi O., Refik Saydam Merkez Hıfzısıhha Enstitüsü Yıllık Çalışmaları 1971. Türk Hij. ve Tec. Biyol. Derg. 1, 1971.
- 14 — Bağlum S., Refik Saydam Merkez Hıfzısıhha Enstitüsü Yıllık Çalışmaları 1972, 1973. Türk Hij. ve Tec. Biyol. Derg., 1972, 1974.
- 15 — Arı A., Refik Saydam Merkez Hıfzısıhha Enstitüsü Yıllık Çalışmaları 1974, 1975. Türk Hij. Den. Biyol. Derg. 1974, 1976.
- 16 — Refik Saydam Merkez Hıfzısıhha Enstitüsü Arşivi.
- 17 — Dündar T., Türkiye'de Boğmaca Profilaksisinde Son 18 Yıllık Çalışmalar ve Alınan Sonuçlar 1957 - 1974. Türk Hij. Den. Biyol. Derg. 1, 1976.

TETANOZ AŞISI UYGULAMASINDAKİ TARİHSEL GELİŞMELER VE SONUÇLARI (*)

Vet. Hek. Bakt. Zeki KARAGÖL

Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü
Bakteri Aşıları Üretim Lab. ları Gurubu, Ankara
(Dergiye verildiği tarih : (21.9.1977)

Ö Z E T

1 — Tetanoz aşısı uygulaması ile kazanılan aktif bağışıklığın, şahısları emniyetle bu hastalıktan koruduğu, İkinci Dünya Savaşı istatistikleri ile kanıtlanmıştır.

2 — Cerrahi ameliyatlarda alet ve malzeme sterilizasyonunun tam olarak yapılamaması, yeni doğanlarda göbeğin kirli altelerle kesilmesi ve yaralanmalarda asepsi ve antisepsiye riayet edilmemesi yüzünden tetanoz çok görülmektedir.

GİRİŞ :

Tetanoz çok eskiden beri bilinen bir hastalık olup, Hippocrates ve Aretaeus kitaplarında tarif etmişlerdir. Hastalık morbidite bakımından coğrafi farklar göstermektedir. Özellikle sıcak bölgelerde morbidite oranı yüksektir. 1919 - 1929 yılları arasında, muhtelif memleketlerde, bir milyon kişi hesabıyla görülen olgular şöyledir

İsviçre	: 2.8	Filistin	: 23.8	Brezilya	: 178.8
İngiltere	: 3.9	Seylan	: 53	Sandomingo	: 475.5
Yeni Zelland	: 7.4	Meksika	: 79.2	(4)	

Tropikal memleketlerde, özellikle paraziter hastalıklar yönünden çok yapılan kinin enjeksiyonları yüzünden, tetanoz çok görülmüştür. (2)

(*) Konu 10/Şubat/1976 günü Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsünde konferans olarak sunulmuştur.

Cerrahi ameliyatlarda, aletlerin tam sterilizasyonunun yapılamadığı hallerde, post - operatif tetanoza çok rastlanmaktadır. Bizim memlekette, özellikle karın ameliyatlarında (trafik kazaları değil) post - operatif tetanoz görülmektedir.

Yeni doğanların tetanozu, bilgisizlik yüzünden, mesela göbeğin kirli makasla, bıçakla, keskin bambo kamışı veya cam parçasıyla kesilmesi sonucu meydana gelmektedir. Bazı tropikal memleketlerde Tetanos Neonatorum, 60 - 80/1.000 nin üzerindedir.

Tetanoz her iki seks için farklı durum gösterir. Erkekler, kadınlara oranla Tetanoz Toksinine karşı daha hassasdırlar. 2 - 5 yaş arasındakiler ve elli yaşın üstündekiler diğer yaşlara oranla daha hassasdırlar.

Mortalite, bölge'ere göre farklılık gösterir. Özellikle Japonya, Filipinler ve Amerikada mortalite yüksektir. Bu ülkelerde tedaviye rağmen hastalık, 60 - 78 % arasında ölümle sonuçlanır. Bazı Avrupa memleketlerinde, Afrika ve Hindistanda bu oran 40 - 50 % arasında değişmektedir.

Bir çok tropikal memleketlerde çocuk ölümlerinde tetanoz, on sebepten biri olarak yer almaktadır. (6)

MATERYAL VE METOD :

Bu araştırmada beş ana kaynaktan yararlanılmıştır :

1 — Birinci Dünya Savaşına ait hastalık ve ölüm istatistikleri. (2, 4, 7, 9)

2 — İkinci Dünya Savaşına ait hastalık ve ölüm istatistikleri. (2, 4, 7, 9)

3 — Dünya Sağlık Örgütünün bu konudaki yayınları .(6)

4 — Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığının istatistikleri. (8, 11, 12, 13)

5 — Konu ile ilgili diğer kaynaklar (1, 10)

TARTIŞMA VE SONUÇ :

1964 yılında Amerikada 289 olgu tetanoz görülmüş ve bunların 179 zu ölmüştür. (62.2 %). (5)

Yine Amerika'da 1968 - 1969 yılları arasında 328 kişi tetanoza yakalanmış ve mortalite 61.3 % olarak tesbit edilmiştir. Bu oran yeni doğmuşlarda 66.7 %, elli ve daha yukarı yaşlarda 70.3 % olmasına karşın, 10 - 19 yaş arasında 10 - 20 % dir. (3)

Avusturya'da, 1950 - 1954 yılları arasında genel nüfusa göre tetanoz letalitesi 1.3/100.000 olmasına karşın, tifo-paratifoda 1.2, polioida 0.8 ve kızılta 0.3 dür. (2)

Her yıl bütün Dünyada tetanozdan 50.000 den fazla ölüm görülmektedir. Bu gün için bu miktar çiçek, kuduz, veba, şarbon, polio ve bir çok enfeksiyöz hastalıklardan fazladır. Tetanoz ihbari mecburi bir hastalık olmadığından, elde edilen istatistiki bilgiler tam değildir .Rakamlar hastanelerden alınmıştır.

D.S.Ö.'nün incelemelerine göre 1951 - 1960 yıllarına ait on yıllık dönemde, 22 Avrupa memleketinde, 26.220 kişinin tetanozdan öldüğü görülmektedir. Eger bu rakama Sovyetler Birliği ve bölgedeki diğer memleketler de eklenirse, bu rakamın 40.000 ni bulacağı muhakkaktır. (6)

Birinci Dünya Savaşında ordularda, tetanoz profilaksisi, serum profilaksisine dayanıyordu. Bununla beraber yaranın temizliği ve cerrahi müdahale ön planda gelmekteydi. İkinci Dünya Savaşında ise, savaşa giren ordulara tetanoz aşısı, kısmen veya tamamen uygulanmıştır. Böylece, İkinci Dünya Savaşında tetanozdan korunma, aşı uygulaması ile gerçekleştirilmeğe çalışılmıştır. Her iki savaşta elde edilen istatistikler, karşılaştırıldığı takdirde, aşı ile korunmanın, serum ile korunmaya nazaran daha başarılı sonuç verdiği görülmektedir.

Bruce 1914 - 1918 yılları arasında 1458 tetanoz olgusu bildirmiş ve aşağıdaki sonucu açıklamıştır :

	<u>Olgu adedi</u>	<u>Tedavi edilen</u>	<u>Ölen</u>	<u>Ölüm oranı</u>
Serum profilaksisi	899	676	202	22.5 %
Serum profilaksisi yok veya meçhul	559	260	298	53.3 %

Burada ölüm oranında, serum profilaksisi lehine, hiç serum yapılmamışlara nazaran, yarıdan fazla bir azalma görülmektedir. (2)

Birinci Dünya Savaşında, Alman Ordusunda yaralananlara, koruyucu olarak serum uygulanmasından sonra, tetanoz olguları 0.4 % den 0.04 % de düşmüştür. Aynı durum Fransız Ordusunda 0.5 % den 0.05 % e, İngiliz Ordusunda 0.88 % den 0.12 % ye imiştir. Alman yetkililerine göre bu azalmada, serum profilaksisi yanında, cerrahi müdahalelerin geliştirilmiş olması da büyük rol oynamaktadır. (4)

Ramon, 1923 yılında difteride, formol toksoidi hazırlanmış ve 1925 yılında Descombey ile birlikte Tetanoz formol toksoidi üzerinde olumlu yayın ve propogandalara başlamışlardır. 1927 yılında Ramon ve Zoeller, Tetanoz toksoidi, planlı bir şekilde uygulamışlardır. Bu uygulayıcılar, Tetanoz aşısını, Tifo - Paratifo aşısı ile birlikte, önceleri 3 - 4 hafta aralıkla iki enjeksiyon, daha sonra üç enjeksiyon halinde enjekte etmişlerdir. (her doz 1 cc.). Bir yıl sonrada rapel yapmışlardır. Rapel uygulamasından 5 - 6 gün sonra, kandaki ünite seviyesinin, serumla elde edilenden, bir kaç misli fazla olduğunu görmüşlerdir.

Ramon ve arkadaşları, 1926 dan itibaren, orduların, tifo-paratifo ve tetanoza karşı aşılanmalarını ısrarla tavsiye etmişlerdir.

İngilizler bu görüşe sempati göstererek, orduda gönüllülere aşı uygulamış gönüllü oranı 99 % civarında bulunmuştur.

Amerikan Ordusunda, 1941 yılında, Tetanoz aşısı zorunlu olarak uygulanmıştır.

Alman Ordusunda ise, bazı yetkili kişilerin ısrarlarına rağmen, hava kuvvetlerindeki paraşütcü kiralaları istisna edilirse, ordu tetanoza karşı aşılanmamıştır. (2)

Kanada ve İsviçre, kismende Romanya İtalya ve Rusya ordularına Tetanoz aşısı yapmışlardır.

Amerikada askerlere, üç haftalık aralıklarla üç doz (her doz 1 cc.), Tetanoz toksoid uygulanmış ve bir yıl sonrada rapel yapılmıştır. Keza rapel doz yaralanmalarda tekrarlanmıştır.

İngilterede ise, askerlere altı hafta ara ile, iki doz (her doz 1 cc.) enjekte edilmiş ve dokuz ay sonrada, aynı dozda rapel yapılmış ve 1942 de yapılan rapel ilede bağışıklık uzatılmıştır. (9)

İkinci Dünya Savaşı boyunca, Amerika Kara ve Hava Kuvvetlerinde 12 ve Deniz Kuvvetlerinde ise 4 tetanoz görülmüştür. Yaralananların miktarı, yarım milyon civarındadır. 12 olgunun yapılan analizinden sonra, 6 sinin hiç aşılanmadığı ve 2 sinin rapelinin yapılmadığı anlaşılmıştır. Geriye kalan 4 olguda, aşı ve rapellerin zamanında yapılmasına rağmen tetanoz görülmüş ve bunlardan ikisi ölmüştür. Deniz Kuvvetlerindeki 4 olgudan, üçünün hiç aşılanmadığı kanıtlanmıştır. (2)

1939 - 1940 yıllarında Fransada bulunan İngiliz askerlerinden, 16.000 aktif immünize olanlarda, tek tetanoz görülmemiş, fakat immünize edilmemiş 18.000 askerde, sekiz olgu görülmüştür.

1940 - 1942 yıllarında Güney Afrikada yaralılarda, aktif immünize olanlarda 0.13 / 1.000 ve immünize olmayan yaralılarda 1.6 / 1.000 oranında tetanoz görülmüştür.

Glenn, Manillada, bağışık olmayan sivillerden yaralanarak hastaneye gelen, 1.100 yaralıdan, 156 kişide tetanoz görüldüğünü, halbuki aynı bölgede çarpışan Amerikan askerlerinde ise hiç bir tetanozlu görülmediğini bildirmiştir.

Long, 1940 - 1944 yılları arasında, immünize olmamış yaralı Japon askerlerinin, 1 % oranında tetanoza yakalandığını açıklamıştır. (9)

İngiliz Ordusunda, yalnız Flander Savaşlarında, aşısız 1.800 askerden, sekizinde tetanoz görüldüğü halde, aşılanmış 16.000 askerde hiç bir tetanoza rastlanmamıştır. (2)

D.S.Ö. nün araştırmalarına göre, tetanoz bir çok Avrupa memleketlerinde, Amerika, Kanada, Japonya ve Avusturalyada son yıllarda çok azalmıştır. Bu azalmanın önemli nedenleri arasında, özellikle aşı uygulaması, sanayileşme, şehirleşme, tarımın makineleşmesi, hayvan orijinali besinler yerine sentetik besinlerin kullanılması ve nihayet sağlık hizmetlerinin geliştirilmesi söylenebilir. (6)

Bakteri toksinlerini *in vivo* nötralize edebilecek ajanlar bulunucaya kadar toksin enjeksiyonları ile hiperimmünize edilmiş hayvanlardan elde edilen spesifik antitoksinler (antitoksik serumlar) terapi ve profilaksidedeki önemli yerlerini muhafaza etmeye devam edeceklerdir. Nüfusu fazla olan ve her sene büyük artış gösteren memleketlerde toksin aşularıyla (anatoksinler) her-

kesi aşılama mümkün olamamaktadır. Tetanoz her yaşın hastalığı olduğuna göre burada güçlüklerle karşılaşılacağı aşikârdır. Memleketimizde tetanoz anatoksin uygulaması, bilhassa karma aşı olarak her sene daha geniş bir sahayı içine almaktadır. Bunun yanında daha çok profilaktik olarak uygulanan tetanoz serumu ihtiyacında artan nüfusumuza paralel olarak çoğalmaktadır. (10)

Tetanozda mortalitenin yüksek oluşu, özellikle yaralanmadan evvel ve yaralandıktan sonra profilaktik tedbirlerin, yeterli ve zamanında alınmasını zorunlu kılmaktadır.

Tetanoza karşı aşılanmış ve rapellerini zamanında yaptırmış bir kimse, enfeksiyon tehlikesi olacak şekilde yaralanmışsa, koruyucu olarak Tetanoz serumu (Tetanoz Antitoksini) yapılması gereksizdir. Bu durumdaki kimseye bir doz tetanoz aşısı uygulanarak, mevcut aktif bağışıklık desteklenir. Büyük kan kaybı olan ağır yaralanmalarda kişi aşılı olsa bile, Tetanoz serumu uygulamak yerinde olur. (1)

Memleketimizde 1957 - 1972 yılları içerisinde (16 yıl), Kamu ve özel hastanelere, tetanozdan yatan hastaların durumunu gösterir istatistiki bilgileri bir cetvel halinde sunmayı faydalı buldum. Bu rakamlar, Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı tarafından yayımlanmış ve henüz yayımlanmamış istatistiklerinden derlenmiştir.

Yılı	Yatan- lar toplamı	Şifa bulan	Ölüm adedi	1.000 de ölüm oranı	Hastaneler- de umum yatanlara göre 1.000 de ölüm oranı	Genel ölüme göre 1.000 de oranı
1957	1020	668	352	345.1	0.8	14.1
1958	1055	682	373	353.5	0.8	18.2
1959	943	564	379	401.9	0.6	17.9
1960	1002	637	365	364.3	0.6	18.4
1961	1175	746	429	365.1	0.6	17.9
1962	1039	800	439	422.5	0.6	17.8
1963	1037	663	424	380.1	0.6	18.7
1964	1112	675	421	378.59	0.46	18.5
1965	1289	880	391	303.33	0.45	14.5
1966	1224	790	417	440.63	0.40	14.6
1967	1204	763	427	354.85	0.44	14.9
1968	1201	844	357	297.25	0.37	15.33
1969	1252	922	330	283.57	0.33	10.00
1970	1280	865	415	324.21	0.39	12.49
1971	1340	969	371	276.88	0.34	13.03
1972	1280	968	312	243.75	0.27	10.69

K A Y N A K L A R

- 1 — Aşı ve Serum Uygulama Rehberi (S. ve S.Y.B. Sağlık İşleri Genel Müdürlüğü Yayın No : 426, 1973.)
- 2 — Grumbach, A., Die Infektionskrankheiten Des Menschen und Ihre Erreger., 998 - 1025, 1958.
- 3 — Krugman, S., Ward, R., Infections Diseases of children and adults., 332, 1973.
- 4 — Linder, F., Handbuch der Inneren Medizin 1/2., 243 - 270, 1952.
- 5 — Nelson - Vaughan - Mckay., Textbook of Pediatrics. 577, 1969
- 6 — Organisation Mondiale de la Santé., Bulletin de l'OMS, Vol. 34 No : 1., Juillet 1966.
- 7 — Rosenau., Preventive Medicine and Public Health., 534 - 541, 1956.
- 8 — Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı Sağlık İşleri Genel Müdürlüğünün yayınlanmamış istatistikleri.
- 9 — Topley and Wilson., Principles of Bacteriology and Immunity., Vol : II, 2095 - 2119, 1964.
- 10 — Tulga., T., Türk İjiyen ve Tecrübi Biyoloji Dergisi., Cilt : XX, Sayı : 2, 229 - 337, 1960.
- 11 — Tunca, Y., Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı Çalışmaları ve Tıbbi İstatistik Yıllığı. (1958 - 1959), Yayın No : 265
- 12 — Tunca, Y., Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı Çalışmaları ve Tıbbi İstatistik Yıllığı. (1960 - 1963) (Yayın No : 317.
- 13 — Türkiye Sağlık İstatistik Yıllığı. (1964 - 1967), (Sağlık Propagandası ve Tıbbi İstatistik Genel Müdürlüğü, Yayın No : 413).

BARSAK BAKTERİLERİNİN TIPLENDİRİLMESİ İÇİN YENİ BİR BESİYERİ

Abidin ÇAMDALI (*)

Dr. Tekin ILDIR (**)

(Dergiye verildiği tarih : 28/5/1976)

Ö Z E T

Makalede barsak bakterilerinin izolasyonu için yeni bir besiyeri hakkındaki çalışmalar anlatılmaktadır. Burada daha fazla biyokimyasal özellik, daha az besiyeri ve daha az zamanda aynı işin yapılması ilkesiyle hareket edilmiştir.

GİRİŞ :

Bugün barsak bakterilerinin izolasyonu için çeşitli besiyerleri mevcuttur. Genel olarak bu besiyerlerinde bakterilerin biyoşimik özelliklerine dayanarak teşhise gidilmektedir. Halen kullandığımız Üç Şekerli Besiyeri, Kligler, Braun A ve B Besiyerleri ile mukayese ederek ve aglutinan serumlarla kontrolünü yaparak, daha standart neticeleri verebilecek daha pratik bir besiyeri hazırlamaya çalıştık.

MATERYAL VE METOD

Besiyerinin Formülü :

Solüsyon (1) : Temel Solüsyon

«Lab - Lemco» Powder (Oxoid)	3,000 gr.
Proteose Peptone (Difco No: 3)	12,000 »
Lactose	10,000 »
Mannitol	1,000 »

(*) A.Ü. Tıp Fak. 9 - 10 Sömestr Öğrencisi, ANKARA

(**) S.S.K. Ankara Çocuk Hast. Bakteriyoloji Lab. Şefi, ANKARA

Tryphtophan	0,200 »
Cystin	0,100 »
Sodium chloride	5,000 »
Sodium thiosulphate	0,400 »
Ferrous sulphate	0,200 »
Bromo - thymol blue	0,025 »
Agar agar	15,000 »
Natrium laktat	10 cc.
Distile su	1000 »

Solüsyon (2) : Üre Solüsyonu :

Üre	20,000 gr.
Distile su	100 cc.

