

T. C.

Sıhhat ve İctimai Muavenet
Vekâleti

Refik Saydam Merkez Hifzıssıhha
Müessesesi

Türkische Republik

Ministerium für Hygiene und
Soziale Fürsorge

Refik Saydam Zentral - Hygiene
Institut

T Ü R K

HIFZISSIHHA ve TECRÜBÎ BİYOLOJİ MECMUASI

Cilt 3 No. 1

Türkische Zeitschrift für Hygiene und
experimentelle Biologie

Band 3 No. 1

Yazanlar :

Dr. Abdülkadir Çilesiz, Dr. Abdullah Ugan, Dr.
Ali Müezzinzade Menteseoğlu, Dr. Feridun Nafiz Ural, Dr.
İsmail Mahmud Vranjeli, Dr. Mahmut Sabit Akalın,
Dr. Mustafa Durman, Dr. Necmeddin Gülgeç, Dr.
Nihad Sakir Kızılay, Dr. Nijazi Erzin, Dr. Nüzhet
Çelâm, Dr. Remziye Erkmen, Dr. Remziye Hisar, Dr.
Said Bilâl Gofem, Dr. Server Kâmil Tokgöz, Dr. Ste-
fan Baecher, Dr. Tahsin Şekket Berkin, Dr. Talât
Vasfi Öz, Dr. Vefik Vassaf Akan,

Ankara, Recep Ulusoğlu Basımevi 1948

Druckerei Recep Ulusoğlu

TÜRK HIFZISSIHA VE TECRÜBİ BİYOLOJİ MECMUASI

TÜRKISCHE ZEITSCHRIFT FÜR HYGIENE UND EXPERIMENTELLE BIOLOGIE

Cilt 3 No. 1 — Band 3 No. 1

İÇİNDEKİLER — Inhaltsverzeichnis

Prof. Dr. SERVER KÂMİL TOKGÖZ Prof. Dr. Refik SAYDAM

Dr. St. BAECHEK
Türkçeye çeviren;
Dr. NİYAZI ERZİN

Antitoksinin spesifitesi ve aynı zamanda gangren serumunun hemolyse veya Lipoidase - reaktionu ile titraji.

Zur Spezifitaet der Antitoxine, zugleich ein Beitrag zur Titrierung der Gasbrandseren durch die Haemolyseresp. Lipoidase-reaktion.

Prof. Dr. PAUL PULEWKA
Türkçeye çeviren;
Dr. F. NAFİZ UZLUK

İlaçların ve Zehirlerin Farmakolojik Muayeneleri hakkında.

Über die Pharmakologische Untersuchung von Heilmittel und Giften in der Pharmakologischen Sektion des R. S. Z. H. Instituts.

Dr. TALAT VASFİ ÖZ

Typhus Profilaktisinde Kudus mektebi.
Über die Fleckfieber Prophylaxie nach Kudus «Jerusalem» Methode.

Dr. Veter. Said Bilâl GÖLEM

Memleketimizde insan ve ehli hayvanlarda Brucella bakımından Serelozik araştırmalar.

Recherches sérologiques, d'au point de vut de la Brucella, chez l'homme et chez les animaux domestiques de notre Pays.

Dr. NUSRET FİŞEK

Ankara Lâğım sularında Salmonella gruplarının izolmanı.

Isolierung von Salmonellagruppen aus Wasser und Abwaessern in der Umgebung von Ankara.

Dr. Saif Bilâl GÖLEM

Hyperimmün bir ineğin yavculamasında serum, İmmünizasyonun derami müddetince kendisinde sütünde ve bacağında tetanoz antitoksiklerinin seyri üzerinde araştırmalar.

Dr. NAFİZ ÜZLÜK

Lokel: Tifo teşhisi hakkında.

Dr. NAFİZ ÜZLÜK

Lokeli Tifusun serolojik çabuk metode teşhisi için kuru antijen kullanılması.

ler görmüş, 1914'deki seferberlik'in ilânında Umumî Sıhhiye Müfettişi tayin olunan müderris merhum Süleyman Numan Paşa'ya muavin olmuş ve müstarekeye kadar aynı vazifede bulunmuştur.

1918'de Anadolu'ya müfettişlik sıfatıyla gelen Ebedî Şef Atatürk'ün maiyetinde Samsun'a çıkmıştır. Müşarüfîyleh karargâhiyle Samsun, Hayza, Antasya, Sivas üzerinden Erzurum'a gitmiş ve orada karargâhın lâğvı üzerine 10 Eylül 1918'de Erzurum askeri hastahanesine tayin olunmuş. Fakat daima Atatürk'ün maiyetinde bulunmuş ve evvelbini Erzurum, sonra Sivas Kongresine iştirâkile nihayet 1918 yılı birinci kânumunla Ankara'ya gelmiştir. İstahful'un itilâf devletleri kuvveti yımünden işgalinden sonra teşekkül eden Büyük Millet Meclisi'ne Bayazıt'tan mehus seçilmiş, 23 nisanda Meclis'e ilâhak ve aynı zamanda B. M. Meclisi Hükümeti Müdafaayı Milliye Vekâleti Sıhhiye Dairesine vâs-ulanmıştır. 1930'da Tıp Fakültesi fahri müderrisliğine seçildi.

Ördenleri Dahiliye Nezareti'ne bağlı Umumî Müdürlük halinde uları olunan sıhhiye teşkilâtı, B. M. M. Hükümeti zamanında başbaşına bir vekâlet haline getirilmiş ve Refik Bey üçüncü vekil olarak bu mevkîi ahıldktan sonra uzun yıllar başında bulunduğu vekâleti istediği amaca ulaştırmaya çalışmıştır.

Dr. Refik'in sıhhat teşkilâtını modern bir hale ifrağ için çözümlü olduğu program (Sıhhiye Vekâleti mecmuasının Refik Sayılan için çıkarıldığı fevkalâde nüsha temmuz 1942) ile yazılmıştır. Bu teşkilât halk sıhhatiyle yakından alakadar olarak ve bunlara ait salgın ve içtimai hastalıkların önüne geçerek bütün hiyulajik vasıtaları yapacak ve icabında devlete sıhhi işlerde azami yarım yapabilecek olan bir Hıfzıssıhha Müessesesi ileriile bu merkeze bağlı yarım kazalarına kadar tevsi edilecek sıhhat merkezleriyle nihai sıhhati ilmi esaslara dayanarak) ile emhuriyette vazife alan hükümet tabii ve sıhhat müdürlerinin zamanla malûmatlarını tekâmülleri için bir de Hıfzıssıhha Mektebi'nin açılması bu programın ana hatlarındaki birini teşkil eder.

Şimdiye kadar programdaki maddelerle şunlar tahakkuk etmiştir:

1) Fazla miktarla hıkim yetiştirmek maksadiyle İstahful'da helyi tıp talar yurdu.

2) Ankara ve sair büyük şehirlerde Nümune hastahaneleri.

3) Doğum ve çoruk hakmevleri.

4) Emraza istilâye hastahanesi.

5) Heyheliula Verem Sanatoryum.

6) Balıkesir ve Konya'da üçer Köy Elce Mektehi,

7) İstanbul ve Çorum'da olmak üzere iki tane Küçük Sıhhiye Memur Aletahî,

8) Ankara'da bir Tıp Fakültesi kurulması (haciz teşkilâtı halindedir),

9) Sıtma ile savaşmak için mücadele heyetleri (1925), genç hekimlerin sıtma hüsnüme örgülerini acturmak üzere Anada'da Sıtma Enstitüsü (1928),

10) Fevci mücadelesinin asri bir şekilde tevsi,

11) Salgın hastalıklarla savaşacak mücadele teşkilâtı,

12) Doğu ve cenup vilâyetlerinde trahomla mücadele teşkilâtı ve cüzam-tilatı mahsus hususî bir yurt,

13) Kaza ve köy halkının sıhhatlerini korumak üzere kazalarda dispanşerler, köylerde köy sağlık koruyucuları teşkilâtını kurmakla beraber sıhhat işlerinde ilâhina müraعات olunacak bir de hıfzassıhha kanunu meydana getirilmiştir.

Bu hazarlar haricinde Vekâletin bu devrede çıkardığı salgın hastalıklara ve halk ililiyle yazılmış öğütlerle ait kitap, risale, harita, şema ve resimler ayrı bir dezer tuşır.

Kamunun talabette teşkilâtın kalbi olan Hıfzassıhha Müessesesine gelince: Gerçi evvelce saltanat ve meşrutiyet zamanlarında İstanbul'da bakteriyolojilane, kuduz tedavi evi, çiçek aşısı hazırlama yurdu, gibi müferit teşekküller meşrutî idariyede hımları zamanını tekâmülüne aydurmak ve bu teşkilâtı Anadoludaki herzerleri kılığına sokmak Refik Saydam'ın en iftilah edilecek teraatından biridir. Bu müessesenin medenî milletlerdeki mümasili olan müesseseler arasında yer almış olduğunu söylemek Türk enenği için bir iftilah ve bir zeyktir. 1929 - 1933 e kadar insani sürmüştü olan bu müessese yalnız inşaat için devlete bir küçük milyon liraya mal almıştır. Sıhhat Vekâleti'nin büyük bir hassasiyet ve itina ile himayesi altında bulunduğunu müessesenin vazifeleri aşağıdaki müessese kanuniyle tesbit edilmiştir:

Kanun No. 1267

Madde 1 — Sıhhiye ve Muaveneti İctimaiye Vekâletine merbut olmak üzere Ankara'da «Türkiye Cumhuriyeti Merkez Hıfzassıhha Müessesesi» teşkil olunmuştur.

Madde 2 — Türkiye Cumhuriyeti Merkez Hıfzassıhha Müessesesi:

1) Halk hıfzıssıhha şartının ıslâh ve inkişafına hâdim ve her nevi fennî taharriyat ve tetkikatı ifa,

2) Vekâlete tevdi edilecek sıhhi ve fennî meseali rüyet ve tahlilleri icra,

3) Vekâlete lüzum görülen aşı ve serum ve sairiyi ihzar,

4) Hariçten gelen mümâsili müstahzarat ve sair hayati terkihatın kontrol-larını ifa,

5) Umumi, içtimai ve entani hıfzıssıhhaya müteallik sair bütün meseal ile iştigal,

6) Resmî daireler ve belediyelerle hakiki ve hükmi eşhas taraflarından ihtisas ve salâhiyeti dahilindeki fennî meseleler hakkında vukubulacak talep ve müracaatlar üzerine rey ve mütalâasını beyan eder. Memurını sıhhiye ile sair taluqlerin umumi ve içtimai hıfzıssıhhaya ait tekâmül tedrisatı da bu müessesede icra olunur.