Solüsyon (3) . İndol - Üre Test Kağıtları Solüsyonu :

P - dimethylamino - benzaldehyde	5,000 gr.
Bromo - cresol green (Alkolde % 0,2'lik)	4 cc.
O - phosphoric acid	10 »
Methanol	50 »

Besiyerin Hazırlanışı :

Temel solüsyondaki maddeler bir balona konur. Maddeler eriyinceye kadar sıcak su banyosunda tutulur. Eridikten sonra pH : 7 \pm 0,2'ye ayarlanır Otoklavda 100°C'de otuz dakika steril edilir.

Üre solüsyonu süzülerek steril edilir. (1, 2, 4, 7) Etiketlenir, buzdolabında saklanır.

Otoklavdan çıkarılan temel solüsyon 55°C - 60°C'ye kadar soğuduktan sonra 100 cc. sine 5 cc. Üre solüsyonu ilave edilir. Karıştırılır, tüplere dökülür ve yatık olarak donmaya terk edilir. Yatık yüzey tüp tabanından 2,5 cm. yukarıdan başlamalıdır. Besiyerinin kendine has yeşil bir rengi vardır.

İndol - Üre Kağıtlarının Hazırlanışı :

Süzgeç kâğıtları 0,5 - 5,0 cm. lik şeritler halinde kesilir. Solüsyon (3) iyice eridikten sonra bu süzgeç kâğıtları batırılır, kuru hava fırınında 70°C'de minimal süre içinde kurutulur. Petri kutusuna veya uygun bir kaba konarak etiketlenmiş olarak saklanır.

Besiyerine Ekim Yapılması :

Endo, EMB, SS, vs. besiyerlerindeki şüpheli koloniden steril şartlarda iğne şeklindeki öze ile alınan materyal yine steril şartlarda besiyerinin yüzeyine yayılarak ve batırma yapılarak (Kligler Besiyerine ekim yapıldığı gibi) (1, 2, 7) ekilir. Tüpün ağız kısmına İndol - Üre kâğıdı sarkıtılır, pamuklanır, (Braun A Besiyerinde olduğu gibi) (1, 2, 7) 37°C'de çalışan etüve konur. Sonuçlar ertesi gün (12 - 24) okunur.

BULGULAR :

Çalışmalarımız sonunda (Bu çalışmalarını 1446 vaka üzerinde Braun A ve B, bazende Kligler Besiyeri ile karşılaştırarak ve mümkün olanı aglutinan serumlarla karşılaştırarak yaptık.) bakterilerin hazırladığımız besiyerinde aşağıdaki biyokimyasal değişiklikleri yaptıklarını gördük.

1 — **Laktoza tesir** : Besiyerinin yatık yüzeyindeki renk değişmemiş veya mavi renge dönüşmüşse : Laktoz menfi, sarı renge dönüşmüşse : Laktoz müspettir.

2 — **Mannitole tesir** : Besiyerinin dip kısmında mannitol reaksiyonu okunur. (Mannitol konsantrasyonu, laktoz konsantrasyonunun 1/10'i kadardır. Aerobik olarak mannitol fermantasyonu ile oluşan az miktardaki asit çabucak okside olur ve laktoz fermente olmazsa besiyeri yüzeyi çabucak alkaliye döner. Aksine alçak oksijen etkisinde, besiyerinin dibinde asit reaksiyonu kalır ve alkaliye dönmez. Bu sebepten dipteki asit —sarı— reaksiyon mannitol fermantasyonunu gösterir.) Besiyerinin dip kısmında renk değişmemiş veya mavi renge dönüşmemişse: mannitol fermante olmamıştır. Sarı renk oluşmuşsa : mannitolden asit oluşmuştur. Hem sarı renk ve hemde parçalanma olmuşsa : mannitolden asit ve gaz oluşmuştur.

3 — **H₂S teşkili** : Besiyerinde siyah rengin oluşması H₂S teşkilinin müspet, siyah rengin oluşmamasının da H₂S teşkilinin menfi olduğunu gösterir. (Kligler gibi) (1, 2, 7)

4 — **İndol teşkili** : Hazırladığımız besiyerinde indol ve üre testleri aynı kağıt üzerinde gösterilmektedir. İndol - üre kağıdında renk değişmemişse indol teşkili menfi, kırmızı renk oluşmuşsa indol teşkili müspettir. (Braun A gibi) (7).

5 — Üreaz testi : (Üreaz teşkil eden bakteriler üreyi su bulunan ortamda parçalayarak karbondioksit ve amonyak açığa çıkarır. Açığa çıkan amonyak İndol - Üre kağıtları üzerinde bulunan orto fosforik asit tarafından tutulur. Amonyum fefat oluşur. Kağıdın asit reaksiyonu oluşan amonyum fosfatla nötr hale geçer. İndol - Üre kağıdı üzerinde indikatör (Bromo - cresol green) bulunduğundan mavi renge dönüşür.)

İndol - Üre kağıdında mavi renk oluşmuşsa üre müspet, mavi renk oluşmamışsa üre menfidir.

Eğer bakteri hem indol teşkil ediyor ve hem de üreaz oluşturuyorsa indol - üre kağıdının alt kısmında mavi, üst kısmında ise kırmızı rengin oluştuğu görülür.

6 — **Salmonellalara ait karakteristik özellik** : Hazırladığımız besiyerinde Salmonella grubu bakteriler ortası siyah refle veren karakteristik koloniler oluştururlar. (Wilson - Blair besiyerinde olduğu gibi) (1, 2, 3, 5, 6).

7 — Klebsiella ve B. pyocyaneus grubu bakteriler besiyerinde yeşil - kahverengi pigmentasyon oluşturmaktadır. Klebsiella grubu bakterilerde ayrıca mukoid bir görünüm ve ikinci günden itibaren besiyerinde yatık yüzeyin sona erdiği yerde kahverengi - siyah bir bant şeklinde reaksiyon oluşmaktadır.

8 — Ayrıca dipteki kondansasyon sıvısında hareket muayenesi yapılabilmektedir.

SONUÇ :

Hazırladığımız besiyeri daha fazla biyokimyasal test ihtiva etmesi, tek tüple çalışılması, bazı bakterilerin üremelerinin karakteristik olması gibi özelliklere sahiptir. Diğer izolasyon besiyerlerine göre daha pratik ve teşhise daha fazla yaklaşımcı niteliktedir.

Hazırladığımız Besiyerinde Bakterilerin Biyokimyasal özelliklerini gösteren tablo.

Organism	Butt (Manni- tol'e tesir)	Slant (Laktoz'a tesir)	H ₂ S	İndol	Üre	Hareket
<i>Shigella shiga</i>	NC	NC	—	—	—	—
<i>Shigella schimtz</i>	NC	NC	—	+	—	—
<i>Shigella sonnei</i>	Y	Y (Slow)	—	—	—	—
<i>Shigella flexneri</i>	Y	NC	—	±	—	—
<i>Shigella alcalences</i>	Y	NC	—	+	—	—
<i>Salmonella typhosa</i>	Y	NC	+	—	—	+
<i>Sal. paratyphi</i>	YG	NC	±	—	—	+
<i>Sal. schottmuelleri</i>	rG	NC	+	—	—	+
<i>Sal. enteritidis</i>	YG	NC	+	—	—	+
<i>Sal. pullorum</i>	YG	NC	+	—	—	—
<i>A. aerogenes</i>	YG	Y	—	—	—	—
<i>E. coli</i>	YG	Y	—	+	—	+
<i>Proteus vulgaris</i>	NC	NC	+	+	+	+
<i>Prot. mirabilis</i>	NC	NC	+	—	+	+
<i>Prot. morgani</i>	NC	NC	—	+	+	+
<i>Prot. rettgeri</i>	NC	NC	—	+	+	±
<i>Kleb. pneumoniae</i>	NC or YG	NC or Y	—	±	—	—
<i>Pseud. aeruginosa</i>	NC	NC	—	—	—	+
<i>Alcal. faecalis</i>	NC	NC	—	—	—	+

NC: No change or alkaline reaction. YG: Acid and gas formation Y: Acid formation. + : Positive reaction. — : Negative. ± : Variable.

Not : Bakterilerin biyokimyasal özellikleri -Kaynak - 1- den alınmıştır ve bu sonuçlar 18 - 24 saat sonra okunan sonuçlardır. (S. 160)

	Hazırladığımız besiyeri.	Kligler	Braun A ve B	Wilson - Blair
Tüp sayısı	1	1	2	Petri Kutusu.
Laktoz	+	+	+	
Dekstroz	---	+	—	
Mannitol	+	---	+	
H ₂ S	+	+	+	
İndol	+	—	+	
Üre	+	---	—	
Salmonella grubu bakt. ait koloni özelliği.	+	---	—	+

Tabloda; Hazırladığımız besiyeri ve diğer izolasyon besiyerlerinde bakterilere ait hangi biyokimyasal özelliklerin incelenebildiği gösterilmiştir.

Bu sonuçları gördükten sonra, laboratuvarımızda, hazırladığımız besiyerini kullanmaya başladık ve halen de kullanıyoruz.

UN NOUVEAU MILIEU DE CULTURE POUR L'ISOLATION DES BACTERIES INTESTINALE.

Abidin ÇAMDALI

Dr. Tekin ILDIR

Résumé

Dans cet article, on a expliqué un nouveau milieu de culture pour la clasification des bactéries intestinale. En utilisant peu de quantité de ce milieu de culture, on peut obtenir plus des descriptions biochimiques. Ce milieu de culture donne le résultat plus vite que le milieu habituel. Pour la verifications des resultat, on a utilisé des serum agglutinants.

K A Y N A K L A R

- 1 — Difco Manual of Dehydrated Culture Media and Reagents for Microbiological and Clinical Laboratory Procedures. 1953.
- 2 — The Oxoid Manual of Culture Media, Ingredients and Other Laboratory Services. 1969.
- 3 — Joklik, W. K. Smith, D.T. Microbiology. 1972.
- 4 — Hallmann, L., Bakteriologie und Serologie. 1980.
- 5 — Öktem, Z., Tıbbi Bakteriyoloji. 1960.
- 6 — Alkış, N. Salmonella ve Shigella Enfeksiyonları şüphesinde Muhtelif Materyelin Hazırlanması ve Muayenesi. Türk Hij. Tec. Biyol. Derg. 27 (1), 107 - 126, 1967.
- 7 — Beşe, M., Mikrobiyolojide Kullanılan Biyokimyasal Testler ve Besiyerleri. 1974.

1975 - 1976 İNFLUENZA MEVSİMİ VE
LABORATUVAR BULGULARIMIZ

Dr. Elhan ÖZLÜARDA (*)
Şükran ATALAY (***)

Çiğdem ARTUK (**)
Mahir KARAR (***)

DSÖ (WHO) Türkiye Ulusal İnfluenza Merkezi, RESAMENS
Viroloji ve Virus Aşılı Laboratuvarlar Grubu

(Dergiye verildiği Tarih : 18.3.1977)

Ö Z E T

1975 - 1976 mevsiminde dünyanın bir kısım bölgelerinde geniş influenza epidemileri olmakla beraber, Avrupa ve Akdeniz bölgesindeki bazı ülkelerde fazla yayılmadı. Etken genellikle A/Victoria/3/75 varyantı idi. Batı Avrupa ve Akdeniz ülkelerinin bazılarında az miktarda A/England/864/75 in de etken olduğu görüldü. Türkiye'deki influenza aktivitesi de diğer Akdeniz ülkelerindeki özelliği gösterdi ve Merkezimizde etken olarak A/England/864/75 influenza virus varyantı izole edildi. Serolojik araştırmalarımızda saptanan antikorioların A/Victoria/3/75 ten çok, A/Port Chalmers/1/72 varyantına yakın olduğu görüldü. Bu bulgular, 1975 - 1976 mevsiminde A/Victoria/3/75 in ülkemizde henüz yaygın hale gelmediğini göstermiştir. Ayrıca, domuz gribi ile ilgili serolojik araştırmalarda, ülkemizde 40 yaşın üstündeki kişilerde yaş ile artan oranlarda A/New Jersey antikorioları saptanmış, bu yaşın altındakilerde ve domuzlardan aldığımız serumlarda antikor bulunamamıştır.

Dünyada 1975 - 1976 İnfluenza Mevsimi :

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 60 tan fazla ülkeden gönderilen raporlara göre (1,2), 1975 - 1976 mevsiminde izole edilen influenza viruslarının çoğunun antijenik olarak A/Victoria/3/75 suşuna yakın olduğunu bildirmektedir. Birçok ülkede de, daha az sayıda

(*) Grup Başkanı, İnfluenza Merkezi Eksperti.

(**) Laboratuvar Şefi - Mikrobiyolog.

(***) Laboratuvar Teknisyenleri

olmak üzere, A/England/864/75 varyantı izole edilmişti. Japonya'daki bir epidemide, hem A/Tokyo/1/75, hem de A/Victoria/3/75 aynı süre içinde etken olmuşlar fakat Victoria suşu daha hakim bulunmuştu. Bu üç varyantın, daha önceki A virus varyantlarından, özellikle A/Port Chalmers/1/73 (halâ birkaç ülkede bulunabilmektedir) den antijenik farklanma dereceleri Tablo I de görülmektedir. Bu tablo aynı zamanda, sadece üç defa ve Avustralya ile Filipinler'de izole edilmiş olan yeni bir varyantın, A/Victoria/112/76'nın antijenik özelliklerini göstermektedir. A/Swine'a benzeyen fakat influenza A virusun diğer bütün son varyantlarından önemli derecede farklılaşmış olan A/New Jersey/8/76, ABD de New Jersey'de bulunan Fort Dix askeri kampındaki bir salgın sırasında ve A/Victoria'nın dominant bir suş olarak aktivite gösterdiği bir dönemde izole edilmişti (3). Bu sınırlı salgından sonra, sadece birkaç izo'e vak'ada bulundu.

Tablo 1 — Çeşitli influenza A virusların HI testi ile saptanan çapraz reaksiyonları

Ferret serumları	Antijen								
	A/Hong Kong/8/68	A/Port Chalmers/1/73	A/Scotland/840/74	A/Victoria/3/75	A/England/864/75	A/Tokyo/1/75	A/Brazil/25/76	A/Victoria/112/76	A/Victoria/113/76
A/Hong Kong/8/68	2560	40	40	40	80	40	20	40	40
A/Port Chalmers/1/73	320	1280	640	320	320	160	80	80	80
A/Scotland/840/74	160	80	1280	80	40	40	20	40	40
A/Victoria/3/75	80	80	80	2560	160	320	320	80	160
A/England/864/75	80	40	20	80	2560	80	40	40	320
A/Tokyo/1/75	80	40	20	80	40	1280	20	160	40
A/Brazil/25/76	160	80	40	640	640	320	320	320	320
A/Victoria/112/76	80	80	40	640	640	160	160	640	640
A/Victoria/113/76	40	40	40	1280	640	160	160	640	640

WHO Wkly Epidem. Rec., No. 4, 1977

A virusla meydana gelen enfeksiyonlardan daha az oranda olmak üzere, çeşitli ülkelerden B virusla olan vak'alar bildirildi. İzole edilen suşlar antijenik olarak B/Hong Kong/5/72 ye yakın olmakla beraber, B/Wellington/1/75 e benzeyen bazıları B/Hong Kong/5/72 antiserumları ile çok düşük düzeyde reaksiyon verdiler.

Kuzey yarımküresinin ılımlı bölgelerinde, Japonya, Kanada, ABD, Batı Avrupa'nın dört ülkesinde 1975 - 1976 kışında oldukça yaygın influenza epidemileri oldu. Bununla beraber, Avrupa ve Akdeniz bölgesindeki bazı ülkelerde influenza dalgası fazla yayılmadı. İnfluenza enfeksiyonları genellikle A/Victoria/3/75 varyantına bağlı idi. Batı Avrupa ve Akdeniz bölgesi ülkelerinden bazılarında az miktarda A/England/864/75 in de etken olduğunu gösteren izolmanlar elde edilmişti. Polonya'daki orta derecedeki salgında izole edilenlerin çoğu ve Bulgaristan'da izole edilen az miktardaki viruslar ise önceki varyant olan A/Port Chalmers/1/73 e yakın bulundu. Epidemiler genellikle grip mevsiminin sonlarına yakın olarak ve düşük morbiditeli uzun bir devreden sonra başladı ve en yüksek düzeye Şubat sonu - Nisan başı arasında vardı. Japonya ve Kore Cumhuriyeti'nde A virusla meydana gelen epidemiler diğer ülkelerden daha erken başladı ve Ocak ayı içinde en yüksek düzeye erişti. Japonya'da A/Tokyo/1/75 ve A/Victoria/3/75 aynı anda ortaya çıktılar, fakat A/Victoria süratle predominant hale geldi. Fransa ve Hollanda'da, az miktarda olmak üzere A/Tokyo/1/75 ile enfeksiyonlar görüldü. Aynı dönemde, bazen oldukça önemli derecelere varan influenza B aktivitesi de vardı ve Fransa, Batı Almanya, İngiltere ve Kanada gibi bazı ülkelerde influenza enfeksiyonlarının 1/5 - 1/3 ünü oluşturuyordu. Bazı kez influenza B enfeksiyonları başlangıçta daha hakim durumdaydı. Örneğin, Japonya'da Kasım'da görülen influenza B dalgası, Kanada'da Kasım sonundan Ocak sonuna kadar yalnız B virusla meydana gelen salgınlar; İngiltere'de Aralık ayındaki, çoğunlukla B virusla meydana gelen influenza enfeksiyonları; Madrid-İspanya'da Ocak ortasından itibaren başlayan influenza B salgınları gibi.

Tropikal bölgelerdeki influenza durumu şöyle idi : Karayip Adalarındaki bazı ülkelerde. Fransız Güyanı'nda, Guatemala Pasifik Adaları ve Singapur'da geniş epidemiler oldu. Yalnız Kenya, Jamayka, Brezilya, Ekvator, Meksika, Hong Kong, Ma-

laysiya ve Tayland'dan düşük düzeyde morbidite bildirildi. İnfluenza aktivitesinden başlıca A/Victoria/3/75 virus sorumlu idi. Bazı ülkelerde enfeksiyonlardan bir kısmı, önceki A/Port Chalmers/1/73 varyantı ile meydana gelmişti : Örneğin, Atiu Adası, Guatemala, Brezilya, Kuraçao, Kenya ve Senegal. Singapur ve Endonezya'daki bazı vak'alarından ve Jamayka'daki vak'aların çoğundan A/England/864/75 izole edilmişti.