Müessesesi teşkilâtı şudur :

1) Bakteriyoloji ve tahlil şubesi: Burada frengi antijeni ve bazı hususî hayalar hazırladığı gibi bil'ümuma mikrobiyolojik ve serolojik tetkikat yapılır,

2) Seroloji ve immünoloji şubesi: İki lavada her nevi serumlarla bakteri ve virüs aşları ve hariçten gelecek buna mümâsıl müstahzarlar kontrol edilir. Bu şubenin kuduz aşısı servisine memleketin 63 semtinde bulunan kuduz istasyonları bağlıdır, ve merkez buralara aşı yetiştirir.

3) Farmakodinami şubesi: Burada memlekette hazırlanan yahut dışarıdan gelen bil'ümuma hayati ve kimyevi ilaçlar piyasaya çıkmazdan evvel hijyolojik hakumdan tetkik olunur. Ve memleket dahilindeki tıbbî urhatlar üzerine araştırmalar yapılır.

4) Kimya şubesi: Bu serviste gıdaî, sıtaî, seriri her nevi tahlilât yapıldığı gibi lüzumunda aklı ve günrüklere ait işlerde de yardımını esirgemez.

Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Müessesesi bütün bu işleri haşatırken aynı zamanda ilmi araştırmalar yaparak Türk ırfanını uzak sahâlara ulaştır-mayı ihmal etmez.

Hıfzıssıhha Müessesesinde yapılan hijyolojik müstahzarlar:

1) Serumlar: Difteri, tetanoz, menengokok, dizanteri, stafilokok, koli, kızıl, tularemi, akrep, normal at ve sığır serumları. Bu serumlar heynelmilel metodlarla hazırlanmış ve antijen olarak yerli suşlar kullanılmıştır.



Dr. Refik Saydam askerlik hayatında

2- Aşilar: Difteri, tetanoz, tifo, kolera, veba, menengokok, dizanteri, kuluz, gıcık ağıllarıyla vıkayc maksadıyla verem için «BCG» aşısı ve tedavi maksadıyla antijen metilik aşısı.

3- Gınza hoyası ve bütün ağıllıların serumları, kan gıraları tayini için test serumı.

4) Lektelilhanmada ağıllıtınasyon için kuru X 19 Proteus antijeni.

Refik Saydam Merkez Hıfzı-sıhha Müessesesi teşkilâtı ve çalışmalarıyle Türk milletini koruyucu tababet bakımından cenubi memleketler eline muhtaz olmakten müstağni kıldığı gibi icalında yardımını vatan haricinde uzak yerlere ulaştırarak, tekâmülünü ispat etti. Netekim Yunanistan, Irak, Suriye ve tetanoz, difteri serumları gönderdiği gibi Çin'e de iki sene evvelki kolera salgınında kolera aşısı göndermiş ve Enstitü'nün aşısı diğer memleketlerden gönderilen aşılar arasında mümtaz bir mevki almıştır. Hayatında mesleki çalışmayı kendine hedef tutan ve idareci mashahatınlığı asla sevmeyen Refik Saydam, tıbbın her çubesinde bir yenilik göstermekle beraber daha ziyade halkın sıhhatini koruma işiyle meşgul olmuş ve bu büyük idealin tabakkakanda Celbeci yolundaki muhteşem Merkez Hıfzı-sıhha Müessesesini kurmakla memleketine ve milletine en hayırlı işi yapmıştır. Merhûmunun muhtelif cepdelerden memleketine yapmış olduğu hizmeti takdir huyuran Büyük Mâlef Meclisi bir kammula merhûmun hayatında çok alaka gösterdiği Merkez Hıfzı-sıhha Müessesesini Refik Saydam Merkez Hıfzı-sıhha Müessesesi ünvanıyla ebedileştirmiştir.

Kâmil bir insanda bulunması icalmeden bütün meziyetleri kendinde toplamış olan bu dinamik Türk çoçuğu buşardığı bütün hayırlı işlerle Türk tarihinde kendine mutena bir mevki hazırlamış ve hekinilik tarihimize de isminin altın harflerle yazılmasına hak kazanmıştır. Refik Saydam'ın yurt sevgisi ve büyük teşkilâtçılığı Türk çoçuğu için bir örnek, memleketin sıhhat işlerinde halk sıhhat koruyuculuğundaki başarısı da Türk hekimi için bir zemin olacak ve sayın hâtırası ebediyen kalplerde yaşıyacaktır.

Prof. Dr. Servec Kâmil TOKGÖZ
Birinci Direktör

Prof. Dr. Refik S a y d a m 1881 - 1942

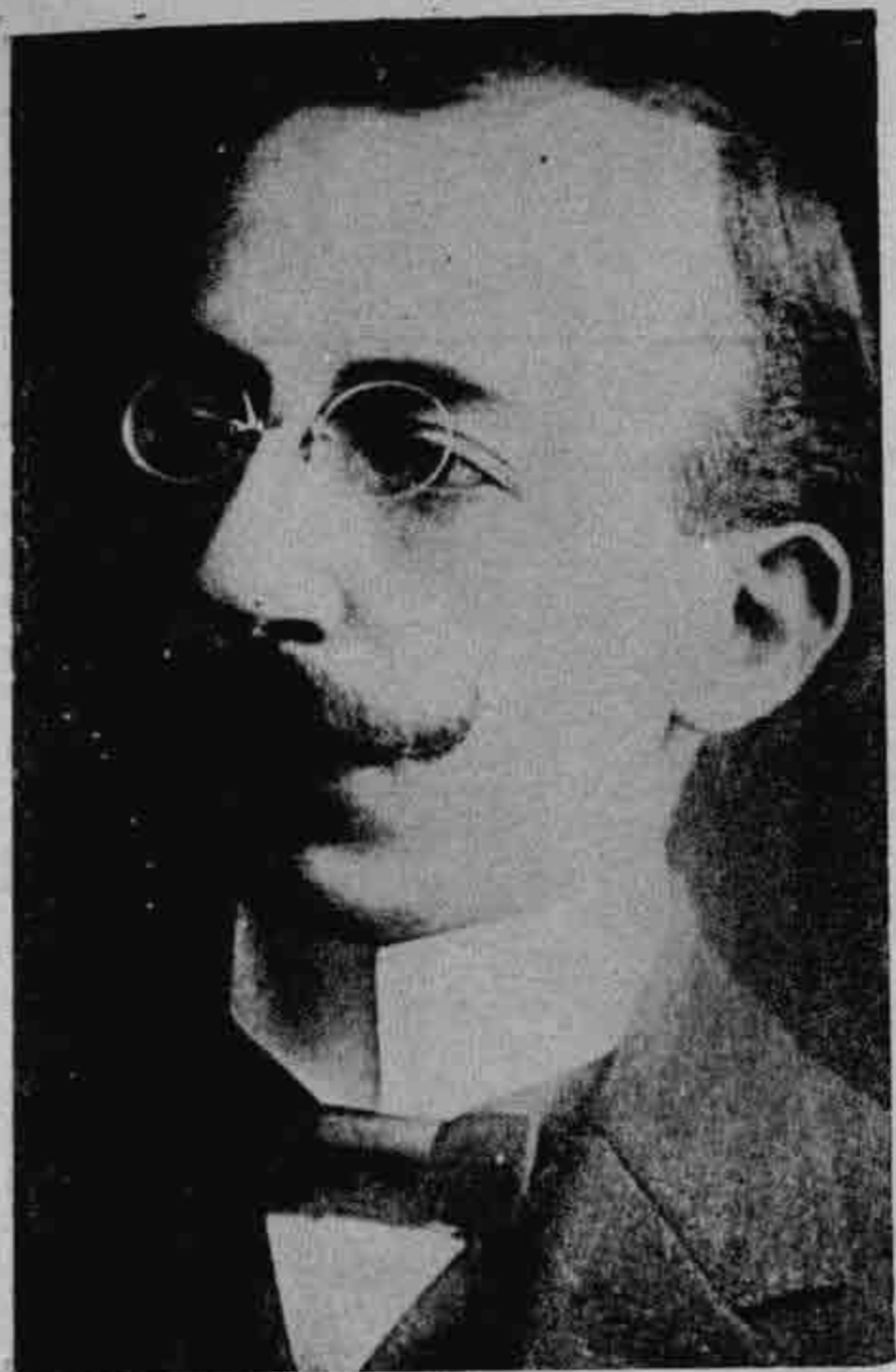
Am 7. Juli 1942 verschied Dr. Refik S a y d a m, Ministerpräsident der Türkischen Republik. Der Verstorbene war von 1923 bis 1938 Minister für Hygiene und Soziale Fürsorge. Die folgende Zeilen sind bestimmt, die Verdienste zu würdigen, welche sich der Verlebene um die seit hundert Jahren während seiner arbeitsreichen Lebens erworben hat. Dr. Refik Saydam wurde am 8. IX. 1881 als Sohn des Kaufmanns Abdurrahman U z u n ü m e r l i - o ğ l u, in Istanbul geboren. Die Familie stammte aus dem Anatolischen Orte Çerkeş in der Provinz Çankırı.

Nach Besuch der Volksschule absolvierte R. S. die Fatih Militär - Mittelschule und das Militärärztliche Gymnasium in Çengelköy am Bosphorus; danach studierte er an der Militärärztlichen Hochschule in Istanbul, bestand 1905 sein Militärärztliches Abschlussexamen und erhielt den Rang als Stabsarzt. Er arbeitete im Gülhane Militärkrankenhaus in Istanbul 2 Jahre lang als Assistent des Histologischen Laboratoriums. Im Jahre 1909 wurde er in einer Gruppe von Militärärzten zur Fortbildung nach Deutschland kommandiert und nahm 2 Jahre lang an den Kursen der Berliner Militärärztlichen Akademie teil.

Den Balkankrieg machte er in verschiedenen Dienststellungen mit und war in Weltkriege 1914 bis 1918 Stellvertreter des Heeres - Sanitätsinspektors. Im Jahre 1919 begleitete er Atatürk auf seiner historischen Reise nach Samsun und durch Ost-Anatolien. Später wurde er zum Erzurumer Militärkrankenhaus versetzt. Doch begleitete er auch weiterhin Atatürk auf seinen Reisen und kam so schliesslich in Dezember 1919 nach Ankara. Hier wurde er für die erste Türkische Nationalversammlung zum Abgeordneten gewählt, und zur gleichen Zeit zum Chef des Heeres-Sanitätswesens beim Verteidigungsministerium ernannt. 1930 wurde er Honorar-Professor an der Medizinischen Fakultät der Universität zu Istanbul.

Nach Gründung eines selbständigen Ministerium für Hygiene und Soziale Fürsorge wurde er 1932 zu seinem dritten Minister ernannt.

Das Programm, das Dr. R. S. als Hygiene-Minister entwarf, wurde in der Zeitschrift des Hygieneministeriums Juli-Heft 1942 veröffentlicht.