Güney Yarımküresinin ılımlı ülkelerinde influenza aktivitesi önceki yıldan daha erken görüldü; Nisan veya Mayıs'a doğru başladı ve Temmuz civarında sona erdi. Avustralya, Yeni Zelanda ve Güney Afrika'nın Johannesburg bölgesindeki populas-yonda A virusla oldukça geniş epidemiler oldu. Güney Amerika'nın ılıman bölgesindeki Şili'den çok geniş bir epidemi, Arjantin ve Uruguay'dan küçük influenza dalgaları bildirildi. İnfluenza enfeksiyonlarında etken çoğunlukla A/Victoria/3/75 idi. Bununla beraber, Avusturalya'da A/Port Chalmers/1/73 ile, yine Avustralya ve Yeni Zelendada B virusla bazı vak'alar meydana geldi.

Özet olarak, 1975 - 1976 mevsiminde kuzey ve güney yarımküresi ülkelerinde influenza A enfeksiyonu yaygın olarak görüldü. A/Port Chalmers/1/73 ün etken olduğu son büyük salgın 1976 Şubatı sonlarında Guatemala'da oldu ve bu suş güney yarımküresinde Mayıs ayına kadar sporadik olarak aktivitesini sürdürdü. Bununla beraber, influenza vak'alarının çoğunda etken A/Victoria/3/75 idi. Bu virusun yayılacağı önceden tahmin edilmiş ve 1976 - 1977 mevsimi için influenza aşılmasına katılması önerilmişti. A/Victoria/3/75 ile aynı zamanda, diğer iki varyant, A/England/864/75 ve A/Tokyo/1/75 ile meydana gelen salgınlar da oldu. A/Victoria'nın yeni bir varyantı olan A/Victoria/112/76, Avustralya'da Haziran ayında birkaç vak'adan izole edilmişti. A/Victoria/112/76 ya çok benzeyen bir izolman da Ağustosta Filipinler'de idantifiye edildi. Bu viruslar geniş salgınlar yapmadılar. 1976'nın son büyük salgını Ekimde Guam'da görüldü ve A/Victoria/3/75 e benzer suşlarla meydana geldi. Bu suşun sporadik izolmaları 1977 mevsiminde de devam etti. Dünyada influenza B aktivitesi zaman zaman görüldü ve dikkati çekecek bir özellik göstermedi.

Genel olarak raporlarda pek az komplikasyonlu vak'a bil-

dirildi. Bununla beraber, ABD ve İngiltere'de «fazla mortalite» düzeyi yüksekti. ABD'de Fort Dix'teki sınırlı salgında hem A/New Jersey/8/76 (domuz influenza virusu benzeri) hem de A/Victoria/3/75 etken olmuşlardı ve her iki virüsle meydana gelen hastalıkta klinik tablo aynı idi. Fort Dix'teki bu influenza salgını, 1976 influenza mevsiminin en ilginç olayı ve A/Swine influenza - benzeri virusların insandan insana geçişinin ilk görünüşü idi. 1976'nın son iki ayında Wisconsin ve Minnesota' (ABD) de ki iki vak'adan swine (domuz) influenza - benzeri virüsler izole edildi. Bundan başka, yine ABD'de, domuzla teması olmayan hastalarda domuz influenza virus enfeksiyonunu gösteren serolojik bulgular elde edildi.

1975 - 1976 influenza mevsiminde Türkiye'de influenzaya - benzer hastalıklar durumu 25 il'den gelen anket cevaplarına göre saptanmıştır. 25 il'den dördü, grip vak'ası olmadığını bildirdiklerinden, değerlendirme, 21 ilin verdiği daha ayrıntılı bilgilere dayanılarak yapılmıştır :

1 — İnflenzaya - benzer hastalık vakaları, 21 ilin 10 unda (yaklaşık % 50) Ocak 1976 ayında görülmeye başlanmıştır. Üç il, vak'aların Kasım 1975 ayında, iki il Şubat 1976 da, birer il Ekim 1975 ve Mart 1976 da başladığını bildirmişlerdir. Üç il salgın olmadığını ifade etmiş, üç il Ocak, üç il Şubat, dört il Mart ve bir il de Nisan ayında vak'aların artarak salgın haline geldiğini bildirmişlerdir.

2 — Hastalık her yaş grubunu etkilemekle beraber, daha çok çocuklarda ve genç yetişkinlerde görülmüş, morbidite illere göre % 0,3 ten % 55 e kadar değişik oranlarda saptanmıştır.

3 — Okul ve iş yerlerindeki devamsızlık oranı ortalama % 5 - 10 olmakla beraber bazı illerden % 33 - % 90 a kadar varan oranlar bildirilmiştir.

4 — Hastalığın tipik klinik belirtilerine ek olarak, illerin büyük çoğunluğunda bulantı, kusma, karın ağrısı, bazen ishal gibi gastro - entestinal belirtiler ve üçte birinde burun kanaması görülmüştür. Yalnız birer il, baş dönmesi, hipotansiyon ve herpes gibi belirtiler bildirmişlerdir.

5 — İllerin çoğunluğu % 0,5 - % 10 arasında değişen oran-

larda pnömoni komplikasyonu saptamış, birer ilde ortakulak iltihabı ve bronkopnömoni (% 0,5) görülmüştür.

6 — İllerin % 61 i gripten ölüm olmadığını bildirmiştir. Diğer iller ise % 0,05 - % 0,5 arasında değişen mortalite oranları vermişlerdir. Ölüm genellikle yaşlılarda ve süt çocuklarında görülmüştür.

7 — Hastalık vak'aları ya da salgınlar çoğunlukla (% 50) Nisan 1976 ayında, illerin % 28 inde Mart ayında sona ermiş veya hafiflemiştir. Bir il Şubat, iki il de Mayıs ayında gripal enfeksiyonların sona erdiğini bildirmişlerdir.

8 — İllerin bir kısmı, morbiditede sosyoekonomik durumun etkisi olmadığını, diğer bir kısmı ise, beslenme yetersizliği olanlarda ve kalabalık yaşam koşullarında daha yüksek oranda morbidite saptandığını kaydetmişlerdir.

1975 - 1976 mevsiminde aktivite gösteren virusların özellikleri :

1975 - 1976 influenza mevsiminde elde edilen prototip izolmanların antijenik analizleri için DSÖ İnfluenza Merkezlerinde yapılan Hemagglütinasyon - İnhibisyon (HI) testlerinde, A/Victoria/112/76, önceki suşların antiserumları ile zayıf inhibisyon göstermiş, buna karşın A/Victoria/112/76 antiserumu A/Victoria/3/75 ve A/England/864/75 ile iyi reaksiyon vermiştir. Tablo I de de görüleceği üzere Brezilya'da izole edilen suşların temsilcisi olan A/Brazil/25/76, non - avid (antiserumu kendi virusuna ilgi göstermeyen) A/Victoria/3/75 - benzeri suşlardan biri olarak karakterizedir.

Nöraminidaz - İnhibisyon (NI) testleri, A/Port Chalmers/1/73, A/England/864/75 ve A/Tokyo/1/75 in nöraminidazları arasında yakın ilişki olduğunu göstermiştir. A/Victoria/3/75 nöraminidazı antiserumları çok geniş çapta reaktif olduğu halde, A/Victoria/3/75 te, bu virusların nöraminidazından hafif asimetric bir farklanma saptanmıştır. A/Victoria/3/75 - benzeri hemagglütinin taşıyan 25 izolman dahil, 1975 - 1976 nın diğer 31 adet influenza A (H3 N2) izolmanı incelenmiş ve hepsinin A/Port Chalmers/1/73 - benzeri bir nöraminidaz taşıdıkları gösterilmiştir. Ölü A/Victoria/3/75 ile aşılınmış 5 - 18 yaşındaki çocukların serumunda, A/Victoria/3/75 ve A/Port Chalmers/1/73 arasındaki ilişkiyi analiz amacı ile yapılan sonraki çalışmalar da, hayvan serumları ile

yapılan ilk çalışmaların sonuçlarını doğrulamıştır. A/Victoria/3/75 aşısının, sero - negatif çocuklarda, A/Port Chalmers/1/73 ve A/Victoria/3/75 nöraminidazlarına karşı eşit titrede antikor oluşturduğu saptanmıştır.

1975 - 1976 mevsiminde izole edilen orta miktardaki influenza B viruslarının çoğunun HI testlerinde B/Hong Kong/5/72 ye benzemelerine karşın, bazılarının B/Hong Kong/5/72 referens serumu ile zayıf reaksiyon verdikleri görülmüştür.

Kış mevsiminin sonunda ABD ve İngiltere'de yapılan sero - epidemiyolojik çalışmalar, bu iki ülkede serumlardaki A/Victoria/3/75 HI antikorlarının benzer olduğunu gösterdi.

Fort Dix salgınından sonra DSÖ'nün önerisi üzerine bütün ülkelerde A/New Jersey/76 suşuna karşı antikor araştırma çalışmaları yapıldı. Ülkelerin çoğunda, 50 yaşın üzerindeki hemen bütün kişilerde ≥ 20 titrelerde influenza A/New Jersey/76 antikorları bulundu. Bununla beraber, az sayıda ülkede (Arjantin, Macaristan, Malta ve Romanya) kişilerin sadece % 20-30 unda bu titrede antikor vardı. ABD de 25-51 yaş grubunda bulunanların sadece % 9 unda ve 25 yaşın altındakilerin % 1 inden azında ≥ 20 titrede antikor bulundu. Diğer ülkelerde ise, bu titrede antikor taşıyan kişilerin yüzdesi çeşitlilik gösteriyordu. Örneğin, Yunanistan ve Uganda'da 30 yaşın altındakilerde, Türkiye, Avusturya ve Fransa'da 40 yaşın altındakilerde hiç A/New Jersey/76 antikor bulunamadı. Diğer uçta ise, İzlanda'da 30 - 40 yaşındaki kişilerin % 23 ünde, Yunanistan'da % 50 den fazlasında bu titrelerde de antikor vardı. 50 yaşın altındaki kişilerin serumlarında bulunan A/New Jersey HI antikorlarının, orijini halâ araştırılmaktadır, fakat bunların birçoğunun, HO ve HI antijenleri içeren viruslarla daha evvel karşılaşmış olmaya bağlı küçük çapraz reaksiyonlar olduğu tahmin edilmektedir.

DSÖ Türkiye Ulusal İnfluenza Merkezi Laboratuvar Çalışmaları :

Bu çalışmaları, a) serolojik, b) izolasyon, c) idantifikasyon olarak üç bölümde inceleyebiliriz.

Serolojik çalışmalar :

1975 - 1976 mevsiminde influenzaya - benzer hastalıkların ül-

kemizdeki aktivitesini araştırmak üzere, sağlayabildiğimiz sağlıklı kişi ve hasta serumlarında kompleman birleşmesi (CF) testleri yaparak, influenza A ve B viruslar ile, influenzaya - benzer üst solunum yolu enfeksiyonu yapan adenoviruslar ve R. burneti (Q - ateşi) ye karşı antikor aradık. Sağlıklı kişi serumlarında yapılan testlerin sonuçları, önceki iki mevsimin bulguları ile birlikte Tablo II de verilmiştir. Domuz griibi virusuna (A/New Jersey/76) karşı antikor saptamak üzere çeşitli yaş gruplarından ve ayrıca domuzlardan alınmış serumlarda yapılan HI testi sonuçları Tablo III te gösterilmiştir. CF testi ile 1/16 ve daha yüksek titrede influenza A antikorları iğerdiği saptanan serumlarda yapılan HI testi bulguları Tablo IV te verilmiştir.

Tablo II — Son üç mevsimde sağlıklı kişi serumlarında influenza, adenoviruslar, Q - ateşi enfeksiyonlarına ait CF antikor düzeyleri.

Table II --- CF antibodies to influenza, adenovirus and Q - fever infections in the sera of healthy population during the last three seasons.

Mevsim Season	İncelenen serum No. of sera examined	İnfluenza		İnfluenza A			İnfluenza B			Adenovirus			Q - fever		
		No.	%	No. of posi- tives	%	Orta. Mean titre	No. of posi- tives	%	Orta. Mean titre	No. of posi- tives	%	Orta. Mean titre	No. of posi- tives	%	Orta. Mean titre
1973 - 1974	640	67	10,5	467	73	9,2	187	29,2	8,7	166	26	12,4	123	19,2	8,5
1974 - 1975	242	56	23,0	162	67	12,7	104	43,0	11,8	73	30	16,7	25	10,0	9,6
1975 - 1976	518	122	23,5	439	85	12,2	366	70,6	9,0	312	60	6,9	290	56,0	4,8

Tablo III — Türkiye'de sağlıklı kişilerde yaş grubuna göre domuz influenza antikorları durumu ve domuz serumlarındaki bulgular.

Table III — Serological tests for swine --influenza-- like infections in Turkey.

Yaş grupları Age groups Yıl - years	Serum sayısı No. sera examined	HI antikor titreleri No. sera with following HI titres					
		< 20	20	40	80	160	320
20 - 40	34	34	—	—	—	—	—
41 - 50	61	40	7	9	4	1	—
51 - 60	77	23	19	11	14	10	—
61 ve üstü and over	50	7	6	15	15	6	1
Toplam Total	222	104	32	35	33	17	1
Domuz serumu Swine sera	24	—	—	—	—	—	—

Tablo IV — İnfluenza antikorunu taşıyan sağlıklı kişilerin serumlarında yapılan HI testi sonuçları.

Table IV — Results of HI tests in the sera of healthy persons with influenza A antibodies.

HI antikor titreleri HI antibody titres	Çeşitli influenza A (HI) antikorlarının bulunma sıklığı Frequency of existence of HI antibodies with different titres to.		
	A/Port Chalmers/1/73	A/Victoria/3/75	A/Ankara/1/78
20 - 40	18	10	5
80 - 160	11	5	3
320 - 640	5	0	1
≥ 1280	0	0	1
Ortalama Mean titre	30,2	19,2	14,3

Yukarı solunum yolu virütik enfeksiyonlarının 1975 - 1976 mevsiminde, önceki mevsime oranla daha az olduğu antikor tit-

resi ortalamalarından anlaşılmaktadır (Tablo : 11). Bilindiği gibi yüksek titreler genellikle yeni enfeksiyonları göstermektedir. Grip şüpheli hastalardan alınarak Merkezimize gönderilmiş olan dört çift serumun yalnız birinde influenza A antikorlarında dört katlı bir artma saptanmış, dört tek hasta serumundan birinde A, birinde de B tipine karşı yüksek titrede CF antikorları bulunmuştur.

CF testi ile influenza A antikorları saptanan serumlar, HI testlerinde A/Port Chalmers/1/73, A/Victoria/3/75 ve A/Ankara/1/76 (kendi izolmanımız) varyantları ile karşılaştırılmış, bu antikorların hangi virusa yakın olduğu ve dolaylı olarak, ülkemizde hangi varyantın aktivite gösterdiği bulunmaya çalışılmıştır (Tablo IV). Ortalama antikor titrelerinden anlaşılacağı üzere, son varyant olan A/Victoria/3/75 ülkemizde 1975 - 1976 mevsiminde henüz yaygın hale gelmemiştir. Bulunan antikorların A/Port Chalmers/1/73 e daha yakın görünmeleri bu sonuca götürmektedir. Gerek A/Victoria/3/75 gerekse, A/England/864/75 tipine benzediği sonradan saptanan A/Ankara/1/76 varyantlarının ülkemizde A/Port Chalmers/1/73 e nazaran daha az aktif olmakla beraber, her üç virusun aynı dönemde aktivite gösterdiği anlaşılmaktadır.

Domuz gribi ile ilgili laboratuvar çalışmaları :

Fort Dix'teki domuz gribi salgınından sonra DSÖ İnfluenza İşbirliği ve Araştırma Merkezi'nin önerisi üzerine, çeşitli yaş gruplarındaki swine influenza (domuz gribi) antikorlarını ve ülkemizde nisbeten az kullanılan domuzlardaki influenza antikorlarını saptamak üzere serolojik çalışmalar yaptık (Tablo III). 222 sağlıklı kişi serumu üzerinde HI testi ile yapılan bu araştırmada, 40 yaşın altındaki yaş gruplarında domuz gribi antikoru bulunmadı. Buna karşın, 40 yaşın üzerinde, yaşla beraber artan sayılarda ve yüksek titrelerde antikor saptandı.

Ayrıca, Ankara içindeki domuz çiftliği ve mezbahalarından sağlanan 24 adet domuz serumunda yapılan HI testlerinde domuz gribi virusuna (A/New Jersey/76) karşı antikor bulunmadı.

Virus izolasyon çalışmaları :

1975 - 1976 mevsiminde Merkezimize gönderilen ve influenza şüpheli hastalardan alınmış 31 adet boğaz çalkantısı (BÇ) örneği. embriyonlu tavuk yumurtalarına ekim suretiyle incelendi.

Bunlardan yalnız birinden hemagglütinasyon yapan bir virus izole edildi. Bu virus suşunun idantifikasyonu için yapılan HI testi sonuçları Tablo V te verilmiştir.

Tablo V — A/Ankara/76 izolmanının idantifikasyonu için yapılan HI testi sonuçları.

Table V — Results of HI test performed for identification of new influenza isolate.

Virus suşları Virus strains		Referens serumların HI titrelerin Reference sera				
		A/HK/1/68	A/P. Ch./1/73	A/Mayo CI/74	A/N. J./76	B/Polyva.
Reference strains Referens suşlar	A/HK/168	1280	< 10	NT	NT	< 10
	A/P. Ch./1/73	< 10	640	NT	NT	< 10
	B/HK/72	< 10	< 10	NT	NT	80
Yeni izolman New Isolate	A/Ankara/76	80	320	< 10	< 10	80

NT = test yapılmadı = not tested.

İdantifikasyon testi bulgularına göre yeni izolmanın (A/Ankara/1/76), A/Hong Kong/68 den çok A/Port Chalmers/1/73 varyatına benzediği anlaşıldı. Daha ayrıntılı testlerle doğrulama yapılmak üzere, bu izolmanın bulunduğu koriyoallantoik sıvı, Londra'daki DSÖ İnfluenza İşbirliği Araştırma Merkezi'ne gönderildi. Ayrıca, liyofilize edilmiş halde, elden Londra'da Colindale Halk Sağlığı Laboratuvarı'ndaki DSÖ İnfluenza Merkezi'ne verildi. Bu Merkez'de yapılan testler sonucu, izolmanımızın A/England/864/75 varyatına benzediğinin saptandığı bildirildi.

Tartışma ve sonuç :

1975 - 1976 mevsiminde, diğer Akdeniz ülkelerinde olduğu gibi, Türkiyede de yaygın influenza epidemileri görülmemiştir. 25 ilden gelen anket cevaplarından da anlaşılacağı üzere yer yer küçük salgınlar ve sporadik vak'alar olmuştur. Serolojik araştırmalarımız, influenzaya-benzer enfeksiyonların geçen mevsimde yaygın olmadığını doğrulamıştır. Hastalığın kliniğinde, yukarı solunum yolu enfeksiyonu belirtilerine çoğunlukla gastroenjestinal belirtiler eklenmiştir.