Dr. Refik Saydam

Dieses Programm bezweckte eine völlige Modernisierung des Gesundheitswesens in der Türkei. Es sah u.a. die Gründung des Zentral-Hygiene-Instituts vor, zu dessen Aufgaben vor allem die Untersuchung und Bekämpfung von ansteckenden und Volkskrankheiten, sowie die Spezialausbildung der Regierungsärzte und Sanitätsdirektoren in einer angegliederten Hygiene-Schule gehören sollte. Von Refik Saydam's Programm sind folgende Hauptpunkte verwirklicht worden.

1. — Vergrößerung des Internates für Medizinstudierende an der Universität Istanbul zur Hebung der Ärztezahl.
2. — Gründung des Musterkrankenhauses in Ankara und anderen grossen Städten.
3. — Gründung von Geburtsanstalten und Säuglingsheimen.
4. — Gründung von Krankenhäusern für epidemische Krankheiten.
5. — Gründung eines Tuberkulose-Sanatoriums auf der Insel Heybeli.
6. — Gründung der Schulen für Landhebammen in Balıkesir und in Konya.
7. — Gründung der Schule für untere Sanitätsbeamte in Istanbul und Iorum.
8. — Gründung der medizinischen Fakultät in Ankara, die sich infolge der Zeitumstände noch in der Entwicklung befindet.
9. — Gründung von Landeskommissionen und eines Lehrinstituts in Adana zur Malaria-Bekämpfung.
10. — Gründung von Landeskommissionen zur Lues-Bekämpfung.
11. — Gründung von Einrichtungen zur Bekämpfung epidemischer Krankheiten.
12. — Gründung von Bekämpfungseinrichtungen gegen die Trachomkrankheit in den Ost- und Süd-Provinzen.
13. — Gründung eines Lepraheims in Elâzığ.
14. — Gründung von Krankenbehandlungsstellen in kleinen Städten und Dörfern.
15. — Gründung einer Gesundheitszentrale in Etimesut, die als Vorbild für die Gesundheits-Fürsorge auf dem Lande dienen soll.
16. — Herz dieser gesamten Organisation zur Erhaltung und Pflege der Volks-Gesundheit ist das Zentral-Hygiene-Institut in Ankara.

Vor der Revolution besass die Türkei in Istanbul ein bakteriologisches und serologisches Institut, in welchen ausser den einschlägigen Untersuchungen auch die Herstellung von Impfstoffen und Impfungen ausgeführt wurden. Daneben befanden sich in Istanbul noch eine Tollwuschutzanstalt und eine Pockenimpfanstalt, in welchen beiden Instituten ebenfalls schon die notwendigen Impfstoffe hergestellt wurden. Die Funktionen dieser Anstalten sind nunmehr mit zahlreichen anderen Aufgaben im Zentral-Hygiene-Institut in Ankara vereinigt.

Unser Zentral-Hygiene-Institut stimmt in seinem Grundplan mit den entsprechenden Instituten mancher anderen Länder überein.

Die Gebäude dieses Instituts wurden in den Jahren 1929 bis 1933 mit einem Kostenaufwand von 1,5 Millionen Türk-Pfund erstellt. Das Institut wurde vom Ministerium für Hygiene und Soziale Fürsorge in grosszügiger Weise eingerichtet und unterhalten. Ein besonderes Gesetz regelt die Aufgaben des Instituts (Gesetz Nr. 1267). Das R. S. Z. H. Institut gliedert sich in folgende Teile:

1. — Bakteriologische und Untersuchungsabteilung: Ihre Aufgabe besteht in bakteriologischen und mikrobiologischen Untersuchungen, Herstellung der Luetischen Antigene und Färbmittel, und Ausführung allgemeiner serologischer Reaktionen.

2. — Serolog. und Immunbiologische Abteilung: Ihre Aufgabe sind; Herstellung aller in der Türkei gebrachten Sera und Impfstoffe. Mit dieser Abteilung ist eine der 68 Tollwutbekämpfungsstationen verbunden.

3. — Pharmakologische Abteilung: Ihre Aufgabe besteht in der pharmakologischen Kontrolle der im Lande hergestellten und aus dem Auslande eingeführten Heilmittel, toxikologischen Untersuchungen, Erforschung der Wirksamkeit Türkischer Arznei- und Giftpflanzen usw.

4. — Chemische Abteilung: Nahrungsmittelchemische, technische, physiologisch-klinische Harn- und Blutuntersuchungen und Untersuchungen für Gerichte und Zollbehörden.

Alle Abteilungen des R. S. Zentral-Hygiene-Instituts sind ausserdem auf ihren Gebieten wissenschaftlich tätig.

Im R. S. Z. I. werden folgende Sera und Impfstoffe hergestellt:

1. — Sera: Diphtherie, Tetanus, Meningokokken, Dysenterie, Staphylokokken, Koli, Scharlach, Tularämie, Skorpion, Normal-Pferde und Rinderzerum. Die Sera sowie auch die autochthonen Stämme werden nach den internationalen Methoden hergestellt.

2. — Impfstoffe: Diphtherie, Tetanus, Typhus, Cholera, Pest, Meningokokkus, Dysenterie, Tollwut, Pocken, Tuberkulose BCG und auch Antigen Methylique.

3. — Giemsa Färbemittel, agglutinierende Sera und Bluttestsera.

4. — Trocken-Antigen für die Weil-Felix'sche Fleckfieberreaktion (X19 Protens Stämme).

Durch die Tätigkeit der in dem R.S.Z.H.I. zusammengefassten Organisation wird der Türkischen Nation ein grosser Dienst auf dem Gebiete der Volksgesundheit erwiesen und zugleich die Einfuhr ausländischer Impfstoffe und Sera unnötig gemacht. Aus unserer Produktion konnten auch noch andere Länder wie z.B. Syrien, Griechenland, Irak, China mit Türkischen Sera und Impfstoffen unterstützt werden.

Unsere Choleraimpfstoffe haben in China eine besondere Anerkennung gefunden.

Dr. R. S. hat in seinem Leben stets methodisch gearbeitet und jede Oberflächlichkeit abgelehnt.

Er hat auf vielen Gebieten der Heilkunde Neuerungen eingeführt und besonders sich um die Erhaltung der Volksgesundheit bemüht. Mit den prächtigen Gebäuden des Z. H. I. auf der Strasse nach Cebeçi hat er sich zugleich mit der Verwirklichung seiner Ideen ein bleibendes Denkmal geschaffen. Um die grossen und vielseitigen Verdienste Refik Saydam's um die Türkische Nation zu ehren hat die grosse National-Versammlung in einem Gesetz seinen Namen mit dem des Instituts für alle Zeiten verbunden. Die grossen Charaktereigenschaften des gereiften Menschen und grossen Türken, sowie seine hervorragenden Verdienste um unser Vaterland haben ihm in der Türkischen Geschichte seinen besonderen Ehrenplatz verschafft, und seinen Namen auch in die Geschichte der Türkischen Medizin mit goldenen Lettern eingetragen.

Refik Saydam's Vaterlandsliebe und grosse Organisationsgabe wird der Türkischen Jugend als Vorbild, seine Erfolge um unsere Volksgesundheit dem Türkischen Arzt als Symbol und das Andenken an seine ganze ehrwürdige Persönlichkeit in unserem Herzen weiter leben.

Prof. Dr. Server Kamil Tokgöz
Erster Direktor des Refik Saydam
Zentral Hygiene Institutes.

Ankara Merkez Hıfzıssıhha Müessesesinden

(Direktör: Prof. Server Kâmil Tokgöz)

İmmünobiyoloji şubesi

Antitoksinin spesifitesi ve aynı zamanda gangren serumunun hemolyse veya Lipoidase - reaksiyonu ile titrajı.

Yazan : Dr. St. Baecher

Çeviren : Dr. Niyazi Erzin

Uzun zaman evvel (1932) Viyana Tıp Cemiyetinde, İmünite ilminin esas kanunlarına dayanan ve antikorun kendi antijenine karşı spesifitesine aykırı oluyuan, yalnız zorlukla ispat edilen nazariyelerin halline yarayan ve üzerine ehemmiyetle nazarı dikkati çeken bir buluştan bahsetmiştim. Bu mesele difteri antijeni ile hiç bir zaman spesifik bir imünizasyona tâbi tutulmıyan heygirlerin serumunda, hılhassa tetanos toksini veya anatoksini ile heterolog imünizasyondan sonra, oldukça yüksek miktarda difteri antitoksininin bulunması, spesifite kanunlarına aykırı düşmemesi için, o zaman bu gibi heygirlerde bir phylogenetik veya sakın ve gizli bir şekilde irsi olarak mevcut olan kabiliyetin, difteri antitoksininin (veya diğer neviden Antikorların) meydana çıkabildiği nazariyesini ortaya koymuş ve bu da tifo geçirmiş hastalarda nonspesifik tenhili neticesindeki heterolog muafiyet nevinden (anamnestische reaktion) bir tesirle meydana geldiğini tebarüz ettirebilir.

Kezâlik heterolog antitoksin titerinin bu müşahedeler (yani polivalan antitoksik serumlar) ehemmiyetle nazarı itibara alınmış ve daha o zaman bile böyle müşkülât doğuracak bir neticenin zuluunu ihtimali göz önünde tutularak, omayyev bir enfeksiyonun serolojik teşhisinde antitoksin miktarı meselesine işaret olunmuştur. Bununla beraber, lurtadan takip ve tesbit edebildiğime göre, henim bu tahlilinin aksi bir iddiaya şimdiye kadar literatürde rastlanmadı. Bilâkis, gerek antijenin yapısı ve gerekse spesifitesi bakımından, evvelce hayreti uncep ve fevkalâde sayılan müşahedelerin tefsiri yolunda bir çok araştırmalar yapılmış ve pratik serum tatbikatının sonuçlarını tamamen inkûnsız lurtakan bâzı münferit suşlarda ortaya çıkarılan tipler arasındaki farkları gösteren yeni metodların değerini artırmaya azamî gayret sarfedilmiştir.

Her ilâçta olduğu gibi, bir serumun da tesirini hakiki ve kat'i bir surette tesbit etmekteki zorluk ekseriyetle lıdayette yalnız karşılaşılan tipe uygun bir serumun mevcudiyetine atfedilerek buna göre bir serum ihzarı lüzumu unummiyetle kabul edilir. Hususiyle Pnömomok tip serumları üzerinde Ame-

rika'da tecrübeler yapıldığı malûm olup, takip edilen program dahilinde Cooperin 39 pnömökok tipine uygun 39 muhtelif spesifik serum ihzarı lüzumu vardır.

Lâkin böyle enteresan bir tecrübeye dayanarak lümü umumiyete teşmil edilemeyeceği âşikâr hür keyfiyettir. Zira bu serumların ihzarındaki müşkülât ve karışıklık dolayısıyla fevkalâde pahalıya mal olacağı gibi muvaffakiyetle elde edilen böyle bir serumla ait olan hür hasta gelinceye kadar serumun eskimesi ile hiç hesaba katılmıyacak derecede kıymetten düşmesi, böylece hür çok muhtelif tiplerdeki serumların ayrı ayrı sterilite, zararsızlık ve tesirini kontroldeki imkânsızlık, çok nadir olsa bile herhangi bir zamanda lüzumu olacağı mülahazası ile bütün tiplere ait serumları depo etmekteki müşkülât, her hür vakada tip teşhisinin ya tamamen imkânsızlığı ve yahut da kısmen mümkün olup da süratle yapılması ve bunların doğruluğundaki şüphe ve tereddüt dolayısıyla serum tathikatı bakımından kıymetli zamanların kaybedilmesi gibi mahzurları vardır.

Bütün bu sayılan ve daha bir çok sebepleri dolayısıyla bu ve aynı mülahazaya hağh olan ve bir iki değil hür çok tiplere ayrılan diğer bütün serum neveleri için prensipleri bir araya toplamak lüzumu ortaya çıkmış bulunmaktadır. Fakat pratik bakımından tathik kaliliyeti olmadığundan sarfınazar, tip spesifik serumlarının, nazariyata istinaden utulaka diğerlerine tercih edilip edilmemesi hakkında diğer hür snal ortaya çıkarmak mecburiyeti vardır. Bazı muayyen tip-spesifik serumlarının, bilhassa pnömökok enfeksiyonuna karşı, yüksek tesirli ve tercihe değer olduğu hakkında müşahedeler mevcut bulunduğundan tamamen tesirsiz diye reddetmek mümkün değildir. Lâkin bu tercih meselesinin istisnasız olarak kahulü isbat edilemediği gibi, bu tesirin doğrulan doğruya spesifik anâsıra hağh olduğu hakkında da kat'i delil yoktur. Zira bunlarda tip spesifik unsurların yanında az veya çok tali hassalar mevcuttur. Serumların tip veya nevelerin haricinde kalan tesirlerinden habes edildiği takdirde, bilhassa tesirleri şifa verme hassasına hağh olan serumlar yani anti toksin balis mevzuu olduğu zaman bu yolda tesbit edilen mukabil müşahedelerin her birine ehemmiyet vermek lüzumu vardır. Anaerob gangren âmilleri gurubu için bu gibi müşahedeler uzun zamandanberi malûmdur: *Celarek* ve arkadaşları muayyen hazı gangren antitoksik serumlarının istaflokok toksini üzerine de tesir ettiğini göstermiştir. Fakat tiplerin tasnif ve tecridi yolunda sarfedilen bütün bu gayretler her hürinin husule getirdiği toksin münferit bir şahsiyetten ziyade müsterek vasıflarında bir araya toplanmış olduğunu ve muhtelif tiplerde Partial toksinlerinde bir arada bulunduğunu meydana çıkarmıştır. (*Gleny, Weinberg Prigge* ve diğer bir çocukları). Aynı toksin anâsırını ihtiva eden iki tipten biri-

nin serumunun diğerinin vakalarında da kullanılıp kullanılmıyacağı meselesi pek mauidâr olmasına rağmen şimdiye kadar pek az nazarı dikkate alınmıştır.

Burada söylenecek olan tecrübeler, esasen Millî Müdafaa Vekâleti Etlik Aşı ve Serum Enstitüsünde B. Sadık Gören tarafından hazırlanıp kontrol maynesi için müessesemize gönderilen Antiperfrensens serumlarının kendi analog serumlarımızın yanında göze çarpacak derecede düşük bir titre göstermesinden doğmuştur.

Tecrübeler kolaylarda deri içine (l. c.) şırıncı suretiyle ve lizzat hazırlanan (T 111) standart kuru toksini ile karışıklı olarak yapılmış ve Kopenhag enstitüsünün beynelmül standart serumu ile de mukayese edilmiştir. Bununla beraber tecrübeler aynı şekilde, Sadık Gören'in serum ihzarı için kullandığı suştan hazırlanan kuru toksin (T 166) ile de icra edilmiştir. Bu suretle tecrübe edilen hütiu serumlar, hattâ yüksek dozlar tatbik edildiği tecrübelerde hile asgarî reaksiyon veren dozdan iki misli kullanılan toksine karşı tesirsiz kalmıştır. Halbuki bu toksin (166) nin deri için (l. c.) tecrübesinde bizim toksinimizden 3 defa müessir olduğu anlaşılmış olmasına rağmen, hemoliz tecrübesinde vaziyet tamamen aksi zahir etmiş ve bu defa bizim toksin (141) diğerinden 5 - 10 misli daha tesirli olarak kendini göstermiştir. Bu bakımdan hemoliz nötralizasyonuna ait tecrübelerin neticeleri aşağıdaki cedvel I. de gösterilmiş olup bu da in vivo lakından tamamen ayrı bir şekildedir.

Hemoliz nötralizasyon tecrübeleri burada ve diğerlerinde şu şekilde yapılmıştır. Muhtelif serum dilüsyonları (her biri fizyolojik tuzlu su ile 0,4 cc. ihlâğ) sıra tecrübesinde 5 - 10 tamamen eriyen toksin dozu ile (bu da tuzlu su ile 0,2 cc. ye ihlâğ) karıştırılır, bir saat oda derecesinde ve karanlık bir yerde durakılır. Bundan sonra 0,025 cc. 3 defa yıkanmış koyun kanı ile (16 defa sulandırılmış olup hununla 0,4 cc.) ilâve edilir, ve 37° lik etüye konur. İlk okuma bir saat, fakat nihai okuma 18 - 20 saat sonra yapılır. Bütün tecrübeler kontrol maksadı ile serumsuz olarak ve toksin ile yapılır ki, burada tamamen eriyen toksin miktarı kullanılır. Bu doz her tecrübeye başka miktarı icap ettirmektedir. ki bunun da kullanılan koyun kanının hususiyetinden ileri geldiği zaunedilmektedir. Titer tayini bir taraftan karşılaştırılan serumun asgarî, fakat kısmen hemolize mâni olan miktara ve diğer taraftan da aynı suretle ve daima aynı zamanda kullanılan analog «standart serumunun» gösterdiği netice esas tutulmuştur. Standart serumunun hemoliz yapan titri ise deri içine şırınga suretiyle yapılan tecrübeye elde edilen miktara göre hesaplanmıştır. Bu maksat için, elimizde standart serumu az bulunduğundan, standart olarak kendi serumlarımızdan biri kullanılmıştır. Bütün tecrübeler-

Cetvel (Tabelle) I
(Perfringensserum)

Serum	Toxin 141 (1 D. h. m. = 0,000 15g)			Toxin 166 (1 D. h. m. = 0,0015g)		
	In vivo Wert (kaymet)	In vitro Wert (kaymet)	1 cc serum = Xg toxin in vivo in vitro	In vivo Wert	In vitro Wert	1 cc serum = Yg toxin in vivo in vitro
S 119 (Standard)	1000n	1000n	3g 16-32g	1000n	1000n	<0,01g 80-160g
S 112	2000n	2000n	6g 32-64g	2000n	2000n	<0,01g >160g
S 126	2000n	> 2000n	6g > 64g	> 2000n	> 2000n	<0,01g > 160g
S 1466	500n	50-1000n	1,5g 16g	-	-	-
S. Kulk 181/1	< 50n	12,50n	<0,15g 4g	12,50n	12,50n	- 10g
S * 185/1	< 50n	12,50n	<0,15g 2g	6,750n	6,750n	- 5g
S * 137/1	10-200n	12,50n	0,8-0,6g > 2g	12,50n	12,50n	<0,01g 10g
S * 188/1	10-0n	> 12,50n	0,8g > 4g	500n	500n	<0,01g 40g

nicht feststellbar
Testbit edilemiyor

Neutralisierung der Perfringensstoxine

Serum	Immunisierung (Imünizasyon) (Ev. früher) (veya evelden)	Toxin 141 (D. h. m. 0,000,1— 0,000,25 g)		
		In vivo Wert kıymeti	In vitro Wert kıymeti	1 cc serum —g in vivo
113	Perfring. u. Tet.	100Ün	100Ün	8g
Etlık 137/2	Perfring.	10—20Ün	100Ün	0,5—0,6g
Etlık 138.2	"	> 50Ün	100Ün	> 1,5g
125	Vi. sept. (Perfr)	40Ün	100Ün	1,2g
136	"	40Ün	400Ün	1,2g
Etlık 105/1	Vi sept.	<5Ün	> 12,5Ün	<0,15g
105/2	"	—	—	—
S 1271	200 f Vi sept	5Ü	> 12,5Ün	<0,15g
Etlık 106	Oedemat	<5Ün	> 12,5Ün	0,15g
" 110	"	<5Ün	62,5	<0,15g
" 134	"	<5Ün	8,1Ün	<0,15g
" 133	Histolyt.	<5Ün	8,25Ün	<0,15g
" 136	"	<5Ün	> 12,5Ün	0,15g
131	ret. (Diphth.) u. Dys.)	10Ün	> 25Ün	0,8g
148	Tet.	20Ün	12,5Ün	0,5g
155	"	10Ün	> 2,5Ün	0,3g
151	"	"	25Ün	"
159	"	"	12,5Ün	"
138	Diphthb.	25—40Ün	50Ün	0,6—1,2g
152	"	<5Ün	6,15Ün	<0,15g
153	"	5—10Ün	8,1Ün	0,15—0,3g
156	"	<5Ün	25Ün	<0,15g
129	Dysent (Di. u. Tet	<5Ün	1,5Ün	<0,15g
132	Dysent. (Diphth)	<5Ün	<1,5Ün	<0,15g
128	Meningok	<5Ün	> 1,5Ün	<0,15g
90	Scarl. S r (Di. u. Tet)	<5Ün	> 25Ün	<0,15
108	Scorp Gift (Akrep zehiri) (Tet.)	<	> 50Ün	<0,15g

Tabelle II
 durch verschiedene Sera. (Muhtelif serumlara Perfringens
 Teksini nötralizasyonu)

1 cc Serum = g in vitro	in vitro wert (kıymeti)	1 cc Serum = g in vitro	
16-37g	100°C'n	80-160g	1
> 16g			
> 16g			
16g	30°C'n	40g	2
0 g	30°C'n	80g	4
> 4g	6,25°C'n	> 5g	> 2
8g			
4g	6,25°C'n	5g	> 2
4g	3,12°C'n	2,5g	> 4
2g	6,25°C'n	5g	3
1g	6,25°C'n	5g	3,2
2g		10g	1,2
1g	25°C'n	20g	> 1,2
> 4g	100°C'n	80g	> 4
	12,5°C'n		
2g	12,5°C'n	10g	3
> 2g	12,5°C'n	10g	> 1
5g	12,5°C'n		
> 1g			
8g	15°C'n	20g	
1g	6,25°C'n	5g	1
1g	6,25°C'n	10g	2
4g	12,5°C'n	10g	2
	3,12°C'n	2,5g	1,2
0,55g			
> 0,25g	1,51°C'n	30g	51,16
> 0,25g	3,12°C'n	5g	> 1,2
8g	15°C'n	30g	2,1
> 5g		10g	> 1

deki sulandırma şekli geometrik progressiyon şeklinde, aynı ikiye (0,4 cc., 0,2 cc., 0,1 cc. ve hattâ 0,05 cc. yahut da $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{8}$... suretinde ve her dilüsyon derecesini pipette 0,4 cc. ye ihlâğ ederek yapılmaktadır. Bunlardan sırtta duzlarıdaki pipet hatâsını asgarî hadde düşürmek için müteakip 3 - 4 kademe için aynı şekilde 8 ve hattâ 16 misli sulandırılmış nisbetler hazırlanır.