A/England/864/75 olarak idantifiye edilen izolmanın, dünyanın çeşitli bölgelerinde bulunmuş olmakla beraber, epidemilerde az rol oynadığı görülmüştür.

Önceki mevsime ait yazımızda da (4) değindiğimiz gibi, hal-kımızda A/Port Chalmers varyantına karşı yüksek düzeyde bulunduğunu saptadığımız antikolar, A/Victoria dan çok A/Port Chalmers'a yakın olan bu A/England/864/75 virusu ile yaygın epidemilerin meydana gelmesini, yakın antijenite nedeni ile, önlemiş olabilir. Sağlıklı kişilerde saptanan antikoların daha çok A/Port Chalmers/73 suşuna yakın olması da, hem bu hususu doğrulamakta, hem de A/Victoria/3/75 virusun, 1975 - 1976 mevsiminde ülkemizde fazla aktivite göstermemiş olduğuna işaret etmektedir (Tablo IV).

Dünyanın diğer ülkelerinde çoğunlukla A/Victoria/3/75 in salgınlar yaptığı ve bu varyantın A/Port Chalmers/1/73 ten hayli farklı antijenik yapıda olduğu anlaşılınca, aşı hazırlanmasında kullanılmak üzere, DSÖ İnfluenza Merkezlerinden bu varyanta ait tohum virüs getirttik. A/Victoria/3/75 in A/Porto Rico/8/34 ile rekombinasyonu suretiyle hazırlanmış olan ve X - 47 (A/Victoria/3/75 - PR/8/34 (H3N2) adı verilen bu rekombinantı embriyonlu tavuk yumurtalarına ekerek aşı hazırlama işlemlerine başladık.

Domuz gribi ile ilgili araştırmalarımızda, 40 yaşın altındaki kişilerde A/New Jersey/76 virusuna karşı antikor bulunmayışı ve 50 yaşın üzerindeki yaş gruplarında yaşla artan oranlarda antikor saptanışı, diğer ülkelerin çoğunluğunda rastlanan bir bulgudur. 50 yaşın üstündeki kişilerde bulunan antikolar, bu kişilerin yaşamlarının ilk yıllarında A/New Jersey benzeri bir vi-

rusla (1918 salgını etkeninin bu virusla identik olabileceği düşünölmektedir.) karşılaştıklarını göstermekte, 50 yaşın altındakilerde bulunan antikörler ise HO ve HI antijenlerini içeren viruslarla geçirilen enfeksiyonlar sonucu meydana gelen çapraz reaksiyonlarla açıklanabilmektedir.

1975 - 1976 INFLUENZA SEASON AND RESULTS OF THE LABORATORY STUDLES

Dr. Elhan ÖZLÜARDA (*)

Çiğdem ARTUK (**)

Şükran ATALAY (***)

Mahir KARAR (***)

According to the filled questionnaires sent us from 25 out of 67 provinces of Turkey, the characteristics of influenza-like infections and outbreaks during 1975 - 1976 season can be summarized as follows :

An increase in the incidence of upper respiratory infections started in approximately 50 % of provinces in January 1976; in remaining ones it began in November 1975 (3 provinces), February 1976 (2 provinces), October 1975 (1 province) or March 1976 (1 province). In 50 % of the provinces the disease was in epidemic form. The number of cases reached epidemic proportions in January 1976 (3 provinces), February (3 provinces), March (4 provinces) and April 1976 (1 province). It appeared in sporadic form in remaining places.

All age groups appeared to be affected, with highest incidence being among children and young adults. The average morbidity ranged from 0.3 % - 55 % in these provinces. Excess absenteeism was approximately 5 - 10 %, in some provinces being reached to 33 % - 90 %.

In addition to the typical symptoms of influenza, in most of the provinces gastrointestinal symptoms such as nausea, vomit-

(*) Head, Virology and Virus Vaccines Dept., Director, WHO National Influenza Centre, RESAMENS, Ankara.

(**) Chief, Diagnostic Lab. Virology Dept., Specialist, WHO National Influenza Centre, RESAMENS, Ankara.

(***) Laboratory Technicians, Virology Dept. WHO National Influenza Centre.

ing, abdominal pain and diarrhoea and in one third of them nasal bleeding were observed. Few provinces reported giddiness, hypotension or otitis media.

Most of the provinces mentioned pneumonia or broncopneumonia as complication of the disease, the complication ratio among patients being 0.5 - 10 %. No fatal cases were seen in 61 % of the provinces, the mortality being 0.05 % - 0.5 % in remaining places. Fatal cases were observed mostly among elderly patients or infants.

The sporadic cases and outbreaks of influenza-like infections began to decline in 50 % of provinces in April 1976, and in 28 % in March. In remaining places it extended until February or May 1976.

One strain of influenza A virus isolated in this laboratory and tested at the WHO Collaborating Centre for Reference and Research on Influenza, London, was found to be antigenically similar to A/England/864/75 variant. This variant was found in various parts of the world but played apparently only a small part in the epidemics which occurred, the A/Victoria/3/75 variant being the most widely encountered and important cause of disease.

In the sera of healthy persons, the CF antibodies to influenza A, influenza B, adenovirus and Q-fever infections were found but mostly at a low titre. HI tests performed in the sera of healthy persons with influenza A antibodies showed that these antibodies were closer to A/Port Chalmers/1/73 than to A/Victoria/3/75 variant. In only one of the 4 paired sera taken from patients, a four-fold antibody rise to influenza A was observed.

A total of 24 pig sera collected from farms in Ankara province, were tested to determine their titres of haemagglutination-inhibition antibodies to A/New Jersey/8/76. No antibodies were demonstrated in any of the sera. In sero-epidemiological studies performed in the sera of 222 healthy persons, no antibodies to A/New Jersey/76 were detected at titres 20 in the age group below 40 years, while influenza A/New Jersey/76 antibodies were present at titres \geq 20 in most of the subjects aged 50 years or more.

K A Y N A K L A R

- 1 — WHO Wkly Epideme. Rec., 1975, 50, No. 26 - 52.
- 2 — Ibid., 1976, 51, No. 1 - 39.
- 3 — ÖZLÜARDA, E., 1976. Yeni Bir İnfluenza A Virusu (Domuz Gribi); Türk Hij. Den. Biol. Der., 36, 1.
- 4 — ÖZLÜARDA, E., ARTUK, Ç., ATALAY, Ş., 1975, 1974 - 1975 İnfluenza Mevsimi ve Laboratuvar Bulgularımız. Ibid., 35, 2-3.

1970 - 1976 YILLARI ARASINDA YAPILAN
TOKSİKOLOJİK ANALİZLERİN İSTATİSTİK DEĞERLERİ

Dr. Selâhattin TEMELLİ (*) Uzman Kimyager Bahri ÖZSÖZ (**)
Eczacı Nida BESBEELİ (***) Kimyager N. Fıratlı İNAL (***)
Kimyager Şenay KÜPÇÜ (***)

Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü
Farmakoloji Laboratuvarları Grup Başkanlığı
(Dergiye verildiği tarih : 4.1.1977)

Ö Z E T

Farmakoloji Şubesi 1970 yılından itibaren şüpheli, şikayet veya ölüm (kasten, kuzaen veya intihar) üzerine değişik kuşaklardan (1) gönderilen çeşitli numunelerin kimyasal toksikolojik analizlerini yapmaktadır. Aynı zamanda bu konudaki çalışmalarını da genişleterek bugüne gelmiştir.

Kimya açısından ince tabaka kromatografisi (T.L.C.) kullanılmıştır.

Ayrıca tüm numunelerde bu kimyasal çalışmalara paralel olarak deney hayvanları üzerinde akut bio-toksisite çalışmaları da yürütülmüştür.

Bu yazıda Farmakoloji Laboratuvarları Grup Başkanlığının Analitik Toksikoloji Laboratuvarlarında kuruluşundan bu yana insan sağlığına zarar veren toksik maddelerin analizleri ile ilgili istatistik bilgileri yer almaktadır.

Farmakoloji Şubesinde 1969 yılında kurulmuş olan «Analitik Toksikoloji» laboratuvarlarında, insan sağlığına çok zararlı olan zehirli maddeleri, değişik ortamlardan ayırarak, zehirlenme nedenleri akut toksisite olarak değerlendirilmektedir. Bundan başka çok kez 0,25 - 1 mikrogram kadar düşük konsantrasyonların tayini de raporlarımız arasında yer almıştır.

- (*) Farmakoloji Lâb. ları Grup Başkanı,
(**) Farmakoloji Lâb. ları Grup Başkanlığı Analitik Toksikoloji Lâb. Şefi,
(***) Farmakoloji Lâb. ları Grup Başkanlığı Elemanları.

Lâboratuvarlarımızda henüz gaz - kromatograf bulunmadığından ve infa-red cihazının da daha yüksek konsantrasyonlara cevap vermesi nedeni ile, ince-tabaka kromatografisi (TLC) ile yapılan metodlar geliştirilmiştir. Bu metotlarla 7 yıla yakın bir süredir, kalitatif ve kantitatif analizler başarı ile yürütülmüş ve akut toksisitede istenilen değerde sonuçlar alınmıştır. Böylece bilinmeyen organik ve inorganik zehirlerin analitik toksikoloji bakımından analizleri yapılarak zehirlenmelerde tedaviye veya olayın takibine ışık tutacak bulgular raporlarımızla ilgili kuruluşlara bildirilmiştir. Toksikolojik analizi yapılmış olan nünunelerde, çoğunlukla tarım ilaçlarını (pestisitleri) oluşturan zehirler bulunduğundan, lâboratuvarlarımız, bu kimyasal grupların değişik ortamlardan analizini sağlayacak çok sayıda spesifik metodların gelişmesini gerçekleştirmiştir.

Konumuzu ilgilendiren zehirlenme materyalleri ile bu kimyasal çalışmalara paralel olarak deney hayvanları üzerinde akut bio-toksisite çalışmalarında yürütülmüş ve zehirlerin gösterdiği biolojik belirtiler lâboratuvar hayvanları üzerinde izlenerek maddelerin tanımı bu yolla da doğrulanmıştır.

Kuruluşumuzdan bu yana elde ettiğimiz sonuçların istatistik değerleri bu yazımızda ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Gelen toplam nümune sayısı 473

Zehirli olduğu saptanan nümune sayısı 124

Zehirli nünunenin toplam nümuneye oranı % 26.22

124 zehirli nünunede :

Organik zehirler 107 adet (% 86.29)

İnorganik zehirler 17 adet (% 13.71)

107 organik zehirin 90'i yani, % 84.11'i insektisit, geri kalan 17'si yani, % 15.89'u insektisit olmayan zehirlerdir.

Bir başka deyişle Şubemizce saptanan tüm zehirlerin % 72.58'i insektisittir.

90 insektisit dağılımı :

Klorlu insektisit 33 adet (% 36.66)

Fosforlu insektisit 57 adet (% 63.34)

57 adet fosforlu insektisitinin dağılımı :

Etil paration	18 adet	(% 31.58)
Malation	13 adet	(% 22.81)
Metil paration	7 adet	(% 12.27)
Diazinon	8 adet	(% 14.03)
Diğerleri	11 adet	(% 19.31)

33 adet klorlu insektisitinin dağılımı :

BHC	14 adet	(% 42.42)
Aldrin	8 adet	(% 24.24)
DDT	5 adet	(% 15.15)
BHC + DDT	3 adet	(% 9.09)
Diğerleri	3 adet	(% 9.09)

124 adet zehirli nümunenin türlerine göre dağılımı :

Gıda maddeleri	62 adet	(% 50.00)
Su	30 adet	(% 24.19)
Biyolojik materyal	22 adet	(% 17.74)
Diğerleri	10 adet	(% 8.07)

Nümune gönderen kuruluşlar : (1)

1. Sağlık Müdürlükleri
2. Hükümet Tabiblikleri
3. Tedavi kurumlarına bağlı hastaneler
4. Sağlık Ocakları
5. Belediyeler Sağlık İşleri
6. Etimesgut Araştırma ve Eğitim Sağlık K. Başkanlığı
7. Hıfzıssıhha Okulu
8. Sosyal Sigortalar Kurumu
9. Tarım Bakanlığı Bölge Bakteriyoloji ve Seroloji Lab.
10. Tarım Bakanlığı Bölge Gıda Kontrol Lab.
11. Tarım Bakanlığı Bölge Veteriner Lab.
12. Devlet Deniz Yolları Teşkilâtı
13. Türk Silâhlı Kuvvetleri çeşitli sınıfları
14. Cumhuriyet Savcılıkları
15. Emniyet Teşkilâtı
16. Tıp Fakülteleri Hastaneleri
17. Özel kişi ve şirketler.

SUMMARY
STATISTICAL DATA OF TOXICOLOGICAL ANALYSIS
BETWEEN THE YEARS 1970 - 1976

Dr. Selâhaddin TEMELLİ **Chemist Bahriye ÖZSÖZ**
Pharmacist Nida BESBELLİ **Chemist N. Fıratlı İNAL**
Chemist Şenay KÜPÇÜ

In this paper statistical data of toxic substances that are analysed at Analytical Toxicology laboratories of Pharmacology Department are shown from the beginning of 1970 to the end of 1976. Thin-layer chromatography method is used for chemical analysis. Parallel to chemical analysis, acute bio-toxicity test are applied on laboratory animals in all test materials.

CROMLYN SODIUM'UN TAVŞAN KANINDA ARANMASI

Ecz. Şefik ULUSOY

Refik Saydam Merkez Hıfzısıhha Enstitüsü
Farmakoloji Labr. Grubu Eczacısı

(Dergiye verildiği tarih : 17.1.1977)

Ö Z E T

Astmatik aktiviteye sahip 1,3 - bis (Carboxychromon-5-yloxy)-2 hydroxy-propanne). Diğer bir adı ile (Cromlyn Sod.um) = D.S.C.G.'nin standart ve İsoproterenolsülfat,la kombine edilmiş şekillerinin tavşan kanından Thin-Layer Kromatografi ile identifikasyonu ve aktivite kontrolü.

ANAHTARLAR

D.S.C.G, D.S.C.G + İsoproterenolsülfat, Serum konsantrasyonu, Thin Layer Kromatografisi. (T.L.C)

GİRİŞ

Allerjik astmada büyük bir aktiviteye sahip olan D.S.C.G inhalasyon şeklinde lokal olarak kullanılmaktadır. Farmakolojik etkinliği de lokal tesire bağlanır. Yalnız inhalasyon yolu ile uygulanan D.S.C.G. nin dokularda biriktirdiği tesbit edilmiştir. (Toksikology and applied pharmacology 17 699.707 (1970)). İlerde yapılacak çalışmalarda D.S.C.G nin sistemik tesirleri ortaya çıkabilecektir. Bu öngörüsten hareketle ağız yolu ile verilen D.S.C.G nin değişik zamanlarda tavşan kanındaki konsantrasyonlarını T.L.C. ile saptadık. Çalışmamın ikinci gayesi de kombine preparatın kana geçiş süratini kontrol edebilmektir.

TARİHÇE

Cromlyn Sodium 1965 yılında Büyük Britanya'da Ecz. Kheil'in'in yaptığı araştırmaları takiben sentez edildi. Asıl aktivitesi Doğu Akdeniz Bölgesindeki Ammi Visnaga'dan ileri gelir. Ammi Visnaganın eski zamanlardan beri düz adale relaxanı olduğu bilinir. Fakat D.S.C.G nin düz adale üzerine etkisi olmadığı önemli olarak antijen antikor birleşmesini takiben mast cellerden kimyasal ayırıcıların çıkışına engel olarak allerjik reaksiyonu durdurmasıdır. 1967 yılında Althomyan D.S.C.G nin klinik bölgede özel antijenler üzerine etkiyerek inhalasyon yolu ile astmatik reaksiyonları önlediğini göstermiştir. İsoproterenolsülfatla kombine edilmiş preparatın farmakolojik yönden yararlılığı kuru bir toz halinde verilen D.S.C.G nin inhalasyon sırasında geçici bir branko spazm oluşumunu önlemektir. İnhalasyon yolu ile uygulanan Cromlyn Sodium sadece bronşial solunum yollarını korur. İlacın direkt burun mukozasına tatbiki ile onun allerjik rhiniti kontrol altına aldığı veya önlediğide görülmüştür.

Başlangıçta cromolin ile tedavisinin sadece reajinik antikor (IgE) ile bir dış allerjenin arasındaki olayın neden olduğu (allerjik) tipteki astmada etkili olabildiği düşünülmüştü, fakat daha sonraki bulgular aşırı duyar hale gelen solunum yollarında daha geniş çapta stabilizasyonun yer aldığını gösterdi. Cromlyn Sodium inhalasyonları ile yapılan bir ön tedavinin sonucu oluşan astma, istekli aşırı soluma sonucu oluşan astma ve hatta farmakolojik olarak meydana gelen bronş spazmlarını inhibe ettiği görülmüştür.

MATERYEL VE METOD

Materyel..

a) Deneyde ortalama ağırlığı 2.5 - 3 Kg olan tavşanlar kullanıldı.

B) Preparat olarak standart Cromlyn Sodium, numune Cromlyn Sodium, Cromlyn Sodium + İso prenatalin den meydana gelmiş kombine yapı kullanıldı. Kontrol grubuna ise su verildi.

Preparatlar tavşanlara ağız yolu ile verildi.

Solvan olarak.. 1) Etanol - NH₂ (70 - 30) - (65 - 35)

2) İsopropanol-NH₃ - SU (100-10-20)

Metod..

Altışar tavşandan meydana gelmiş üç grup tavşan alındı. Birinci grup tavşana standart D.S.C.G, ikinci gruba kapsül D.S.C.G, üçüncü gruba da D.S.C.G + İsoproterenolsülfat kompleksi verildi. Ayrıca bir grupta şahit olarak kullanıldı. 20. dak. - 1. - 2. - 3. ve 4. saatlerde ikişer ml kan alındı. Bir santrifüj tüpüne konulup üzerine iki ml distile su ve arkasından % 10 luk Sodyum Tungstat ve 0.7 N H₂SO₄ konularak kan asidik ortamın pH ı pH metre ile dört'e ayarlandı. Santrifüj edildi, üstteki berrak faz bir ayırma hunisine alınarak iki defa beşer ml lik etil asetatla ekstrakte edilir. Etil asetatlı faz atılır, geriye kalan 2 N HCl den 1.5 ml ilave edilerek asitlendirilir. Beş ml lik etil asetatla üç defa ekstrakte edilir, etil asetatlı fazlar toplanır ve hava kabarcıklarını yok edebilmek için santrifüj edilir. Ayırma hunisine alınır % 1 lik Amonyum Hidroksit'den 1.5 ml ilave edilir. 1 dak. çalkalanır alt faz alınarak vakumda uçurulur. Kalan kısım 0.05 ml distile su ve 0.05 ml N NaOH alınır ve plağa tatbik edilir, 15 cm. yürümesine izin verilir, yürüme bittikten sonra oda sıcaklığında kurumaya bırakılır .UV ye tutulduktan sonra İot buharlarına tutulur, turuncu sarı bir renk meydana gelir. (İşlemler her gurup için altı defa tekrar edildi.)