Cetvel I. de görüldüğü üzere toksin (141) kıymet itibariyle evvelâ in vitro ve in vivo tecrübelerinde 113, 112, 126 ve 1466 serumlarıyla tam bir tetabuk göstermiştir. Lâkin Etlik Müessesesinden gelen serumlarda bu hal mevcut değildir. Bilhassa bunların arasında bulunan 131/1 ve 135/1 serumlarının in vitro kıymeti in vivo tecrübesinde tesbit edilebilen hududun altında (5 AE. den düşük) kalmaktadır. Diğer taraftan her iki (141 ve 166) toksinlerinin kıymeti in vitro tecrübesinde birbirine oldukça tetabuk etmektedir. Buna göre heygirlerde (hususiyile 138) spesifik antitoksin husule getiren toksin 166 nm hemoliz yapma hassasının yüksek olması lâzım gelirdi. Buradaki neticeye nazaran *Prigge*'nin bu yoldaki iddiası da müşkülâta düşer olmaktadır. Halbuki onun düşüncelerine göre, bizim toksinin saf bir alfa toksin, diğerinin de (166) alfa - ve Zeta toksinlerinden müteşekkil olması icap ederdi. Zetatoksin hayvan tecrübesinde yüksek tesirli olduğu cihetle, toksin 166 ile muamele edilen heygirlerde hiç olmazsa eser miktarda ve geçici antitoksin husule getirebilmevesi ve netekim Kopenhag enstitüsünün beynelmîlel perfringens standart serumunda zetatoksine karşı antitoksin huluunması icap ettiğini kabul zarureti olacaktır. Bu hususî vaziyeti izah etmek için, toksin 166 da tamamen yeni bir hassanın mevcudiyetini ve yahut da eldeki bu vakada antijen kabiliyetinin tamamen mefkut olduğunu farzetmek mecburiyeti vardır. Bu hal cetvel I. de ve 1 cc. serum tarafudau nötralize olabilen toksin miktarı hesaplandığı kısmında daha vâzih olarak görülmektedir. Bu kıymet, toksin 141 için in vivo ve in vitro tecrübeleri neticesi hiç bir suretle birbirine tetabuk etmediği gibi, in vitro nötralize olan toksin miktarı in vivo nötralize olandan 10 misli daha yüksek görülmektedir. Bundan anlaşıldığına göre bizim toksinde bir zeta gurulunun da bulunması ihtimali vardır. Bunun başka toksin 166 nm in vitro nötralize olabilen miktarı daima toksin 141 den 5 misli yüksek - her iki taraflı asgarî komplet eriyen doza tam tetabuk olan miktar - fakat toksin 166 nm in vivo nötralize olan miktarı tesbit edilemeyecek derecede düşüktür: yani hiç bir serum toksin 166 in vivo böyle kuvvetli tesir gösteren m-surları için, isbat edilir miktarda antitoksin ihtiva etmiyor demektir.

Etlik müessesesinden gelen bu serumların in vivo ve in vitro kıymetlerinin birbirine uyumaması beni bu yolda daha fazla sayıda ve bilhassa başka nevilerdeki serumlar üzerinde araştırmalar yapmaya sevk etmiştir. Bu tetkikle-

bu eticileri temsil H. de gösterilen terribulaların aynı usul ile yapılmıştır. Bazı titere dairine 100 üniteye mülak olan standart (III) serumu nazaran tayin edilmiştir. Toksin III in bir taraftan in vitro ve in vivo değerlerinin yaklaşıklıca tetabuk etmemesi, diğer taraftan her iki toksinin in vitro tesirinin aynı olması hâli burada aynı vâkidir. Bunun gibi zahur eden neticelerden yüksek bir ekseriyeti yukarıki şekilde aynıyla beraber, toksin (III) için in vivo kıymetinin in vitro'dakinden düşük olduğun görülmüştür. Buna mukabil her iki toksinde lâzı müddet hâfifçe in vitro kıymeti büyük ayrılıklar görülmekte ise de bu hal hiç bir zaman sabit olmuyup bazen bir, bazen da diğer istikamette muvazir olmaktadır. Kezâ bu terribulaların yukarıdaki netice ve zahur in vitro değil, bilâkis lâzın da in vivo yüksek perfringens titri gösteren ve fakat hiç bir zaman perfringens immunizasyonu yapılmıyan lâzı hayvanlarda meydana getirdiği yolumdaki müşahedelerini takviye etmektedir. Antijenin etkisiyle spesifik kanınlarının esas hatlarına uygun olacak bu gibi müşahedelerin spore ile izah edilmesi lâzım gelir; Perfringens antitoksinleri in vivo aynı gibi heterolog toksinlerin, bilhassa tetanos ve difteri, perfringens toksininde bulunan bir kısım antijenleri ve perfringens toksininin her iki vasıtasıyla nötröz yapan hastaların ilâhı etmesi imkân ederdi. Halbuki perfringens toksininde şu vasıfın kalıplıyetinin bulunmadığını söylemişdir. Şu halde bu ilâhı ile ilgili hakikotaki spesifik kanının kayıtlamak için ispat müddetinin azlığı nispeten yadime vaziriyeleri toksin müddetine atoksik bir hâle getirecek zamanın sık vakıyları ile olmak mümkündür. Bu ilâhı ile ilgili perfringens toksini ile nötrözanti her immunizasyonu tabii müddetinde bulunan lâzın bir kısmı ile aynı zamanda vasıl olmıyan ve bu sebeple virüzyon etmediği takdirde immunizasyon edilen hayvanlardan 125 ve 136 num gösterdikleri yüksek perfringens in vivo ve kezâ daha fazla in vitro haklarında başka bir izah, bu ilâhı ile ilgili olarak ilk reaksiyonu ile izah mümkündür. Fakat in vitro'daki reaksiyonun normalin çok üstünde perfringens antitoksinini gösteren 131, 132, 133 ve 134 No. in hayvanlarda in vitro iddokan yüksek perfringens antitoksinin bulunması 90 ve 103 No. in hayvanlarda spesifik bir reaksiyon, yani her zaman immunizasyonu neticeinde perfringens antitoksininin basula gelmiş olduğunu görülmüştür. Bu halin, bu hayvanlarda evvelce ya irsi (filogenetiki) veya kazanılan iktisap edilen ve gizli olarak bulunan hastanın heterolog tenhiliği ile ilişkili doğmuş olması muvbariyeti vardır. Zira perfringens bazili ile aynı ilâhı perfringens antihemulizini tabiatda çok müteşir bir halde bulunduğundan, yukarıki yazıyet kayıtsız şartız fevkalâde bir hal telâkki edilmemektedir. Nafuz burada izaha muhtaç bir nokta vardır ki, o da yüksek derecede perfringens antitoksinini in vitro 25 - 50 ünite ve toksin III de 1 gr. dan fazla

Toksinin nevi	Nr.	Haemolyse		Ig Toksin Ist x cc Blut (1gr. Toksin X cc. kanı or- t yar
		D. l. n. Grenzwerte (Hüdt kıy- met)	D. h. n. Durchschnitt (Vasali)	
Perfringens Tr. Toxin	141	0,000,04 -		
" "	166	0,000,062 (7)*	0,000,05	416 cc
" "	227	0,000,04 -	0,000,025	40 cc
		0,000,255 (8)*	0,000,13	390 cc
Perfringens sul (flüssig) Tox.	224		> 0,4 (part)	< 0,0625
" "	227		> 0, spur	< 0,0325
Vibrio sept. Tr.	87	0,000,625 -		
		0,0025 (7)*	0,0015	15 cc
Vibrio sept. flüssig (sulu)	225		> 0,4 (part)	< 0,0625
Histolytique Tr.	185	0,005 -		
		0,02 part (2)*	> 0,1 (part)	< 0,05 cc
Histolytique sulu (flüssig)	226		0,0125 part	< 2 cc
Oedematiens Tr.	168	0,01 -		
		> 0,01 part (2)*	> 0,01	< 2,5 cc
Oedematiens flüssig (sul)	211	0,0125		
		0,4 part		< 0,0625
Tetanus Tr. Toxin	72	0,0125 -		
		0,005 (9)*	> 0,004	6 cc
Dysenterie Shiga Tr. T.	3/4/5		> 0,01	< 2,5 cc
Staphylok. aur. Toxin			0,05 part	< 0,5
Scharl. Streptok. Toxin	40		> 0,4	< 0,0625 cc
	VIII	0,003125 -	0,025	1 cc
		0,05 (2)*		
Scorpionengift	X		> 0,2	< 0,125 cc
	XI		> 0,4	< 0,065 cc
	XV	0,2 - < 0,1/4*	0,25	10 cc

(Akrep zehiri)

(*) Anzahl der zugrunde liegenden Versuchsreihen.

(*) Parentez içerisindeki sayılar ait oldukları tecrübeleri kaç defa tekrarlandığını gösterir.

(Tabelle III)

Yumurta sarısı tersip Eig lbfaellung (Lipoidase)		1 g Toxin faellet y g Eihösg. (1 gr. Toxin y gr. yu- murta mahlulu ter- sip ediyor)	Ratio $\frac{X}{Y}$
D. L. m. Grenzwerte (Hudoi kıymeti)	D. L. m. Durchschnitt (Vasati)		
0,000,08 — 0,000,5 (1)	0,000,316	650 cc	2,8
	0,001,25	100 cc	1,1
0,001 — 0,004 (8)	0,002	100 cc	1,0
	(1,1 ?)	0,5 cc ?	
	0,4	0,5 cc	
> 0,01(2')	(> 0,01)	<20 cc	1,3,4
	(> 0,4)	(< 0,5 cc)	
0,0025 — > 0,02 (2)	(> 0,0112)	<18 cc	
	0,1 ?	2 cc ?	
	(> 0,4)	(< 0,5 cc)	
	(> 0,08)	(< 2,5 cc)	(1)
	0,01 ?	(< 20)	
	(> 0,4)	(< 0,5 cc)	
	(> 0,4)	(< 0,5 cc)	
	0,2 ?	1 cc	
	(> 0,2)	<1 cc	
	0,1 ?	2 cc	
0,025 - 0,1 (3)	0,16	32 cc	1,3

nötralize eden kudret) in mevcudiyeti ve bilhassa heterolog immünizasyondan sonra (tetanos, difteri) ve bu meydana yüksek immünizasyona tâbi tutulan hayvanlarda, kısa (Etlikten) veyahut hiç bir immünizasyona tâbi olan (çetvel V. de görülen) hayvanlardan daha yüksek bir perfrengens antitoksiniinin husule gelmesidir. Her nasılsa evvelce iktisap edilmiş olan bir reaksiyon hassasının mevcudiyeti farzedilirse, immün üzerine tesir eden heterolog tevbihim müspet netice vermesi bu tesbihin tabiat ve kudretine hağdır. Spesifik ve nonspesifik antitoksinlerin yekdiğerine muvazi gittiği isbat edilemiyor sa da, bilhassa bu gibi çok yüksek spesifik antikorları tevlit eden heterolog immünizasyondan sonra perfrengens antitoksiniinin zuluru tesadüfün bir eseri olmasa gerektir.

II

Şimdiye kadar olan tecrübelerimiz muhtelif serumların iki belki de müteaddit yapıda perfrengens toksinine karşı tesiri bakımından yapılmıştır. Bundan sonra daha etraflı bir surette, bu gibi serumların diğer ve hemolitik tesirleri olan bakteri toksinlerini de nötralize kabiliyeti olup olmadığının tesliti vobunda bizi bir seri tecrübe yapmaya sevk etmiştir. Aynı zamanda ilk defa *Seiffert* ve *Nagler* tarafından yapılan ve insan serumuna perfrengens toksini karıştırıldığı zaman husule gelen *apalescens* fenomeni ile son zamanlarda *Muejclawc*, *Oakley* ve *Judcyson* tarafından ıera olunan ve serum yerine süzölmüş yumurta sarısı mahlülünü koymak suretiyle değısticilen ve bu toksin ve yalut da serum titrasyonu için tavsiye edilen usullerde burada aynı toksin ile serumun birliğine karşı münasebetleri bakımından yekdiğerine muvazi olarak tecrübe edilmiştir. *Glenny*'nin alfa toksininin yumurta sarısı mahlülü üzerine tesirinden, tıpkı hemolizde olduğu gibi, aynı çeşit anizomatik tesir dolayısıyla (ohalde Lipoidase dolayısıyla) bir bulantıklık veya rüsup husule gelmesi ve bu fenomenin de hemolizde olduğu gibi antitoksin ile alkombınası icap etmektedir. Çetvel III. de bir araya toplanmış olan ve toksinin hemolitik ve bulandırıcı tesirlerini gösteren iptidai tecrübeler gösteriyor ki elde bulunan toksin nevilerinden pek cüzü kısmı yapılan tecrübelerde kâfi doz ile reaksiyon tevlit edilebilmeekte ve böylece nötralizasyon tecrübesine hâcet bırakılmamaktadır.

Bütün tecrübelerde bir taraftan 0,025 cc. 3 defa yıkanmış koyun kanına tevafuk eden ve 1/16 nisbetinde sulandırılmış dilusyondan aynı miktar (yani 0,4 cc.) diğer taraftan 0,2 cc. İngiliz müelliflerinin verdiği usul ile hazırlanmış yumurta sarısı mahlülü karıştırılır. Bu mahlül bütün tecrübelerin deva-

ını mübletince lüz doluluğunda saklandığına inanılmaktadır. Bütün tüpler nötralizasyon tecrübesinde olduğu gibi 1 cc. ye iblâğ edilir. İlk netice 37° dereceye bir saat duraklıktan fakat intihai netice ise 37° de 18 - 20 saat durakıldıktan sonra tesbit edilir. Her hangi bir hususiyet görülmediği takdirde, eette en küçük ve tam eriyen doz (D. h. m.) ve âşikâr teressüp eden doz (D. I. M.) olarak geçirilir. Böylece aynı toksinin müteaddit tecrübeleri yapılmış ve hâhusus hazan mükerrer ve geg nötralizasyon tecrübelerinin konutulu bir taraftan müşahede edilen luhut kıymeti, diğer taraftan da bütün tecrübelerin vasatı kıymetleri tesbit edilerek yazılmıştır.

Bâzi tecrübelerde neticelerin birbirinden beklenmiyen ayrılık göstermesi sebebi kolay izah edilemeyecek bir şekil göstermiştir. Hemoliz tecrübelerinde bu ayrılığı sebebi her defasında kullanılan kan mahlûlünün (belki tecrübeden evvel mürüz kalıbı herhangi meçhul bir tesirden) hususiyetlerinden ileri geldiği muhtakkak ise de, yumurta sarısı tecrübesinde bu hal vâki değildir. Zira bütün tecrübelerde yalnız bir ve aynı mahlûl kullanılmış olduğundan aradaki farklar zamanla aynı istikamette teselli etmemiştir. Bâzi hallerde, lâhusus toksin mahlûllerinde (meselâ akrep zehirlerinde), toksin tesirinin zamanla tegayyüre uğraması luhada ve bu ayrılıkta rol oynayabilir; diğer bir kısım tecrübelerle, hususiyetle nötralizasyon taamülünde tecrübelerin hazırlanması ekseriyetle bir kaç saatlık bir zamana ihtiyac gösterdiğinden, toksin dilüsyonlarına tesir iera etmesi ihtimali çok kuvvetlidir. Bu hakundan toksinin tesirini meydana çıkaracak olan ve bu neticeye göre ilâvesi lüzum gelen ve bir gr. toksine tetahuk eden kan ve yumurta sarısı mahlûlü gösteren vasatı kıymet bir dereceye kadar hakikî kıymete yaklaşmış bulunmaktadır.

Müteaddit tecrübeleri icap ettiren bazı toksinlerde, bir gr. toksine tetahuk eden son miktarın nisbeti ($\frac{1}{2}$) hesaplanmıştır. Bu nisbet meyent faraziyele göre her iki reaksiyonda daüma müsavi kalmak mecburiyetinde idi. Halbuki bu hiç bir zaman böyle görülmemektedir. Perfringens 141 ve tetanus 72 toksinlerinde karşılıklı olarak tecrübe edilen her iki reaksiyonda da esahı ayrılık zahir etmiş olması bu nazariyenin aksine bir durum arz etmektedir. Tetanus toksinin yumurta sarısını tersip etme hassası, hattâ pratikte kullanılan miktarın çok fazlası ile (0.08 gr.) tamamen mefkut olup, luma mukabil perfringens toksinin yumurta sarısı mahlûlü tersip eden miktarı eriyen kan miktarından 1.5 misli daha yüksektir. Fakat aynı bir toksin nevi için (perfringens 141 ve 227 toksinleri) de $\frac{1}{2}$ nisbetinin neticeleri beklenildiği gibi yekdiğerine yakın bir tetahuk husule getirmemektedir. Bundan anlaşıldığına göre her iki reaksiyonun birhürri ile olan münasabeti toksin mecmuasının muhtelif anasır ile alakadadır; yahut da bu hal şimuliyeye kadar henüz

Cetvel (Tabelle) IV
Hæmolysehemm erg durch normale Ferdesera (frischotme Zusatz)
Normal beygir serumları ile Hemolize mani olmak (Taze ve ilavesiz)

Serum	Kleinste eben partell hemmende serimedosis ancak mani olanen küçük serumduğu		durch 1 cc serum neutralisierbaré latex menge (1cc serum ile Vötralize stan laksin mlktarı)			
	0.001 perfring. T. 227 ile	0.02 tetanus T. 72 ile	0.005 Vibr S. T. 87 ile	Perfring. T. 227	Tetanus T. 72	Vibr Sept S. 87
166	0,003.125	0,003.125	0,000.78	0,32g	6,4g	6,4g
167	0,008.25	0,025	0,025	0,16g	0,8g	0,2g
168	0,000.78	0,003.125	0,000.78	1,28g	6,4g	6,4g
169	0,012.5	0,025	0,025	0,04g	0,8g	0,2g
170	0,006.25	0,1	0,000.78	0,16g	0,8g	> 6,4g
171	0,006.25	0,025	0,025	0,10g	0,8g	0,2g
172	0,003.125	0,001.56	<0,000.39	0,16g	1,8g	> 12,8g
173	0,006.25	0,012.5	0,025	0,32g	1,6g	0,2g
174	0,000.78	<0,001.16	0,000.78	0,16g	<1,8g	6,4g
175	0,000.78	0,001.56	0,025	1,28g	<12,8g	0,2g
176	0,000.78	0,001.56	<0,000.39	1,28g	1,8g	> 12,8g
177	0,000.78	0,001.56	0,000.78	1,28g	1,8g	6,4g
178	0,000.78	0,000.78	0,025	1,28g	2,6g	0,2g
179	<0,000.39	0,000.2	0,000.78	1,28g	10,7g	6,4g
180	0,000.78	0,012.5	<0,000.78	3,56g	1,6g	> 6,4g
181	0,000.78	0,000.78	0,000.78	1,28g	23,8g	6,4g
182	0,006.25	0,006.25	0,012.5	1,8g	3,8g	0,4g
183	0,000.78	0,003.125	0,000.78	1,28g	6,1g	6,4g
184	0,000.39	0,001.56	0,006.25	2,56g	12,8g	0,2g
185	0,001.56	0,001.56	0,000.78	0,04g	12,8g	6,4g
186	0,003.125	0,05	0,05	3,0	0,4g	0,1g
Grenzwerte	<0,000.39	0,0125	0,000.1-0,1	0,04 - > 2,56g	0,2-102,4g	0,1-> 12,8g
(Hudut kıymeti)						
Durchschnitt				0,38g	8,46g	4,36g
(vasati kıymet)						

taamıyla yakinen izah edilmemiş olan bâzan bir taamüle, bâzan diğer taamüle tevrecülh ederek arada şiddetle tesir yapan toksinin «keyfiyeti»nden ileri gelmekte ve böylece toksin 227 oldukça yüksek bir kan eritici, buna mukabil toksin 111 de ise daha iyi bir yumurta sarısı tersip etme hassası kemlini göstermektedir. *Mac Farlane Oakley* ve *Anderson* tarafından tavsiye edildiği gibi, serum titrasyonu için hemoliz reaksiyonu yerine yumurta sarısı mahlûlü ile Lipoidase reaksiyonunun ikamesi meclurriyeti olsaydı, elde edilen kıymet daima ve yalnız kullanılan toksin için mutaher olacağından, standart prensiplerinin tatbikiinde hile müşkülâta sechhiyet verildi. Serum titrajında her iki metot doğrudan doğruya karşılaştırıldığı zaman aradaki bu uygunsuzluk daha esatî bir şekilde göze çarpmaktadır (aşağıda sahife 00 bakınız).