0 10₃ 10₃ 10₈ 10₁₁

0 10₃ 10₃ 10₈ 10₁₁

•Başlama N.

- 1) D.S.C.G - İsoproterenol
 - 2) İsopropanol - Amonyak - Su (100 - 10 - 20)
 - 3) İyot buharları
- Ağız yolu ile verilen her bir preparatın kendi tesbiti

10% 10% 10% 10%



Baslama N.

- 1) KROMA NEKRAAT... D.S.O.G (kapalı)
- 2) SÜTAN..... İstifkaymal - emyok - cu (100 - 10 - 70)
- 3) ERKEPİP..... UV - İst. Kuborları
Ağız yolu ile verilmiş D.S.O.G (kapalı) nin kande tesbiti

10% 10% 10% 10%



Baslama N

Plakların hazırlanışı..

Plaklarda Silika gel GF 254 kullanıldı. 30 g Sil. GF 254 250 ml lik erlene konur, 60 ml distile su ilave ediiir. 1 dak. çalkalanır, oda sıcaklığında 20 dak. bırakılıp etüvde 110 derecede kurutulur.

BULGULAR :

Boş kan, st D.S.C.G, kapsül D.S.C.G, İsoproterenolsülfat + D.S.C.G preparatları ile yaptığım bu çalışmalarda elde ettiğim bulguların birbirlerine uygun olduğunu saptadım.

TARTIŞMA :

St D.S.C.G, kap. D.S.C.G, İsoproterenolsülfat + D.S.C.G preparatlarını tavşana ağız yolu ile verildikten 20. dak. 1 - 2 - 3 ve 4. saatlerde üç preparatın kana geçiş sūratinde bir farklılık olmadığını saptadım.

SUMMARY

IDENTIFICATION OF CROMLYN SODIUM IN RABBIT BLOOD

Pharmacist Şefik ULUSOY

Blood consantration rate of two D.S.C.G preparations are investigated by T.L.C in rabbits at 20 th second 1 st, 2 nd, 3 d, 4 th hours.

TEŞEKKÜR

Bu çalışmalarda katkıları olan sayın Doç. Dr. Özenç Timlioğlu'na, sayın Dr. Sevinç Heper'e, standart madde ve preparatları bulmada çaba gösteren İltaş, Ali Raif ve Şeriki firmalarına teşekkür ederim.

K A Y N A K L A R

- 1) Constantine J. Falliers. M.D. Denver Colo Journal of Allergy Vol. 47, No. 5, pp. 298 - 305, May. 1971. Cromlyn Sodium.
- 2) J.B.L. HOWELL, M.D.Ph.D. F.R.C.P Prof. of Medicine, University of Southampton, Practitioner. Vol. 208, No. 1248. pp. 750 - 756 - June - 1972. The Present status of Sodium Cromoglycate.
- 3) I. HOPPER and J.P. Dawson (Sunderland) Journal of Laryngology and otology, 1972, 86, 725-730. The effect of di sodium Cromoglycate in perrenial rhinitis.
- 4) Constantine J. Falliers. M.D. Pediatric Clinics of North America Fabr. 1975.

**İLAÇ ŞEKİLLERİNDE SENTETİK ORGANİK
BOYALARIN İDANTİFİKASYONU**

Doç. Dr. Orhan N. YALÇINDAĞ

**Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Enstitüsü
İlaç Kontrol Şubesi**

(Dergiye verildiği tarih : 17.5.1976)

Ö Z E T

Muhtelif ilaç şekillerinde organik sentetik boyaların idantifikasyon metodları tarif edilmiştir.

Bilindiği üzere, organik sentetik boyar maddeler çok çeşitlidir. Ancak yapılan araştırmalar sonunda, bunların bir çoklarının sağlığa zararlı oldukları tesbit edildiğinden gıda ve ilaç şekillerine konabilecek boyalar, her memlekette nizamnamelerle tesbit edilmişlerdir.

Bu müsaade edilmiş boyaların ilaç şekillerinde idantifikasyonu için bir çok çalışmalar yapılmıştır. Biz burada bunları inceledik. Muhtelif ilaç şekillerinde boyaların teşhis edilebilmeleri için prensip olarak şu yol takip edilir :

- 1) Boyar maddelerin ekstraksiyonu
- 2) Ekstre edilmiş boyar maddelerin teşhisleri

Teşhis; Kâğıt kromatografisi, ince tabaka kromatografisi ve ya Spektrofotometri ile yapılır.

Ekstraksiyonda, Balatre ve ark. (1) kapsüllerle çalışırken ekstraksiyonu kolaylaştırmak için Trypsin ile hazm ettirmeği denemişlerdir.

Pektin ihtiva eden preparatlarla çalışırken bundan kurtulmak için Vollaire Salva (2) aseton veya alkol kullanarak jelifiye etmişti. Brustier (3) ve arkadaşları kapsülleri asit hidrolize tabi tutarak jelatinin bozucu tesirini bertaraf etmişlerdir. Storck (4) Kapsüllerin boyalarını incelerken, Jelatin'in kromatografide lekeleri uzatdığı veya yer değiştirmegi frenlediğini görmüştür. Bu sebeple asit vasatda Al_2O_3 üzerine adsorbsiyonla jelatin ve boyaları tutmuştur. Boyalar amonyakla seçici olarak elüe edilmiştir. Pellerin ve ark. (5) boyaları lif üzerine tesbit etmişler (Çeşitli lifler ihtiva eden şerit) bunlar yıkanıp kurutulduktan sonra amonyakla elüe edilmişlerdir.

Drevon ve ark. (6) Auerbach tekniği kullanarak asit boyaları, uzun zincirli kuaterner amonyum tuzları üzerine tesbit etmişlerdir. Sonra bu bileşim kloroformla ekstre edilir. Bu son teknik Vollaire - Salva (4) tarafından da kullanılmıştı, kloroformla ekstraksiyondan sonra kompleks, amonyaklı çözelti haline getirilmezden evvel kuvvetli bir asitle parçalanmaktadır.

Lehman et al (9) Boyaları poliamid tozuna adsorbe ettirip yan maddelerden kurtarmışlardır. Bu metod daha önce Davidek tarafından, Çekoslovakya'da müsaadeli boyaları ayırmak için kullanılmıştır.

Boyayı adsorbe etmiş poliamid tozu yıkanır, sonra asetonla mevcut bazik boyalar, suda çözünen Karotinoitler ve Antosyanlar çekilir. Bu durumda sentetik asit boyalar ile, tabii boyalar poliamidde kalır. Bu boyaların çekilmesi ise, sıcak metanollu sodyum hidroksitle yapılır. (1 gr. NaOH, 1000 ml. 70° lik Metanolda) Unterhalt et al (10) Öksürük şuruplarında boyaları tayin için ekstraksiyonu iki şekilde yapmışlardır.

a) 10 ml. şurup 40 ml. su ile dilüe edilir, $KHSO_4$ veya aset asidi ile asitlendirilir. Su banyosunda ısıtarak yağı alınmış yün lifleri üzerine boya emdirilir, su ile yıkanan yün lifleri kurutulur, sulu matanollu amonyak çözeltisi ile boya yün lifinden çekilir.

b) 10 ml. şurup 40 ml. su ile dilüe edilir, gene $KHSO_4$ veya aset asidile asitlendirilip içine 0,5 gr. Poliamid tozu (M. Woelm. - Eschwege/Qualitat polyamid zur säulenchromatographie) katılır ve iyice çalkalanır. Santrifüje edilir. Poliamid su ile iyice yıkanır, kurutulur, toz haline getirilip küçük bir kromatografi boru-

sunda metanollu amonyak (95+5) ile elüe edilir, çözelti koyu-
laştırılır.

Sitzius et al. (11) Kapsül ve drajelerden boyaları şu şekilde
ekstre etmişlerdir :

1) Sert jelatin kapsüller : Münasip miktar boş kapsül 5 ml.
% 10 aset asidinde sıcakta çözülür. Taze ve bulanık çözelti 1,5 gr.
Alüminyum oksit Brokmann + 10 ml. % 10 aset asidi sütununa
dökülür, Jelatin ve bir kısım dolgu maddeleri 10 ml kadar su ile
sütundan çıkarılır. Boyalar % 0,1 amonyak ile çekilir. Renkli
fraksiyon alınır, şayet bu çok hafifse dikkatle uçurulur. Hemen
hemen kuru bakiye bir kaç damla metanolla alınır. Erythrosine
ihtiva eden kapsüller % 10 aset asidi yerine suda çözülüp sütuna
öyle konur.

2) Yumuşak jelatin kapsüller kesilip muhtevaları boşaltılır,
metanol ve su ile yıkanır. Boyanın ekstraksiyonu için bir kapsül
2 - 3 ml. su ile sıcakta mümkün mertebe çözülür. Çözelti erime-
yen kısımdan aktarma suretile ayrılır, 3 gr. Alüminyum oksit
Brockman + % 10 aset asidi sütununa nakledilir.

3) Mideye mukavim kapsüller kalevi çözelti ile ekstre edi-
lirler. Meselâ : 2 - 3 ml. (50 ml. metanol + 45 ml. su + 5 ml. % 10
amonyak) ile ekstre edilir, erimeyen kısım ayrılır, çözücü uçur-
rulur, bakiye 2 - 3 ml. su ile alınıp Alüminyum oksit sütununa
konur.

4) Drajerler kafi miktar draje 2 ml kadar su ile boyalı kısım
çözününceye kadar muamele edilir, çözelti aktarılır, 2 ml. % 10
aset asidi ile karıştırılır, Alüminyum oksit sütununa konur.

Berret et al (7) Jelatin kapsüllerden boyaları saf halde çek-
mek için, Aminoetil selüloz kâğıdından diskler kullanmışlardır.
Bunlardan süzülen kapsülün sulu çözeltilerindeki boyalar kâğıt
disklerde kalır.

Genel olarak, komprime, kapsül, draje, süppozituar gibi ka-
tı ilaç şekilleri bir miktar (10 ml.) su ile muamele edilip boyaları
alınır. Alınan boya miktarı takriben 0,1 - 0,5 mgr. kadar ol-
malıdır.

Teşhis :

Ekstre, edilmiş, ayrılmış boyanın teşhisi için muhtelif müellif-

ler, Spektrofotometrik, bilhassa, kâğıt veya ince tabaka kromatografisi metodlarını kullanmışlardır.

Ancak tatbik şekillerinde farklar vardır. Brustier et al (8) Su ile ekstre edilmiş veya sıvı halde ilaç şekillerile çalışırken dilüe edilmiş ilaç şekillerini sodyum karbonat ile muamele edip sulu çözeltinin PH'ı takriben 9 civarına getirilir. 10 ml. kloroform katılıp dikkatle karıştırılır, 1 ml. % 0,1 lik Cetyl trimethyl amonyum Bromür çözeltisi ilâve edilir. Kap sıkıca kapanıp, 10 dakika müddetle mekanik olarak çalkanır. Sonra bir ayırma hunisine alınıp, fazların ayrılmasına kadar bırakılır. Kloroformlu faz alınıp bir kapsülde kuruluğa kadar uçurulur. Bakiye 0,5 ml. kloformla alınır, bunun 5 mikrolitresi kromatografi için kullanılır.

Şahit boya çözeltisi : Her şahit boyanın % 0,05 lik sulu çözeltisinden 5 ml si yukarıdaki muameleye tabi tutulur. Bundan da kromatografi için 5 mikrolitre alınır.

İnce tabaka kromatografisile boyaların ayrılması : Slica Gel G ile kaplı (0,30 mm. kalınlık) ve aktive edilmiş plaklara, hem nümune ve hem şahit çözeltilerden, 5 er Mikrolitre damlatılır. Kullanılan sürükleyici sıvı :

n. Butanol : Etanol 95 : Distile su : Amonyak (50:25:25:10) dur. Kromatografi takriben 3 saatte biter. Bazı boyalar kromatografiden sonra, birbirlerine çok yakın, bir kaç leke verebilirler, bu hal saf boya larla olduğu gibi ,ilaç şekillerinden gelenlerde de olabilir. Müellifler bu metodla şu boya ları incelemişlerdir :

Amaranthe, Erythrosine, Bleu patenté V., Jaune orangé S, Tartrazine, Rouge coccine, İndigotine.

Uterhalt et al (10) Ekstre ettikleri boya ları 2 danıla suda çözüp şu ince tabaka plaklarına damlatmışlardır :

Cellulose MN 300, 0.25 mm ,kaplanmış plaklar

Cellulose fertigpaltten G 1440 «Schleicher & Schüll» aynı zamanda : % 0,2 lik şahit boya çözeltisinde damlatılır.

Sürükleyici sıvılar :

Kesif amonyak : Sodyum Dihydrogen sitrat % 2,5 (1:4)

n. Propanol : Su : aset esteri (6:3:1)

Aset esteri : Piridin : Su (6:2:2)

Sitzius et al. (11) Boyaların isbatı için şu plak ve sürükleyici sıvıları kullanmışlardır :

Plaka :
DC - fertigplatten G 1440, Cellulose 10 X 20 cm. Schleicher
& Schüll.

Sürükleyici sıvılar :

- 1) % 10 Aset asidi
- 2) Trinatrium citrate 1,65 gr.
% 20 Amonyak 50 ml.
dis. Su q.s.p. 100 ml.
- 3) Etanol 50 ml. Etil asetat 30 ml.
dist. su 20 ml. % 10 amonyak 5 ml.
- 4) % 30 HCl : Aset asidi : dist. su (30:10:60)

Müelliflerin yazdığına göre, genellikle şu hususlara dikkat etmelidir :

Plağa damlatılan şahit ve nümunedeki boya miktarları aynı olmalıdır .Boya çözeltileri 2 cm. kadar uzunlukta, çizgi şeklinde damlatılırsa daha faydalıdır. Bu husus boya karışımlarının ayrılması için önemlidir.

Mares et al (12), Draje, çözelti ve pomatlardan Çekoslovakya'da müsaadeli ilaç boyalarının ekstraksiyon ve teşhisi için şu metodları kullanmışlardır :

Drajeler : 2-10 draje alınıp 5-10 ml. su ile boyalı kısım alınır, santrifüje edilir, berrak boyalı kısım alınır. 10 ml. pH = 3 tampon çözeltisi (3,5 gr. krist. Sodyum Asetat + 50 ml. glasiyal asetasidi distile su ad 1 litre) ve 10 ml. Kinolin katılır, iyice çalkanır. Kinolinli boya çözeltisi 2-3 ml. su ile çalkanır, sulu kısım eterle saflaştırılır ve krom. kâğıdına sulu çözelti tatbik edilir.

Bundan başka yün liflerine tesbit ve sulu ekstreden kesif HCl temasında n. amil alkolle ekstraksiyon da tatbik edilmiştir. Müellifler Kinolin metodunu tavsiye etmişlerdir. Bu şekilde kromatografiyi bozan maddeler en iyi şekilde ortadan kalkmaktadır. Boyalı çözeltiler : 5 ml. çözelti + 10 ml. pH = 3 tamponu + 10 ml. Kinolin çalkalanır ve drajelerdeki gibi devam edilir.

Pomatlar : 5 gr. pomat + 15 ml su (1 ml. % 20 NaOH) karıştırılır. Sulu kısım % 11 HCl ile nötralize edilir. Nötralize sıvıya 10 ml. pH = 3 tamponu + 10 ml. Kinolin konup çalkanır, kinolin ayrılıp drajelerdeki gibi devam edilir.

İsbat, inen kâğıt kromatografisiile yapılır. Kâğıt : Whatmann Nr. 1 dir 10 mikrolitre % 0,2 lik şahit boya çözeltisi, yanına ilaç şeklinden alınan ekstre boya damlatılıp iki çeşit sürükleyici sıvı ile çalışılır.

I. % 2,5 Sodyum sitrat : % 25 amonyak (4:1) + % 3 trietanolamin

II. n. Butanol : aset asidi : su (1:1:1).

Müellifler bu metodla bir çok ilaç şeklinin boyalarını teşhis etmişlerdir.

Netice

Muhtelif ilaç şekillerinde mevcut boyar maddelerin, formüllerinde bildirilen müsaade edilmiş boyalar olup olmadıklarını kontrol etmek için literatürde mevcut metodlardan en pratik olanları kısaca anlatılmıştır.

K A Y N A K L A R

- 1 — Balatre P., Trésnel M. 1935, Identification des colorants officinaux par chromatographie sur couche mince de leur complexe avec un ammonium quaternaire. Bull. soc. pharm. Liège. No. 1
- 2 — Vollaire - Salva J. 1961, Extr. des colorants acides par les ammon. quatern. Ann. Fals. Exp. chim. 34, 17.
- 3 — Brustier V. et al., 1966, Contrib. a l'etude de l'ident. des colo. de synthese dans les prép. pharm. Ann. Pharm. Fr. 54, 51.
- 4 — Storck J. 1965, Sur l'ident. des color. dans les caps. inédicam. de gélatine. Ann. Pharm. Fr. 23, 133.
- 5 — Pellerin F, 1964, Ident. dans les préu. pharm. des color. organ. de synthese et al. autorisés. Ann. Pharm. Fr. 22, 621.
- 6 — Drevon B. et al. 1958, Nouvelle meth. d'exper. des color. alim. Bull. Trav. Soc. Pharm. Lyon, 22, 99.
- 7 — Berret R. et al. 1967, Isol. rapide des color. de synthése pour leur ident. dans les caps. de Gélatine. app. aux autres formes Galéniq Ann. Pharm Fr. 25, 365.
- 8 — Brustier V. et al. 1966, Contribution a l'étude de l'identification des color. de synthese dans les prép. pharmaceutiques. Ann. Pharm. Fr. 24, 51
- 9 — Lehman G. et al. — 1970, Nachweis synthetischer Farbstoffe in Arzneimitteln. Arch. Pharm, 303, 655.
- 10 — Unterhalt B. et al. 1972, Die bestimm. von farbstof. in hustensa ften Dtsch. Apo. Ztg. 112, 449.
- 11 — Sítzius F. et al. - 1973, Nachweis von Farbstoffen in kapseln und Drageés - Die Pharm. Ind. 35, 148.
- 12 — Mares V. et al. - 1967, Prukaz Barviv Pouzivanych K. Uprave Vzhledu Hromadne Vyrábénych Leciv, Cevkoslov. farm. 16, 474.

İNFLUENZANIN LABORATUVAR TEŞHİSİ İÇİN GELİŞTİRİLMİŞ YENİ YÖNTEMLER

Dr. Elhan ÖZLÜARDA

RESAMENS, Viroloji ve Virus Aşıları Lab. Grubu Başkanı,
DSÖ Türkiye Ulusal Grip Merkezi Direktörü
(Dergiye verildiği tarih : 15.12.1976)

Ö Z E T

Son yıllarda influenzanın laboratuvar tanısında ve se-ro-epidemiyojik araştırmalarda büyük yarar sağlayan yeni yöntemler geliştirilmiştir. Immuno-double-diffusion (IDD) testi ile yeni izolanların tip idantifikasyonları, Single-radial-diffusion (SRD) ve Single-radial-hemolysis (SRH) testle-ri ile antikor ve alttip tayini, Neuraminidase-inhibition (NI) testi ile virusun nöraminidaz antijenindeki farklılıkların saptanması kolaylıkla yapılabilmektedir.