Burada hiç bir muamele görmemiş normal heygirlerden alınan normal serum numunelerinde toksin nötralize edici tesiri bakımından bulunan husyat üzerinde durmak icap eder. Bu yalnız ve bilhassa hemoliz nötralizasyonuna taallük etmekte ve muhtelif nevilerdeki muaf serumların müteakip tecrübelerinde en ünde kullanılan yalnız üç muhtelif toksin neviye inlisar etmektedir: Perfrengens 227 toksini, Vibriyon septik 87 kuru toksini ve tetanos 72 kuru toksini. Bu tecrübelerle Standart perer pi tatbik edilmemiş, yani daima mukayeseye hizmet eden bir standart serumu ile karşılaştırılmamış olup, buna mukabil bunların neticelerini gösteren (Ceteel IV.) 1 cc. serumla nötralize olabilen (tesiri kalıdrabilen) toksin miktarı hesaplanarak gösterilmiştir. Şu halde aynı toksin nevi bahis mevzuu olduğu zaman, muaf serumlarla evvele ve sonradan yapılan nötralizasyon tecrübelerinin neticelerini karşılaştırmak imkân olduğu tesbit edilmiştir. Bunun üzerine her toksin ve tecrübe edilen 21 serumdan elde olunan vasatî nötralize eden doz ile 1 cc serum tarafından nötralize olabilen vasatî toksin miktarı hesaplanmıştır.

Bu neticelerden ilk defa göze çarpan nokta hiç bir muamele görmemiş olan heygirlerle bulunan nötralize edici dozların pek muhtelif oluşudur. Hurdut kıymetlerindeki değişiklik bakımından perfrengens toksininde 64, tetanos toksininde 512 ve vibriyon septik toksininde ise 128 misli yani kullanılan nisbetlerle 6, 9, 7 kademe elde edilmiştir.

Umumiyetle kabul edilen normal hemolizünlere spesifikitesine göre muhtelif toksinlerin kıymetleri her zaman yekdiğerleri ile muvazi gitmemektedir. Bir defa ve aynı heygirden (179) asgarî kıymet yani perfrengens ve tetanos toksini için aynı zamanda yüksek bir tesiri rastlanmıştır. Bu gibi yüksek kıymetlerin aynı zamanda mevcudiyeti veyahut da ademi mevcudiyeti tesalüfün eseri olmasından daha kesretle zahir ettiği göze çarpıyor. Müşahade edilen kıymetler vasatî kıymetin altında veya üstünde olduklarına göre iki guruba ayrı-

In vitro und in vivo Werte der Immunsera

Toxin	in vivo			(Hemolizile in vitro) in vitro durch Haemolyse						
	Perfring	Tet.	Vi. Sept.	Perfring 141			Perfring. 227			
				("saatt")			("saatt")			
				0,001	0,002	mittel	0,001	0,002	0,004	mittel
S 112										
Perfr. u. Tet.	50	1 250	—	50	50	50	50	50	50	50
S 106				a) 100		a) 100	a) > 50			
Perfr. u. Men.	100	—	—	c) 100	b) 100	100	b) 100	b) 50	50	> 70
S 126				a) 100		a) > 100	a) > 50			
Perfr. u. Tet.	100	—	—	c) 100	b) 100	100	b) > 100	b) < 25	50	65
S 120						a) 50				
Tet. u. Perfr.		800	—	c) 50		50	b) 50	b) 12,5		37,5
S 131										
Tet. Diphth u. Dys.		1 000	—	c) 12,5		12,5	b) 12,5			12,5
S 151 (Tet.)		500	—		b) 6,25	6,25				
S 161 (Tet.)		1 250	—	c) 3,1		3,1	b) 3,1			3,1
S 148 (Tet.)		800	—	c) 1,5		1,5	e) 6,25			4,9
S 159 (Tet.)		> 800	—	c) 3,1		3,1	e) > 25			15,6
S 156 1000 l Diphth.	—	—	—	c) 6,25		6,25	b) 6,25			> 6,25
S 144 Scorpion. u. Diphth	—	—	—	c) 6,25		6,25	b) 6,25			6,25
S 118 Meningok.	—	—	—	a) 12,5		a) 12,5				
S 158 Oedem. u. Tet.	—	—	—	b) 6,25	b) 3,1	7,3	b) 6,25	b) 6,25		8,3
S 136/6 Vi. Sept. u. Perfr.	—	—	150		b) 12,5	12,5	a) 25	b) 25		25
S 108 Scorp. u. Tet.	—	—	—	—	—	—	a) 25	3,1		1

Tabelle VI

Müşaf serumlarının vivo ve in vitro Kıymetleri

		In vitro durch Eigelbfaellung (yumurta sarısı tersibi ile in vitro)							
Tet. 72 (Vasalf)		VI. Sept. 87 (Vasalf)		Perfr. 141 (Vasalf)		Perfring. 227 (Vasalf)			
0,02	Mittel	0,005	Mittel	0,002	Mittel	0,002	0,001	Mittel	
	1250	a ₁ 150 b ₁ 150	100	10	50	50	50	50	
a ₁	1250	a ₁ 300		a ₁ 12,5		a ₁ 50	a ₁ 25		
b ₁	> 1250	b ₁ 60	456	b ₁ 25	18,75	b ₁ 50	b ₁ 25	37,5	
c ₁	1250								
a ₁	625	a ₁ 150	85	a ₁ 10		a ₁ 50	a ₁ 100		
b ₁	> 1250	b ₁ 20		b ₁ 30	50	b ₁ 50	b ₁ 100	75	
e ₁	2500								
a ₁	> 1250	a ₁ 300							
b ₁	5000	b ₁ 100	450			b ₁ 8,25	b ₁ 25	15,6	
c ₁	2500	b ₁ 20	20						
a ₁	625	625							
c ₁	312	a ₁ 600	600						
e ₁	312	b ₁ 150	150				e ₁ <1	<1	
c ₁	< 156	b ₁ 20	20				e ₁ <1	<1	
	156	d ₁ 600	600						
c ₁	625	b ₁ 300	300						
a ₁	156	a ₁ < 40							
b ₁	> 156	b ₁ 20	< 80	b ₁ <1	<1	b ₁ <1	b ₁ <1/4	<1/2	
c ₁	312								
e ₁	312	b ₁ 150	150				e ₁ <1/4	<1/4	
a ₁	> 156								
b ₁	> 156	150	150	b ₁ 6,2	6,2	b ₁ 6,2	b ₁ 6,2	6,2	
a ₁	> 156								
b ₁	> 700	a ₁ 150	150	b ₁ <1	<1	b ₁ 1,5	b ₁ <1	1	

Haemolysehemmung durch nomologe und heterologe

Serum	Kleinste hemmende serumdosis (mah olan en küçük serum doza)		
	0,001 Perfring T. 225	0,02 Tet. T. 72	0,005 V. Sept. C. 287
112	0,000,1	0,000,2 - 0,000,4	0,00025 - 0,0125
106	0,000,05	< 0,000,2 - 0,000,2	0,00156 - 0,00625
126	< 0,000,05	< 0,000,2 - 0,000,4	0,0125 - 0,05
120	0,000,1	0,000,1 - < 0,000,2	0,00156 - 0,00625 0,05
131	0,000,4	0,000,2	
151		0,000,4	
161	0,001,56	0,000,78	0,00156
148	0,000,78	0,001,56	0,00625 - 0,05
159	< 0,000,2 - 0,000,78	> 0,003,12	
156			
144	< 0,000,78	0,003,12	0,00156
	0,000,78	0,000,78	0,00312
118	0,000,4 0,000,78	< 0,001,56 - 0,001,56	0,05 — > 0,05
158	0,000,4	0,001,56	0,00025
135,6	0,001,56		
108	0,000,2	< 0,001,56	0,0016 - 0,0125
	0,000,2	0,000,2 - < 0,001,56	
150			0,0125
154	0,000,78		
157	0,001,56		
	0,080,78		
Grenzwerte (Hudut kıy.)	< 0,000,05 - 0,000,2	0,000,1 < 0,003,12	0,0016 - 0,0125
	0,000,2 - 0,001,56	—	0,0016 - > 0,05
Durchschnitts werte (Vasat kıy.)	< 0,000,1	0,000,9	0,00678
	0,000,94	—	0,018

(Tabelle) VII

Immunsera = Heterolog ve homolog muaf serumlarla
Hemolize mani eima

durch 1 cc serum n tralisierbare Toxiemenge
(1 cc serum ile n tralizе edilebilen toksin miktarı)

Perfring. T. 227	Tetanus E. 72	Vi. Sept. T. 87	Vorbereitung (Musmeile)
10g	50-100g	0,4-0,7g	Tet u. Parfr.
20g	> 100g	0,8-1,2g	Parfr. (man.) u. Tet.)
30g	50-100g	0,7-1,2g	
10g	> 100-200g	0,8-1,2g	Parfr. (Tet.)
2,5g	100g	0,4g	Tet. (Parfr.)
	50g	0,8g	Tet. (Diphth. u. Dys.)
0,64g	25g	0,8g	Tet.
0,32-1,28g	12,5g	0,4g	Tet.
1,28->5g	6,2g	0,2g	Tet.
> 1,28g	6,2g	1,6g	Diphth. (Tet-)
1,28g	25 g	<0,1g -0,1g	Scorp. (Diphth. u Tet mening. (Tet)
1,28-3,50g	> 12,5g		Oedem (Tet)
0,64	12,5g	0,8g	
2,06g			
5g	> 12,5g	0,4-1,2g	Vibr. sept. (Parfr. u. Tet.) Scorp. (Tet)
5g	> 12,5-100g	0,4g	
1,28g			Histolyt. (Tet)
0,64g			Histolyt. (Tet)
2,28g			Oedem. (Tet)
5->20g	<0,25-200g	0,4-1,2g	Homolog
0,82-5g	--	0,1-1,2g	Heterolog
> 13g	> 72,5g	1,5g	Homolog
1,8g	--	0,8g	Heterolog

İlacak olursa yalnız iki beygirde (21 tane) tetanos ve perfringens toksin kıymetleri birbirlerine nuyunmaktadır. Bundan başka 14 beygirde hütnün 3 toksin için yani 2/3 de bu tetabuk mevcut olup ihtimali hesapta bu nisbet yalnız 1/2 nisbetindedir.