GİRİŞ :

İnfluenza'nın dünya çapındaki olumsuz etkilerini gözönüne alan Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ), 1947 yılında, kuruluşu ile bir-likte, influenza programını da yürürlüğe koymuştur. Bu program, çapı ve etkinliği ile devamlı olarak gelişmiştir ve şimdi 61 ülke-de bulunan 175 ten fazla laboratuvarla işbirliği halinde yürütül-mektedir.

Programın başlıca iki amacı vardır: İlk olarak, yeni ya da de-ğişmiş virus alttiplerinin ortaya çıkışını bildiren bir uyarı sis-temi sağlamaktır; bu şekilde uyarılan ülkelerin süratle aşı ha-zırlayıp dağıtarak daha şiddetli pandemileri önleyebilecekleri düşünölmüştür. İkinci ve bir bakıma aynı önemde olan amaç ta,

aktivite göstermekte olan virus suşlarının epidemiyolojik tutumu ve antijenik karakteri hakkında dünya çapında döküman sağlamaktır. Virusun ekolojisini ve pandemik hastalığın orijinini öğrenmek için bu şarttır.

İnfluenza'nın laboratuvar teşhisi, virusun izolasyon ve identifikasyonuna ve/veya hastadan akut ve konvalesan safhalarda alınmış serumlar arasında özgül antikor titre artmasının saptanmasına dayanır. Virusun identifikasyonu iki katlı yarar sağlar : (1) toplulukta bulunan suşun antijenik karakterini saptar; (2) toplumdaki bağışıklığın ve uygulanacak aşının etkinliğinin saptanabilmesine yardım eder. Serolojik testler de iki yarar sağlar: (1) virus izolasyonu yapılamadığı zamanlar tanı için duyarlı ve pratik bir olanak yaratır; (2) topluluktaki virus enfeksiyonunun yaygınlık derecesinin bulunmasında kolay bir yöntem oluşturur.

İnfluenza A ve B virusları 10 - 11 günlük embriyonlu yumurtalarda ve Rhesus maymun böbrek hücre kültürlerinde iyi ürerler. İnfluenza C tipi virus yalnız yumurtada ürer. Virusun üremesi, yumurta ya da hücre kültür sıvılarına, tavuk, kobay ya da insan eritrositi ilave edilerek meydana çıkarılır. İnfluenza virusları eritrositleri aglutine ederler. Doku kültürlerinde bulunan düşük düzeydeki üremeler, eritrositlerin hücre yüzeyine absorpsiyonu ile anlaşılır. Eritrosit aglutinasyonu (hemaglutinasyon - HA) görüldüğü zaman, virus izolmanı, influenza virus alttiplerine karşı hazırlanmış antiserumlarla hemaglutinasyon - inhibisyon (HI) testinde karşılaştırılarak identifikasyon yoluna gidilir.

İnfluenza viruslarının, antijenik olarak stabil olan iki iç antijeni vardır : nükleoprotein (NP) ve matriks proteini (MP) antijenleri. İnfluenza virusun antijenik olarak değişken olan iki yüzey antijeni vardır; bunlar da hemaglutininin (HA) ve nöraminidaz (NA) dır. İnfluenza virusları, tipe özgü NP ve MP ve suşa özgü HA ve NA yüzey antijenlerine göre karakterize edilirler. Yüzey antijenleri HA ve NA, morfolojik ve immünolojik olarak ayrı birimlerdir ve birbirlerinden bağımsız olarak antijenik varyasyon gösterirler.

Antijenik olarak yakınlık gösteren influenza suşlarının karakterizasyonu için yapılan HI deneylerinde, A ya da B virusun

aktivite gösteren suşlarının üretildiği embriyonlu yumurtaların kaba allantoik sıvısına karşı hazırlanmış antiserumlar kullanılabilir. Bununla beraber, böyle antiserumlar, HA e olduğu gibi NA ne karşı da antikor içerebilirler. Belirli koşullarda hemagglütinasyon NA antikorları ile inhibe edilebilir ve böylece hatalı olarak HA ler arasında antijenik yakınlık varmış gibi gösterebilir. İnfluenza A viruslarının tam bir tarifi, heriki yüzey komponentinin tam olarak karakterize edilmesini gerektirdiğinden, bu testlerde kullanılan antiserumların, hayvanları, izole antijen subunitleri ya da influenza virus rekombinantları ile immünize ederek hazırlanması uygundur. İnfluenza B virusları da HA ve NA antijenlerinde değişmeler göstermektedirler, fakat bu değişmeler B suşlarını antijenik alttiplere ayırmaya yetecek kadar kesin değildir.

Yeni bir izolmanın yaptığı hemagglütinasyon suşa özgü antiserumlarla inhibe edilmiyorsa, bu hemagglütinasyonun, bazı bakteri, kuş cinsi mycoplasmalar, ya da insan veya hayvan para influenza virusları tarafından meydana getirilmiş olmasıyla gelir. Diğer bir olasılık ta, yeni bir influenza virusunun, ya da at, domuz ve kuşlardan izole edilebilen 11 hemagglütinin alttipinden birini temsil eden influenza A viruslarının bulunmasıdır. Hemagglütinasyon yapan etkenin influenza virusu olmasından kuşku varsa, bu, spesifik A ve B tipi antiserumlarla idantifiye edilebilir. Bu antiserumlar, bir tip içindeki bütün suşlar için aynı olan NP ve MP iç antijenlerine karşı hazırlanabilir. Böyle serumlar tipe özgü double immunodiffusion (IDD) testinde kullanılabilir.

İnfluenza, NP antijeni ile yapılan tipe özgü kompleman birleşmesi (CF) testi ya da HI veya single radial immunodiffusion (SRD) ve single radial haemolysis (SRH) testleri ile serolojik olarak teşhis edilebilir. Daha basit, ucuz ve kolay uygulanabilirlikleri nedenleri ile HI, SRD ve SRH testleri tercih edilmektedir.

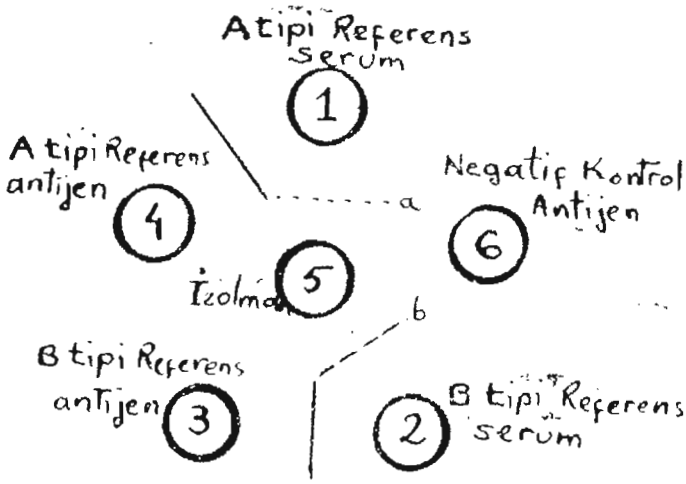
İnfluenzadan şüphelenilen epidemik durumlarda tek kişiden akut ve konvalesan safhalara ait çift serum alınmadığı takdirde, kişilerden tek serum numuneleri alınabilir ve antikor titreleri aynı zamanda uygulanan HI ve SRD testleri veya diğer serolojik testlerle saptanır. Akut gruba nazaran konvalesan grupta daha yüksek titre veren virus, epideminin etkenidir.

HI testi gerek serolojik teşhis ve araştırmalarda gerekse virus idantifikasyonunda geçerliliğini korumaktadır. Bununla beraber, testte kullanılan serumlarda bulunan non - spesifik inhibitörlerin bertaraf edilmesi gereği, bu testin bir dezavantajı olarak kabul edilmektedir. Son zamanlarda geliştirilen IDD, SRD ve SRH testleri, yapılarındaki kolaylık ve HI testi ile yakın korelasyon gösteren sonuçları ile tercih edilen testler olmuşlardır. Aşağıda bu testler ve NI testinin genel prensipleri kısaca açıklanacaktır.

IDD testi :

Bu test gerek serolojik teşhiste gerekse virus idantifikasyonunda kullanılabilir. Antijen ve antikorun agar ortamı içinde yayılıp, kavuştukları yerde bir presipitasyon çizgisi meydana getirmelerine dayanan bir immünopresipitin reaksiyonudur. Bilinen bir antijen - antikor sisteminin meydana getirdiği presipitin çizgisi, bilinmeyen sisteminki ile birleşirse, buna idantite çizgisi denir ve iki sistemin aynı olduğunu gösterir. Bu test, tip tayini (NP ve MP antijenleri kullanılarak) ve suş idantifikasyonu (HA ve NA antijenleri kullanılarak) amacı ile uygulanabilir.

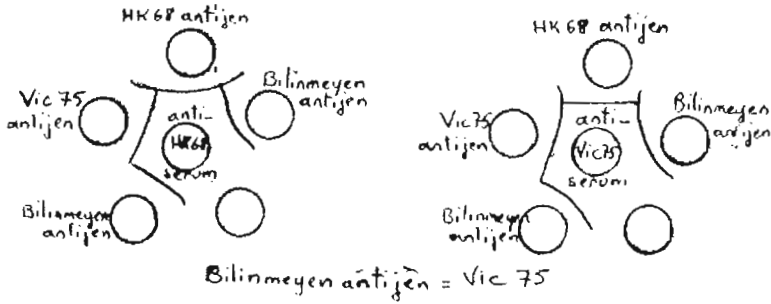
İzole edilmiş bir influenza virusun A ya da B tiplerinden hangisine ait olduğunu bulmak için 5/2 Noble agar tabakası dökülmüş lamlara, biri ortada, 5 i çevresinde olmak üzere, 3 mm çapında altı gode açılır. Referans antiserum ve antijenleri, 10 mikrolitre miktarlarında ve Şekil 1. de gösterilen şekilde godelere konur. Daha sonra aynı miktarda negatif kontrol antijen ve bilinmeyen izolman kendilerine ait godelere damlatılır. İnf-



Şekil : 1

luenza virus antijenlerinin agar içinde yayılabilmesi için virüsün parçalanması gerektiğinden, gerek izolmanın gerekse referens antijenlerin bir deterjanla muamele edilmesi zorunludur. Bu nedenle üzerlerine % 5 lik sodium sarcocyle solüsyonu damlatılır. Plaklar nemli bir ortamda 37°C de, 24 saat bekletildikten sonra okunur. Referens antijenlerle (A ve B) referens serumlar arasında presipitin hattı oluşması, fakat negatif antijen kontrolü çevresinde hiç çizgi bulunmaması gerekir. İzolmanla, hangi referens serum arasında çizgi oluşmuşsa yeni virus o influenza virus tipine aittir. İnfluenza virusta MP antijeni NP antijeninden daha bol bulunduğundan ve küçük molekülü olması nedeni ile daha hızla yayıldığından bu testte, MP antijenine karşı hazırlanmış antiserumların kullanılması önerilmektedir. 24 saat sonunda presipitin çizgileri iyi görülmediği takdirde plakları bir gece tamponlu suda (PBS) bekletmek yararlı olmaktadır.

IDD testi ile, influenza virusun alttiplerini de idantifiye etmek mümkündür. Şekil 2 de görüldüğü gibi, bir A virus izolmanın A/HK/68, ya da A/Victoria/75 alttiplerinden hangisine yakın olduğu IDD testi ile saptanabilir.



Şekil : 2

Ayrıca, HA, NA, NP ve MP antijenlerine karşı hazırlanmış monospesifik serumlar kullanılmak suretiyle izolmanın tipi ve alttipi idantifiye edilebilir, virusun HA ve NA antijenlerindeki çeşitli derecedeki değişmeler (shift, drift) saptanabilir. IDD testi kalitatif bilgi veren bir testtir.

SRD testi :

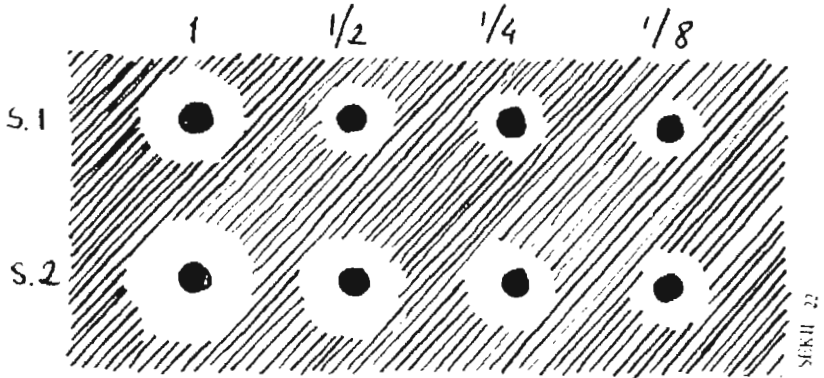
Bu test, antijen ve homolog antikorlar arasında, bir agar ortamı içinde meydana gelen bir presipitin reaksiyonuna dayanır. Antijen ve antikor reagenlerinden biri agar tabakasına karıştırılır, diğeri agarda açılan 3 mm çapındaki çukura konur. Çukura konan reaktan, agar içinde radyel olarak yayılarak gözle görülebilen bir presipitin diski meydana getirir. Bilinmeyen konsantrasyondaki bu reaktan agarda üniform konsantrasyonda bulunan homolog diğer reaktan içinde yayılırken meydana gelen diskin alan büyüklüğü ile, yayılan reaktanın konsantrasyonu arasında kantitatif bir ilişki olduğu gösterilmiştir.

Bu metod, immün birikimlerin oluşumuna değil, daha çok antijen - antikor bağlanmasına dayanmaktadır .Bu test ile antikorların kantitatif olarak hesabı yapılabilmektedir. HA ve NA yüzey antijenlerine karşı olan antikorların aranmasında, purifiye tam virus, antijen olarak kullanılır. Serumların çeşitli dilüsyonları kullanılmak suretiyle antikorların titre edilmesi mümkündür. Serumlarda hem HA hem NA ne karşı antikorlar bulunduğu zaman, her - iki antikor tarafından hasıl edilen opalesan alanlar üst üste düşer, birbirlerine ilave olmaz. Bu suretle, alanın çapı, en bol bulunan antikorun miktarını gösterir. Eğer

test, influenza virusun rekombinantları kullanılarak yapılırsa, HA ve NA ne karşı olan antikorlar ayrı ayrı ölçülebilir.

Tam virus partikülleri ile yapılan SRD testi ile MP ve NP antijenlerine karşı olan antikorlar saptanamaz. Bu major internal antijenlere karşı olan antikorları ölçmek için, virusun, agaraya ilave edilmeden evvel uygun bir deterjanla parçalanması gerekir. Bu testte meydana gelen zon'lar gözle görülemezse uygun bir protein boyası kullanılarak görünür hale getirilebilir.

Çift hasta serumu ile yapılan testte, konvalesan serumla meydana gelen zon alanı, akut safha serumu ile meydana gelen alanın % 120 sinden büyükse, bu serumun birinciden daha fazla antikor içerdiği, dolayısı ile, hastanın, testte kullanılan virus suşu ya da onun benzeri ile enfekte olmuş olduğu söylenebilir. Tek dilüsyonda tetkik edilen serumlardan 2,5 mm çapında zon verenlerin 1/40 HI antikor titresine, 3 mm çaplı zon verenlerin 1/160 HI titresine ve 4mm veya daha büyük çaptaki zonların 1/840 veya daha yüksek HI titresine tekabül edebileceği bazı yazarlar (3) tarafından belirtilmiştir.



Şekil : 3

SRH testi :

Bu test, influenza virus partikülleri ile kaplanarak duyarlı kılınmış eritrositlerin, spesifik antihemaglütinin antikorunu ve komplemanla hemoliz olması esasına dayanır. Serolojik teşhis ve influenza sürveyansında çok değerli olan bu yöntem, basitliği, sulandırılmamış serumla ve az miktarda virusla dahi çalışması, doğruluğu ve tekrarlanabilirliği, nonspesifik inhibitörlerden et-

kilenmemesi nedenleri ile üstünlük kazanmaktadır. Ayrıca, hemaglütinine karşı olan antikorları ölçtüğünden, immünite ve geçirilmiş influenza enfeksiyonları için bir indeks oluşturur. Antijen olarak konsantre ve pürifiye virus gerektirmemesi, SRD testine üstünlüğünü gösterir. Bundan başka, suş - spesifik özelliği de olduğundan, influenza varyantlarının antijenik karakterizasyonu için yararlı olabilmektedir.

SRH testinde, içine belli bir influenza virus suşu, duyarlı kılmış eritrosit ve kompleman karıştırılmış agarose tabakası dökülmüş plaklara açılan 3 mm çapındaki godelere, incelenecek kan serumları konularak bir gece 37°C de bırakılır. Ertesi sabah, o virus suşuna karşı antikor taşıyan kan serumlarının bulunduğu godeler çevresinde hemoliz alanları olduğu görülür. Bu hemoliz alanlarının çapları, serum dilüsyonları ile orantılı olduğundan, SRH testi ile antikor titrajı ve serolojik teşhis mümkün olmaktadır. SRH testi, komplemanın agarose'a karıştırılması yerine, sonradan plakların üzerine dökülmesi suretiyle de yapılabilir.

NI testi :

Bu test, influenza nöraminidaz antikorlarının tayini ve influenza virusların nöraminidazının antijenik karakterizasyonu için kullanılan bir yöntemdir. İnsan ve hayvan populasyonundaki antikorların araştırılmasında ve aşılama karşı meydana gelen antikor cevaplarının tayininde yararlı olmaktadır. Nöraminidaz antijeni, referens virus suşlarının antijenlerine karşı hazırlanan antiserumların, enzim aktivitesini inhibe etmesine dayanılarak idantifiye edilir. Virus preparasyonunun enzim potansi, fetuin hidroliz oranı ile gösterilmek suretiyle, NI testinden evvel tayin edilir. Ondan sonra NI testi ile, aittipe özgü antiserumların enzimi inhibe edici etkisi tayin edilir.

Nöraminidaz tayini, biyokimyasal bir olaylar zincirinin son ürününü ölçerek yapılır. Viral nöraminidaz, fetuin maddesine etki ederek N-acetyl neuraminic acid'i açığa çıkarır ki bu, mevcut nöraminidaz konsantrasyonu ile orantılı miktardadır. Sonra bu serbest acid, periodat oksidasyonu ile beta-formyl pyruvic acid'e çevrilir. Thiobarbituric acid ilavesi ile bir renkli tabaka oluşur, bu da, acid butanol içine ekstrakte edilir. Ekstrakte edilen bu renkli tabakanın optik dansitesi spektrofotometre ile ölçülür.

Bu optikal dansite, oriijnal virus preparasyonundaki nöraminidaz aktivitesi ile doğru orantılıdır.

NI testi için, standard bir nöraminidaz konsantrasyonu gerekir; izolman preparasyonu da ona uygun olarak hazırlanır . Sonra normal ve referens serumların dilüsyonları, izolman dilüsyonu ile enkübe edilir. İzolmanın nöraminidaz alttıpi, normal ve alttıpe özgül referens serumların meydana getirdiği inhibisyon dereceleri kıyaslanarak tayin edilir. Spektrofotometrede okunan sonuçlar, yarı logaritmik grafik kâğıdına geçirilerek değerlendirilir.

Bu test, manipulasyonunun zaman alıcı oluşu, çeşitli ekipmanı gerektirmesi ve rutin çalışmalarda çok gerekli olmaması nedenleri ile, ulusal merkezlerden çok referens merkezlerinde kullanılabilir.

K A Y N A K L A R

- 1 -- Manual, Advanced Laboratory Techniques for Influenza Diagnosis, U. S. Dept. of Health, Education and Welfare, Center for Disease Control, Atlanta, Georgia, USA. 1975.
- 2 -- DSÖ Gribin Laboratuvar Teşhisi İşliğı, 13 - 17 Kasım 1976, Tahran.
- 3 -- Chakraverty, P., Pereira, M. S., Shild, G. C., Use of the Single Radial Diffusion Tecnique for Influenza Antibody Surveys, Bull. Wld. Halth Org. 49. 1973.
- 4 -- Schild, G. C., Pereira, M. S., Chakraverty, P., Single Radial Haemolysis : A New Method for the Assay of Antibody to Influanza Haemagglutinin. Bull. Wld Hlth Org. 52. 1975.

VİRUS AŞILARININ HAZIRLANMASINDA DOKU
KÜLTÜRÜNÜN ÖNEMİ

T. T. Dr. Mustafa GÜREL (*) T. T. İffet ALAATTİNOĞLU (**)
(Dergiye verildiği tarih : 18.3.1977)

Ö Z E T

Bu derlemede; doku kültürü tekniğinin gelişmesi, doku kültürü tipleri ve virolojideki yararlanma alanları gözden geçirilmiştir. Gelişmiş doku kültürü teknikleri sonucu saf ve konsantre aşı hazırlanabilmekte ve bu aşılarla uzun süreli, yüksek bağışıklık düzeyine ulaşılabilmektedir. 1977 den başlayarak insan diploid hücre soylarında hazırlanmış kuduz aşılarının gelişmiş ülkelerde bağışıklamada kullanılacakları ve gelecekte virus aşılarının tamamının doku kültürlerinde hazırlanacağı bildirilmektedir. Yapılan çalışmalar doku kültüründe hazırlanan saf ve konsantre aşıların ucuz, kolay ve yan etkilerinin en az düzeyde olduğunu gösterir yöndedir. Bu durum göz önüne alınarak, ülkemiz Viroloji laboratuvarının virus aşı üretiminde doku kültürü tekniklerinden yararlanacak şekilde yeniden örgütlenmesinin yararları belirtilmiştir.

GİRİŞ :

Viruslar basit yapılu hücreler parazitleridir. (Büyüklikleri ortalama 10 milimikron - 250 milimikron). Bir virusun çoğalması için canlı hücreler gereklidir. Konakçı hücre virusa enerji ve kendi yapısını oluşturmak için olanak sağlar. Bu sayede kendine özgü, proteinleri, nükleik asidin yapımını ve küçük molekül ağırlığına sahip öncü maddeleri sağlar. Virus nükleik asidi, virusa özgü bütün makro molekülleri kodlamak için genetik özellikler taşır. Çoğu kez virus nükleik asidi konakçı hücreye girer

* RESAMENS Viroloji ve Virus Aşıları Bölümü Kuduz Aşı Lab. Şefi.

** RESAMENS Viroloji ve Virus Aşıları Bölümü Viral Hepatit Lab. Tıbbi Teknoloğu.

girmez hücre metabolizmasını ele geçirir ve yeni virus parçacıklarının yapımına yönelir. Diğer durumlarda viral protein ve nükleik asitler yapılırken, konakçı hücrelerin metabolik işlevleri önemli değişikliğe uğramıyabilir. Virusun konakçı hücrenin metabolik işlemlerini kontrol yeteneği, virusun yapısına ve konakçı hücrenin tipine bağlıdır.

Her virus her konakçıda üremez; viruslarında hücre seçmeleri kendi gereksinmelerini karşılayabilecekleri hücrede üremesi doğaldır. Bu nedenle konumuz olan doku kültürlerinde virus aşularının üretimi için uygun doku kültürünün seçimi, üretimi, hücreye uyarılama tekniğinin yeterliliği önem taşımaktadır. Nitekim daha önceleri doku kültüründe üretilmeyen, birçok virus bugün üretilmektedir. Bu ise üremesi istenen virusa özgü hücre kültürlerinin yapılabilmesi ve tekniklerinin geliştirilmesi ile geçerlik kazanmıştır.

Doku kültürü tekniklerinin gelişmesi :

Doku kültürü yapım çalışmaları geçmiş yüzyılın sonlarında embriyoloji çalışmaları ile başlamıştır. 1885 yılında, Wilhelm Roux döletli tavuk yumurtasında Arnold 1887 de lökosit kültürleri üzerinde çalışmıştır. Her iki araştırmacı kısa süre sıcak tuzlu suda kültürlerini yaşatmışlardır. Bu çalışmalardan sonra 1898 yılında Ljunggren insan derisini asitik suda birçok günler invitro yaşatmayı başarmıştır. Bunu izliyen 1903 yılında, Jolly ücreyi yaşatma tekniklerini geliştirmiş daha sonra Bebe ve Eving 1906 yılında tekniklerini daha da geliştirmişler köpek Lenfosarkoma enfeksiyonlarına karşı duyarlı ve dirençli hayvanlar üzerinde çalışmışlardır. Ross Harrison'un 1907 yılında yapmış olduğu çalışmalar normal hücre işlevlerinin invitro gösterilmesinden sonra teknik uygulamaya geçilmiştir. 1911 - 1912 Warren, Margaret Levis 1914 yılında Dr. David Thomson organ kültürleri üzerinde 1921 de Molliard ve 1922 de Kotte ve Robbins çalışmalarını sürdürmüşlerdir (2, 6). Koagüle maymun plazması bulunan besi yeri içinde spinal ganglion hücreleri yaşatılmış kuduz virusunun üretimi 1913 yılında Levaditi tarafından rapor edilmiştir (9). 1930 White ve Gautheret uygun üreme için besi yerini geliştirmişlerdir. Bitki doku kültürlerini yapmışlardır.

Virusun doku kültüründe üreyebildiği bilinmekle birlikte 1940 yıllarından sonra Virolojiye uygulanmaya başlanmıştır.

1949 yılında Poliyomyelit virusunun sinir dokusu dışında insan çıkağı doku kültüründe üreyebildiği gösterilmiştir. Bunun izleyen yıllarda insan ve maymun çıkağı doku kültürlerinde birçok virus üretilmeye başlanmıştır. Bugün ise heran doku kültüründe yeni bir aşı üretimi gerçekleştirilmektedir. Hatta alt birim aşılardan aşamasınada geçilmiştir (1, 7).

DOKU KÜLTÜRLERİ TİPLERİ :

İn - vitro üremekte olan hücreler değişik üreme karakterlerine göre 4 grupta incelenir.

1. Primer Doku Kültürü,
2. Sekonder Doku Kültürü,
3. Diploid Hücre Soyları,
4. Devamlı Hücre Soyları.

Bu doku hücre kültürlerinin kendine özgü özellikleri vardır. Bu nedenle yapılacak işe göre seçilirler.

PERİMER DOKU KÜLTÜRÜ :

Bu, sağlıklı insan ve değişik hayvanların değişik dokularından elde edilmiş hücrelerdir. Örneğin; Maymun böbrek hücre kültürü (Optimal koşullarda 3 - 4 hafta canlılığını koruyabilirler). İnsan ve maymunlardan elde edilmiş olan böbrek kültürleri; diğer hayvanlardan elde edilmiş olanlara göre daha duyarlıdır. Bu tip hücreler virus izolasyonu ve identifikasyonunda tercih edilen hücre kültürleridir. Yalnız maymunlarda gizli olarak bulunan hayvana zarar vermeyen 50 kadar virus soyu bulunabilir. Bu nedenle niteliği iyi bilinmiyen bu tip kültürler aşı üretiminde kullanılmaz (2, 6).

SEKONDER DOKU KÜLTÜRÜ :

Bu doku kültürleri primer doku kültürlerinden alınmış bir pasajdır. Morfolojik olarak alındığı hücrenin aynı olmakla beraber daha üniform (yani daha değişmez şekilli) yalnız daha erken yozlaşırlar. Sekonder hücreler normal olarak diploiddir. Fakat esas diploid hücrelerinin ayrı bir gelişme aşaması sayılamazlar. Viruslara karşı duyarlılığı primer hücre kültürleri gibidir.

Bunlar bu işle uğraşan büyük kuruluşlardan sağlanır. Primer kültürden çok miktarda sekonder kültür elde etmek olanağı nedeni ile uygulama kolaylığı vardır. Bunların devamlı kültürlerinin yapılması morfolojik ve genetik değişim ve yozlaşmaya uğradığı için mümkün olmaz. Sekonder hücreler primer kültürden daha erken konfluent olurlar (4 - 5'inci günde) bu zaman kültür kullanılmaya hazırdır (2, 6).

DİPLOİD HÜCRE SOYU :

İnsan döletli akciğer dokusundan elde edilmiş WI - 38. Bu hücre insan solunum yolu viruslarının ve diğer virusların üretiminde kullanılır. Bu hücreler bir seri pasajlarda diploid karakterlerini korurlar. 40 - 50 pasaj, virus izolasyonu ve aşı hazırlamasında kullanılır (2, 4, 6, 9).

DEVAMLİ HÜCRE SOYLARI :

Bu soy in - vitro sınırsız üreme gücü olan hücre soylarıdır. Bu özellikleri ile diğer üç hücre soylarına benzemezler. Bunlar başlıca Hela (Helene Lange), KB (devamlı sarkom hücreleri), HEP (devamlı karaciğer hücreleri), vb. hücre soyları, devamlı olarak yüzlerce pasajı yapılabilen hücre soylarıdır. 6 - 7 günde konfluent olurlar. Devamlı hücre ve diploid hücre soyları, primer ve sekonder hücre kültürlerinde bulunma olasılığı olan vahşi viruslardan arı olmaları bakımından aşı üretiminde ve diğer çalışmalarda tercih nedenidir (2, 6).

DOKU KÜLTÜRLERİNDE :

1. Virus üretimi ve titrasyonu.
2. Virus nötralizasyon tekniği ile antikor durumunun şaptanması,
3. Virusların inaktive olup olmadığının anlaşılması,
4. Aşı üretimi ayırıcı santrifüj, yöntemleri ile konsantre pürifiye aşı hazırlama, virusun, alt birimlerinin elde edilmesi,
5. Virus replikasyon kinetiği ve viral parçaların oluşumunun incelenmesi,
6. Elde edilen pürifiye antiejnle kompleman fixasyon, he-

maglutinasyon İnhibisyon, Jel difizyon testlerinin daha duyarlı yapılabilmesi,

7. İnterferon elde edilmesi,
8. Monovalan antiserum üretimi.

DOKU KÜLTÜRLERİNDE HAZIRLANAN VİRUS AŞILARININ ÖNEMİ :

1. Yoğunlaştırma ve saflaştırma daha kolaydır,
2. Ucuzdur,
3. Daha kısa sürede ürer. Bu nedenle aşı üretimi süresi daha kısadır.
4. Kontrol yöntemleri daha basitdir, ucuzdur ve kısa sürede daha doğru sonuçlar alınır,
5. Yoğun ve saf antijen verdiğinden elde edilen bağışıklık yüksek ve uzun sürelidir,

6. Doku kültüründen elde edilen aşı yoğun ve saf, yan etkileri enaz düzeydedir. Bu nedenle sağlığın temel ilkesi olan, önce «Hastaya zararlı olmama» ilkesi tam olarak yerine gelmekte üstelik istenilen düzeyde yararlı olması mümkün olmaktadır.

Kuduzda doku kültüründen elde edilen yoğun ve arı, inaktive virionlar, deneysel olarak hayvanların bağışıklanmasında kullanılmış, standard referans aşidan yüz defa antijenik olduğu, yüksek düzeyde nötralizan antikör oluşturduğu gözlenmiştir (8). Deney hayvanlarına tek doz aşı vermekle sokak kuduz virusuna karşı korunduğu gösterilmiştir. (9). Daha sonraki çalışmalar insanlarda yapılmış, bağışıklık düzeyi ve süresi, aşının yan etkileri yönünden karşılaştırılmalı çalışmalarla varılan sonuçlar oldukça memnunluk verici bulunmuştur. Beyin dokusu aşılarında görülen allerjik belirti ve olgular, doku kültüründe hazırlanan yoğun ve saf aşı uygulamalarında görünmemektedir (4, 5, 8).

Gelişmiş ülkelerde bundan böyle söz konusu aşının kullanılacağı bildirilmektedir (10). Kuduz aşısından sonra diğer birçok viruslarda da doku kültürü aşısı hazırlıklarına başlanmış, deneme aşamasına girilmiştir (1, 3, 7). Daha ileri bir aşama olarak alt ünit aşıları hazırlama yolu tutulmuştur (1, 7). Ayrıca; geliştirmiş doku kültürü yöntemleri ile, viruslarda ince yapı, Replikasyon kinetiği, vb. bilgilerimize yeni bilgiler katılmaktadır.

Kuduz konusunda bu bilgiye daha önceki bir yayınlımızda değinmiştir (5).

SONUÇ :

Her çeşit bulaşıcı hastalığın önlenmesi; bilindiği gibi bir toplumun sosyo - kültürel ve sosyo - ekonomik durumu ile yakından ilgili olmakla birlikte, gelişmekte olan ülkelerde aşı ve aşılama yolu ile bulaşıcı hastalıkların önüne geçmek en kolay yollardan biridir.

O halde virolojide aşı yapımı ve uygulamasının önceliği olması gerekir. Doku kültürü, virolojide bilimsel, epidemiyolojik, aşı üretimi gibi alanlarda, bugün kullanılan önemli bir araç haline gelmiştir. Ülkemizde viroloji bilimi henüz gelişme aşamasındadır. Hak sağlığını yakından ilgilendiren viroloji bilimi dalında, istenilen aşamanın gerçekleşmesi için temel çalışma ortamı olan Viroloji laboratuvarlarının yeniden düzenlenmesinin kaçınılmaz olduğu kanısındayız.

Virolojide Aşılar :

1. Canlı hayvan dokularında,
2. Döletli yumurtalarda.
3. Doku kültürlerinde hazırlanmaktadır.

Canlı hayvan dokularında ve döletli yumurtalarda hazırlanan aşıların, bağışıklık oluşturmaları gereken antijenden başka, antijen yeteneğinde birçok biyolojik maddeleri de kapsamaları sonucu, çeşitli sakıncalar ortaya çıkmaktadır. Organizma;

a) Birçok değişik proteinlere karşı duyarlı hale gelmekte aşı uygulaması sırasında veya uygulamadan sonra ölüme kadar varan allerjik olgular görülmektedir.

b) Hayvandan aşı üretiminde tanı üniform hayvan kaynağı sağlamanın güçlüğü nedeni ile, aşı standardını tutturmak her zaman kolay olmamaktadır. Yumurta için de aynı sakıncalar söz konusudur. Minicanlıdan arınmış yumurta bulmak ülkemiz koşullarında olanaksız görünmektedir. Minicanlısız yumurta üreten gelişmiş ülkelerde bile çok pahalı olduğu bildirilmektedir. Buna karşın yukarıda bildirilen sakıncalar yine vardır.

c) Halbuki temel laboratuvar düzeni gerçekleştirildikten sonra doku kültüründe aşı üretimi, ucuz, sakıncası enaz düzeyde, standart aşular yapılabilir. Ülkemizin zaman geçirmeden bu yolu tutmasının, sayısız yararları vardır. Temel doku kültürü ve virus aşı üretim laboratuvarlarının çağdaş ölçüler içinde kurulması kanımızca bu sorunun çözümünde ilk adım olacaktır.

THE IMPORTANCE OF TISSUE CULTURES IN THE PREPARATION OF VIRUS VACCINES

T. T. Dr. Mustafa GÜREL (*) T. T. İffet ALAATTİNOĞLU (**)

In this article the development of tissue culture techniques, the types of tissue cultures and their applications in virology have been reviewed.

As a result of advanced techniques in tissue culturing, it has been possible to prepare pure and concentrated vaccine by which high level of immunity for a long period can be obtained.

Rabies vaccine prepared on the strains of human diploid cells is reported to be used in developed countries for immunization starting off 1977. It is also reported that the future preparation of all the virus vaccines will be made on tissue cultures.

Studies have shown that, the pure and concentrated vaccine prepared by tissue culturing is cheap, easy to obtain and has minimum side effects. In the view of these findings, the importance of reorganization of our virology laboratories in order to make use of the tissue culture techniques in vaccine production has been pointed out.

* Virology and Virus Vaccines dept, Chief, Rabies Vaccine Production Lab.

** Virology and Virus Vaccines dept, Medical Technologist.

K A Y N A K L A R

- 1 -- Appleyard, G.; Influenza subunit vaccines, Microbiological Research Establishment Porton, England. Abstracts 3 rd. International Congress for Virology. Madrid 10 - 17 September 1975.
- 2 -- Berke, Z., Tıbbi Viroloji Cilt : 2 1974.
- 3 -- Just, M, etal; Immunization trails with live antenuated cytomegalovirus : Department of Microbiology and Serology, University Children's Hospital, Barel CH. 4005, Switzerland. Abstracts of the XV. symposium 2 - 5 September 1975.
- 4 -- Kuwert, E., Marcus, I. Höher, P. G.; Antibody formation in man after different schedules of vaccination with human diploid cell strain rabies virus : Institute of Medical Virology and Immunology, University of Essen, D. 43 Essen 1 Hufelandstr. 55, West - Germant, Abstracts of the XV. symposium 2 - 5 September 1975.
- 5 -- Özlüarda, E., Gürel, M., ve ark.; 1970 - 1975 Türkiye'de uygulanan kuduz aşısı ve yenilikler. Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi Vol : 36 No : 2 (1977).
- 6 -- Paul, J., Cell and Tissue Culture (Book) E. S. Livingstone ldt, Edinborg and London (1985).
- 7 -- Rosenbaum, M. J., etal; Acceptability and antigenicity of adjuvant soluble sub - unit adenovirus vaccines in navy recruits. Milit. Med; 141 (6) 383 - 388 (1973) (Infect - Dis. serv, Rockford IL 61101, USA) Virology abstracts U. 9 No : 16 December 1978 (9V6471).
- 8 -- Turner, G. S., etal; Human diploid cell strain rabies vaccine. Rapid prophylactic immunization of volunteers with small doses. Lancet 1 : 1379 - 81 1976.
- 9 -- Wiktor, T., J., Tissue culture methods. World Health Organization monograph series Laboratory Techniques in Rabies : No : 23 101 - 123 (1973).
- 10 -- Yeni kuduz aşısı, Medical Tribune, vol. 17/32 oct. 13.1976.

ULUSLARARASI BİYOLOJİK STANDARDİZASYON
DERNEĞİNİN BİYOLOJİK MADDELERİN LİYOFİLİZASYONU
İLE İLGİLİ ULUSLARARASI 50'ci SİMPOZYUMDAN
KISA İZLENİMLER

10 - 13 Ekim, 1976 Vaşington, U.S. AMERİKA

Doç. Dr. Azmi ARI
RESAMENS Müdürü

(Dergiye verildiği tarih : 10.11.1976)

Uluslararası Biyolojik Standardizasyon Derneğinin her yıl, ya da 2 yılda bir düzenlediği toplantılardan 50'cisi Biyolojik Maddelerin Liyofilizasyonu ile ilgili olarak 10 - 13 Ekim 1976 tarihlerinde Amerika'nın başkenti Washington'da düzenlendi. Refik Saydam Enstitüsü bu Derneğin üyesidir. Toplantı ve yayınlarını yakından takip eder, izler.

Friz Draying-Liyofilizasyon ve türkçe karşılığı ile Sogutma ve Sogukta Kurutma Tekniği, 30 - 40 yıl önce geliştirilmeye başlanmış ve biyolojik maddelerin uzun süre saklanması bu teknikten yararlanılmıştır. Son 15 yıldan buyana, tekniğin ayrıntıları üzerinde çalışmalar sürdürülüp araçlar geliştirilirken, diğer taraftan enzimlerin, bazı dayanıklığı ölçülü ilaçların, canlı virus ve bakteri aşularının bu yöntemle kurutulmaları yanında, kahveden başlanarak çeşitli gıdaların kurutulmasına girilmiştir. Böylece Liyofilizasyon yöntemi, araç, gereci ile ve uygulama alanının genişliği ile ekonomik bir sorun olmuş ve aranılan bir yöntem haline gelmiş bulunmaktadır.

Söz konusu yöntemin artan sorunlarını, başarılarını ve geleceğe yönelik gelişmelerini görüşmek üzere bu Simpozyumun düzenlenmiş bulunduğunu gözlüyoruz.

Üzerinde durulan konular ve sorunlar arasında :

- 1) Araçların geliştirilmesi,
- 2) Ekonomik yönden ucuza mal etme,

- 3) Biyolojik maddelerin saklanması, nem oranını düşürme,
- 4) Su dışında çeşitli sıvıların buharlaştırılması sırasında maddenin bozulmasını önleyici tedbirlerin alınması,
- 5) Yeni biyolojik maddelerin (Bilirubin, spermanın v.b.) kurutulması gibi hususlar vardır.

Toplantıya genellikle Liyofilizasyon tekniğini uygulayan, araç üreten, çoğunlukla özel ve bir kısmı kamu kuruluş temsilcilerinden oluşan 200 ü aşkın bilim adamı ve teknik kişi katıldı. Tebliğ edilen konuların özetleri bir kitapçık halinde toplantıya katılanlara dağıtılmıştı. Bu özetlerden bir bölümü Türkçeye çevrilerek Mikrobiyoloji Dergisinde yayınlanacaktır. Tebliğlerin tümünü kapsayacak kitap yakında Enstitü Kitaplığına gelecek ve ilgililerin yararlanmasına sunulacaktır. Bu arada, Liyofilizasyon tekniğini uygulayanlara personel yetiştirme yönünden Liyon'daki Meriyö Enstitüsünce tertiplenen 1 haftalık eğitim kurslarından bir yenisi 1977 yılında organize edileceği bildirilmiştir. Bundan yararlanmak üzere temaslar sürdürülecektir.

Liyofilizasyon araçlarının işletilmesinde mekanik teknik personel yetiştirilmesi ve istihdamının önemi bir defa daha izlenmiş bulunmaktadır.

FİNLANDİYA VE DANİMARKA'DAKİ İLAÇ KONTROLU UYGULAMASI HAKKINDA

Eczacı Ülker ALPTÜRK

İlaç Kontrol Şubesi

(Dergiye verildiği tarih : 14.12.1976)

Avrupa konseyi, bünyesine dahil ülkeler ve bu kuruluşa üye olmamakla birlikte Finlandiya arasında Tıbbi Burslar bölümü aracılığıyla Tıp konusunda kısa ve uzun süreli sağladığı burslarla eleman alışverişine aracı olmakta ve kuruluşumuzla da ilişkisi içinde bulunmaktadır.

Bu kuruluşun sağlamış olduğu olanakla Helsinki ve Kopenhag'da bulunduğum iki aylık süre içinde gerek İlaç Kontrol ünitelerinde deneysel ve gerek genel olarak ilaç ve eczacılık konusunda gözlemsel olarak birtakım izlenimler edinmiş bulunmaktayım.

Finlandiya Sağlık Bakanlığı kabul etmiş olduğu bursiyerler için kendisine bildirilmiş bulunan programa paralel olmak üzere ve olanakları çerçevesinde mümkün olduğu kadar ayrıntılı bir program düzenlemekte ve bu programa göre çeşitli kuruluşlarla bursiyer adına ilişkiler kurmaktadır.

Genel sağlık politikası diğer İskandinav ülke'leriyle koordineli bir çalışma sonucu saptanmakta, yeni formüllü ilaç yapımına ruhsat verme konusunda etkisi henüz kesinlikle bilinmeyen etken maddelerin farmakolojik aktivite, ömür, kronik toksisiteleri ilaç kontrol laboratuvarlarına gönderilmeden önce Sağlık Bakanlığı ve Tıp Fakültesi Farmakoloji Bölümü'nün ortaklaşa çalışması sonucu saptandıktan ve ilaç formülü üzerinde literatür araştırması sonucu kabul gördükten sonra analize gönderilmektedir. Bu konuda diğer safhalar ülkemizde olduğu gibidir.

İlaç kullanımı konusunda toplum sağlığı açısından çok önemli olan kullanım istatistikleri ve bu konuda uluslararası karşılaştırmalar yapılmaktadır. Bu istatistikler ilaçların gerektiğinden fazla veya az kullanılması ve bunun sebeplerini ortaya çıkarma ve bu konuda alınacak önlemlerin saptanmasında, doğaldır ki, çok yararlı olmaktadır. Piyasadaki ilaç sayısının sürekli değiştiği, en önemli ilaçların, bile zaman zaman ortadan kaybolduğu, reçe-

tesiz ilaç kullanımının çok yaygın olduğu ülkemiz için bu hususlar ilgi çekicidir.

Finlandiya'da beş adet büyük ve beş-altı adet küçük ilaç fabrikası olup hepsi özel girişime aittir. Yabancı lisans altında imalat ve ilaç ithalatı var olup, ilaç hammaddelerinin yaklaşık % 90'ı ithal edilmektedir. Fabrika bünyesinde ilaç kontrol analizleri, hammadde kontrolü, imalat ortamı kontrol ve mamul madde kontrolü olmak üzere üç safhada gerçekleştirilmekte olup bu kontroller kimyasal, mikrobiyolojik ve farmakolojik alanlardadır. Bu laboratuvarlarda günlük kontroller yanında çeşitli araştırmalar da gerçekleştirilmektedir.

Eczacılık eğitimi ilki iki - iki buçuk yıl, ikincisi iki üç yıl olmak üzere (Uygulanan sistem ders geçme ve açık laboratuvar sistemi olduğundan süreler kesin değildir.) iki safhada tamamlanmakta, ilk safhayı bitirenler alt derece sahibi olup eczacı ünvanını alabilmekte, eczanede, (maaşlı veya ücretli olarak) fabrika ve laboratuvarlarda çalışabilmektedirler. İkinci safhayı da tamamlayanlar yüksek dereceli eczacı ünvanını alıp eczane sahibi olabilmekte, fabrika ve laboratuvarlarda idari kademelerde çalışabilmektedirler.

İlaç Kontrolü, Sağlık Bakanlığı'na bağlı bir laboratuvarda gerçekleştirilmektedir. 1975 yılı başına kadar özel kişilerce yönetilmekte olan laboratuvar şimdi devlete bağlanmış durumdadır ve buna paralel olarak da gelişme yolundadır. Kimyasal analiz ve Farmakolojik-Mikrobiyolojik analiz laboratuvarları olmak üzere iki bölümden kurulu olup toplam olarak 26 kişi çalışmaktadır.

Danimarka, Avrupa Konseyi Tıbbi Burslar Bölümü'ne bağlı bir ülkedir ve Kopenhag'da bulunan Farmasotik Laboratuvarlarına kısa ve uzun süreli pek çok bursiyer kabul etmektedir. Bunda bilimsel seviyesinin yüksek, olanaklarının bol oluşunun etkisi büyüktür. İskandinav ülkelerinden olup diğer İskandinav ülkeleriyle ilaç ve eczacılık konularında da çok yakın ilişki içerisinde. Bu enstitü içinde ilaç kontrolü ile ilgilenen iki bölüm vardır ve biri kontrol laboratuvarı, diğeri Farmakope Laboratuvarı adıyla anılmaktadır. Kontrola gelmesi gereken ilaçlar bu laboratuvarlarca saptanıp listelenmekte ve eczacı müfettişlerce fabrika, eczane ve toptancılardan toplanmaktadır. Kontrol Laboratuvarı daha çok rutin çalışmalarla uğraşmakta, Farmakope Laboratuvarında ise

çeşitli araştırmalar ve bu arada rutin açılışmalar yapılmaktadır. Araştırmalar yine Kimyasal İlaç Kontrolü konusunda olup Farmakopelerde yeni geliştirilmiş ilaç analizlerinin uygulamada geçerliliği ve çeşitlendirilmesi üzerine yapılan deneyler şeklindedir.

Laboratuvarlar genel laboratuvar şeklindedir. Deneysel çalışmalar bu genel laboratuvarlarda yapılmakta cam malzeme ve kimyasal maddeler ortak olarak kullanılmakta ve temizliği merkezi olarak çözümlenmektedir. Her çalışan bu araçlardan rasyonel olarak faydalanabilmektedir. Böylece cam malzeme ve kimyasal madde arama esnasında kaybolan zamandan tasarruf edilmektedir. Genel Laboratuvar işlerin rasyonel dağıtımı ve çalışanların eşit çalışmalarının sağlanması yönünden de daha yararlı olmaktadır.

Çalışmalar sırasında çalışanların sağlığı ve kimyasal maddelerden kötü etkilenmelerin giderilmesi vakumlar, çeker ocaklar, uçucu solvanlar çalışanlar için ayrı odalar yardımı ile sağlanmaktadır. Anaizleri yapılan ilaç etken maddelerinin çalışanları etkilemesine karşı da belirli hallerde basit maskeler, eldivenler, pipetleme için puarlar kullanılmaktadır. Alınan sağlık önlemleri maddesel yönden yüksek olmamakla ve yararlarının çok yüksek oluşuyla bizde de gayet kolaylıkla uygulanabilir cinstendir. Bütün sorun bu konuda idarecilerce girişimlerde bulunulması ve çalışan personelin bu konuda eğitilmesi olup faydasına karşılık zorluğu önemsizdir.

Çalışanların, özellikle idari kademede olmayanların part-time (haftada iki-beş gün veya günde beş-sekiz saat veya iki sistemin karışımı şeklinde) çalışabilmeleri herkesin olanağı ölçüsünde işine zaman ayırmasına ve izin alma zorunluluklarının çok azalması sonucu işin beklenmedik aksamalarına karşı da - bir devlet politikası olması yanında - bir önlemdir. Bu arada sürenin uzunluğu nedeniyle çalışmayanları çalışma hayatına kazanma bakımından da avantajlı olan bu sistemin belirli gelişme aşamaları sonucu bizde de uygulanması beklenebilir. Bütün bunların yanında gelişmiş ülkeler arasında başlarda olan bu ülkelerin benzer kuruluşlarından bizim ilk ağızda alabileceğimiz ve uygulayabileceğimiz fikirler herşeye rağmen vardır ve bunlar maddesel yükü fazla olmayıp, çalışanların sağlığını korumak yönünde önlemlerle, çalışmanın rasyoneleştirilmesi için yapılabilecek düzenlemelerdir.

Yazar İndeksi
(Author Index)

Akan, E.	172, 248
Aksungur, P.	248
Akyıldız, İ.	153, 170
Alaattinoğlu, İ.	338
Alptürk, Ü.	348
Arı, A.	5, 105, 346, 256
Artuk, Ç.	298
Atalay, Ş.	298
Batum, A. K.	267
Baydemir, M.	224, 238
Baysal, F.	45
Besbelli, N.	189, 314
Çamdalı, A.	291
Doğan, A.	153
Dündar, T.	59, 272
Gülmazoğlu, E.	122
Gürel, M.	113, 338
Hıncal, F.	106
İnal, F. N.	314
İldır, T.	291
Karagöl, Z.	283
Karar, M.	298
Keskin, M.	153
Kobal, C.	248
Küpcü, Ş.	314
Merdivenci, A.	224, 238
Müderrişoğlu, V.	52
Onur, E.	88
Özlüarda, E.	75, 141, 153, 298, 329
Özsöz, B.	314
Şengül, M.	224, 238
Temelli, S.	314
Timlioğlu, Ö.	189
Uçartürk, K.	52
Ulusoy, Ş.	318
Vural, H.	45
Yalçındag, N. O.	70, 202, 216, 323
Yalçınkaya, F.	40
Zeybekoğlu, M.	248

TÜRK HİJYEN VE DENEYSEL BİYOLOJİ DERGİSİ

Vol : 36

1 9 7 6

Konu İndeksi

(Subject Index)

Refik Saydam M. Hıfzıssıhha Enstitüsünün 1975 yılı çalışmalarını	5-32
Annual Report for 1975 Refik Saydam Central Institute of Hygiene (RESAMENS)	33-39
Yurdumuzda «Tubifera Tenax» larvalarının neden olduğu ilk Nasomyiasis vakası	40-42
Sur le premier cas du aux larves de Tubifera tenax	43-44
Kurbağa ventrikülü kolinerjik reseptörünün muhtemel tabiatı üzerinde farmakolojik bir çalışma	45-47
A pharmacological study on the possible nature of the cholinergic receptor of frog ventricule	48-51
Pankreas başı kanseri ve diğer tıkanma ikterlerinde kan serumunda Leucin Amino Peptidaz aktivitesi tayini	52-57
Serum Leucin Amino Peptidase activity. Observation in patients with cancer at the pancreas and other diseases	58
Türkiye'de boğmaca profilaksisinde son 18 yıllık çalışmalar ve alınan sonuçlar	59-69
Farmasötik tatbikatta kullanılan damlalıklar	70-73
Droppers for pharmaceutical applications	74
Viral hepatitlerle ilgili son buluşlar ve yeni kavramlar	75-87
Katı farmasötik şekillerde bazı aktif maddelerle çeşitli sivağlar arasındaki etkileşmeler	88-102
Drug-Expient interaction in the solid pharmaceutical dosage forms	103-104
Viral kemoterapötiklerle ilgili gelişmeler	105-107
Plastiklerin toksisitesi	108-117
Toxicity of plastics	118-121
Tümör immünolojisi	122-140
Yeni bir influenza A virusu (Domuz Gribi)	141-147

REFİK SAYDAM

Merkez Hıfzıssıhha Enst.

Kızılkaya

Dergi No 15951

Kuduz'da yeni gelişmeler ve Türkiye'de 1970 - 1975 yıllarında Semple yöntemi ile hazırlanmış aşının uygulanma sonuçları	153-169
Recent advances in rabies and results of rabies vaccinations in Turkey during the last six years (1970 - 1975)	170-171
Beta-Propiolakton ile inaktive edilen Semple usulü kuduz aşları ile yapılan potens ve serum nötralizasyon saha çalışmaları	172-186
Potens studies of Semple vaccine, inactivated by Beta-Propiolacton, in field	186-188
Kalp glikozidlerinin dokudaki dağılımına ilişkin çalışmalar	189-201
Amino Asit Perfüzyon çözeltilerinin analitiği	202-215
Rifamycin SV Na ve Rifampicin'in kapılar dinamoliz metodu ile ayırıcı teşhisleri	216-221
Differentiation of Rifamycin SV Na and Rifampicin	222-223
Askariyazın ve Enterobiazın iyiletiminde Thiabendazole ile Mebendazole'ün karşılaştırılması	224-234
Comparison of Thiabendazole and Mebendazole in the the treatment of ascariasis and Enterobiasis	235-237
Giardiyazın iyiletiminde Tinidazole ile Nitrimidazin'in karşılaştırılması	238-245
Comparison of Tinidazole and Nitrimidazine in the treatment of giardiasis	246-247
İdrar yolları E. Coli enfeksiyonlarının serolojik tetkiki	248-255
Yugoslav Bilim ve Sanat Akademisinin, kızamık, polio ve boğmaca aşlarının dayanıklılık ve etkinliği ile ilgili onuncu Uluslararası İmmünoloji Simpozyum izlenimleri (28 - 29 Ekim Zagreb)	256-263
Haber - olaylar - duyuru	264-286
Türkiye'de Difteri Profilaksisinde son 18 yıllık çalışmalar ve alınan sonuçlar	267-271
Türkiye'de son 25 yıl içinde (1951-1975) uygulanan Difteri aşısı, tüketilen Difteri serumu ile ihbar edilen Difteri vakaları arasındaki ilişkiler	272-282

Tetanoz aşısı uygulamasındaki tarihsel gelişmeler ve sonuçları	283-290
Barsak bakterilerinin tiplendirilmesi için yeni bir besiyeri	291-295
Un Nouveau milieu de Culture pour L'isolation des bacteries Intestinale	296-297
1975 - 1976 Influenza mevsimi ve laboratuvar bulgularımız	298-310
1975 - 1976 Influenza Season and Results of the Laboratory Studies	311-313
1970 - 1976 yılları arasında yapılan toksikolojik analizlerin istatistik değerleri	314-316
Statistical data of toxicological analysis between the years 1970 - 1976	317
Cromlyn Sodium'un tavşan kanında aranması	318-321
Identification of Cromlyn Sodium in Rabbit blood	322
İlaç şekillerinde sentetik organik boyaların idantifikasyonu	323-328
Inflüenzanın laboratuvar teşhisi için geliştirilmiş yeni yöntemler	329-337
Virus aşlarının hazırlanmasında doku kültürünün önemi	338-343
The importance of tissue cultures in the preparation of virus vaccines	344-345
Uluslararası Biyolojik Standardizasyon Derneğinin Biyolojik Maddelerin Liyofilizasyonu ile İlgili Uluslararası 50. Simpozyumdan kısa izlenimler	346-347
Finlandiya ve Danimarka'daki ilaç kontrolü uygulaması	348-350

REFİK SAYDAM

Merkez Yabancı Dil Enst.

Kırcap'lı

Demirbaş No 15251