Bu müşahedelerin spesifite meseleleri hakkında ifade ettiği manâ üzerinde, aşağıda hemolog ve heterolog muaf serumlarına ait tecrübelerin neticeleri ile birlikte izahat verilecektir. Fakat bundan evvel müferit olarak nötralize edici en küçük serum dozunu hakiki kıymeti bir araya toplanmış bulunmaktadır. (Cetvel V.) Aynı tecrübelerin neticeleri arasındaki farklar (Cetvelde a. h. e.) suretinde gösterilmiştir) o kadar vâksektir ki bundan vâsati kıymetin hesabı mümkün olmadığı anlaşılmaktadır. Buna mukabil yekdiğerleri ile itibatı olan sıralardaki serum kıymetinin muvazi gitmesi, istisnai hallerden (tecrühe hatâsı) sarfınazar, âşikâr olarak görülmektedir. Eğer neticeler inkân nisbetinde standart prensipleri esaslarına göre hesaplanacak olursa bu hal daha ziyade kendini gösterir ki, bir standart serumla birlikte karşılıklı olarak tecrühe edilen serumun mukayesesinden çıkan netice, muhtelif serumların «kıymet» ini irae eder (Cetvel VI.). Bunun için intihap edilen serum 112 nin hem perfringens (141) toksini ve hem de tetanos (72) toksinine karşı antitoksin titreleri keza hayvan tecrühesi ile de tayin edilmiş bulunmaktadır. Bu titrede aynı toksin nevi için invitro standart kıymet olarak teshit edilmiştir- Vibriyon septik (87) toksini için aynı şekilde homolog 135/6 serumunun in vivo kıymeti esas tutulmuştur. Buna mukabil histolitik 185 toksini ve akrep zehiri XV. ile yapılan tecrübelerin ekserisi kat'i bir şekilde sona erdirilmiş olduğundan, bunların neticeleri bu tabelâyâ geçirilmiştir. Yalnız prensip itibarıyla bu neticeler şimdiki kadar yapılan tecrübelerle tetabuk etmekte olduğu şüddiden söylenebilir. Standart serumu ile karşılıklı muayene edilemeyen serumlar (meselâ 150, 154 ve 157) tabelâyâ geçirilememiştir. Eğer serumlar standart serumu ile birlikte muayene edildiğinde, burada da ideal tetabuk husule gelmediği görülüyor: aynı serum ve toksinle tecrübeler tekrarlandığında bâzan neticelerin arasında chemmiyetli farklar zuhura gelmekte ve bunun gibi test toksin dozlarında ve aynı suştan istihsal olunmuş muhtelif toksin (Perfringens 141, 227) nümunelerinde de böyle farklar mevcut olmaktadır. Şayet her iki in vitro metodu karşılıklı olarak yapılacak olursa bunların da verdikleri neticeler yekdiğerini tutmamaktadır. Perfringens toksini için in vitro ve in vivo tecrübelerinin neticeleri prensip itibarıyla birbirini tutmaktadır. Fakat her iki in vitro metodu in vivo metodu yerine kullanılamaz, zira bu vaziyette netice her zaman itimat edilecek şekilde zuhur etmemektedir. Kullanılan toksin veyahut metoda göre bâzan bir ve bâzan diğerk bir serumun daha müessir olduğu görülmüştür.

Zamandılığı gibi tetanos toksini için de in vivo ve in vitro kıymetlerinin birbirine neyazi gitmesi mümkün değildir. Bunun gibi viriyon septik toksini de bazen in vitro olduğu yüksek bir kıymet gösterdiği halde in vivo kıymet için böyle bir titre beklemek mümkün değildir.

Tabelâ II tesrihelerim neticesinden elde edilen her bir toksinin vasatı kıymetini yalnız tek bir bir kıymet olup hakikate ancak bir dereceye kadar yaklaşılabilmektedir. Fakat hakiki bir kıymet olmayan bu kıymetten sonra nazari usulü menencens toksini için hem hemolizin hem de yunusya sarısı serumları dahilindeki en yüksek antitoksin kıymetini, doğrudan doğruya yunusya sarısı tok için de ilk menencensye tâli maddat haygirlerde in-situ gelmesi için olarak sızılmaktadır. Fakat antilizinün orta kıymetini (Standard serumunun 1/1 - 1/3 3) daha ziyade yalnız heterolog immünizasyonun tâli tutulması şartlarında kabul etmektedir. (S. 100, 131, 359). Aynı hal tetanos anti heterologu için de aynı olsa gerektir. Fakat heterolog immünizasyona tâli tutulmuş haygirlerde tetanos antilimolizinin meydana getirdiği heterolog immünizasyona atfedilemez. çünkü bütün haygirlerimiz gibi bu da ası maksadıyla iki defa tetanos antitoksinini ile aşılanmış bulunmaktadır.

İkinci sıralı münahede edilen az veya çok yüksek Antilimolizin titri ilk menencensin neticesi olup olmadığı izaha muhtaçtir. Bunun normal ve hiç menencens görünüşü haygirlerde olduğu gibi hayvanın şahsi ayrılığına atfedilmesi belki mümkün dahilindedir. Bu noktayı halletmek için, tabelâ IV, de olduğu gibi terim edilmiş olan ve yine oradaki gibi I cc. serumla nötralize olabilen toksin miktarı kullanarak elde edilen bulgular Tabelâ V, de toplu olarak gösterilmiştir. Şu kadar ki bir serumun mükerrer kıymetleri arasında müsavatsızlığın zuhuru, muhtelif serumların vasatı kıymetleri ile münaselette olup olmadığı hakkında, vasatı kıymetlerin hesabında esas tutulmuş ve böylece gösterilmiştir. (Cetvel VII.) Homolog olarak ilk menencens gören serumların grubuna, aynı toksin nevi yalnız bir kere hile kullanılan hayvanlardan elde edilen serumlar konulmuş olduğundan, tetanos toksini için ası delayisiyle tesrihe edilen bütün tetanos serumları buraya girmiş bulunmaktadır. Buna mukabil viriyon septik toksini için bu hal yalnız bir tek serum (135/6) kategoriye girmektedir, geri kalanların hepsi heterolog gruba dahil olmaktadır. Elde edilen bütün rakamlarla bir katıyet mevzu olamamakla beraber, her iki tabelânın hissiyetiyle 3 grubunu gösterdiği farkların yekdiğerleri ile mukayesesi unmayen bir mâna ifade etmektedir.

Perfeengens toksininde homolog serumlar grubunu hem hudut kıymetleri ve hem de vasatı kıymet bakımından, heterolog ve normal serumların diğer iki grubundan kat'i olarak ayrılmaktadır. Fakat bu her ikisi arasındaki

fark âşikâr olmakla beraber, heterolog muaf serumlar daha müessirdir. Bilhassa heterolog muaf serumların vasatî nötralize edici dozu, normal serumlardakinin yarısından daha azdır. Bu hal normal serumlarda bir çoklarında pek cüzî miktarda (0,0001 cc.) nötralize edici tesir gösteriyor. Yani her hangi bir sehpel antilizin titerini arttırmış bulunuyor. Bundan başka her bir heterolog immünizasyonun antiperfrengens titerini arttıracakı iddia edilemez. bilâki bu grupta bulunan 13 serumdan bir kaç tanesinde şüphesiz bu titer yükselmediği gibi, hem hudut ve hem de vasatî kıymeti oldukça aşağıda bulunmaktadır.

Bu iki grup arasındaki âşikâr farkın, sistematik heterolog immünizasyonun mevcut olup olmamasından ileri gelen ve daima kendisini gösteren yeğâne fark ile münasibette bulunması mecburiyeti vardır.

Evelece işaret edildiği gibi, heygîrlerimiz tetanoza karşı aşılanmış olduğundan, tetanos toksiniyle saf heterolog immünizasyon bahis mevzuun olmadığından, bu gibi heygîrlere normal ve muamele görmeyenler grubuna ile mukayese edilemeyeceği tahîdîr. Halbuki yukarıda söylenildiği üzere her bir neticenin ayrı ayrı nütulâsında in vitro kıymetin in vivo kıymete ayımadığı, bilâki yüksek titeri hiçbir zaman ilk homolog immünizasyonun doz ve devam müddetine bağlı değildir. Yalnız hiperimmünizasyona tâhî tutulan tetanos heygîrlerinde değil, aynı zamanda tetanos aşısı ile uzun zaman evvel aşılanan ve hattâ hiç bir ilk muameleye tâhî tutulmayan yalnız bir heygîrde (179) çok yüksek bir antilizin titeri görülmüştür. Buna mukabil çok aşağı titer daima hiç muamele görmeyen heygîrlerde mevcut olup, hiperimmünize edilenciler ise kısmen düşük bir kıymet (159) göstermektedirler. Bunun gibi immünize edilen heygîrlerdeki vasatî seviye hiç muamele edilmeyen heygîrlerdekinden daha yüksek değildir. (En küçük nötralize eden serum dozunun hudut kıymetleri 0,0001 = 0,00312 ve karşı 0,00156 = 0,0002 cc.).

Âşikâr bir tetanos antilizin titerinin yükselmesini temin eden faktörün yalnız spesifik immünizasyon olduğu şüphelidir. Hayvanın bu yoldaki irsi ve ya kildî dispoziyonu, uygunluğa hâzırlarında antitetanos lizini husule getirecek diğer bir teşbihin mevcudiyetinin bunda âmil olması ihtimalî mevcuttur. Bu gibi teşbihler bilhassa bâzı heterolog immünizasyonla methaldar olabilir (meselâ Perfrengens toksini veya akrep zehiri gibi).

Bu hal vibrion septik toksininde tamamen başka bir şekilde arz etmektedir. Cetvel IV. ve VII. deki birbirine tetabuk eden rakamlar karşılaştırılırsa, heterolog ilk muamelelerin antihemolizin titer üzerine tesiri âşikâr bir surette görülmektedir. Zira normal heygîrlere bâzan helki ile tesadüfî olarak ilk mu-

muamele gören haygırlardan daha çok yüksek bir titer göstermekte hattâ biraz daha yüksekte bulunmaktadırlar. 0.018 cc. heterolog immünizasyon titerine karşı normal hayvanlarda 0.01172 cc. vasatı en küçük nötralizе edici doz). Yapılan 3 tecrübeden yalnız bir tek heterolog serumun vasatı kıymeti normal kıymetten daha yüksek bir kıymet (0.00673) göstermiş olması, spesifik immünizasyonu menfi tesiri ile izah olunamaz. Fakat bu toksinle de aşikâr farkların mevcudiyeti gözle erpınmaktadır. Bununla bu serumları veren haygırlara tesadüf eden spesifik tesirlerden ileri gelmiş olması ile kolayca izah olunamaz.

Hiç muamele görmemiş haygırlarda bu 3 nevi toksin için tesirlerin birliğine nispeten gücüğü görülmüş idi, aynı hakınımlan muaf haygırların serumları peklik edilecek olursa, hâzır müferit hallerde yekdiğerine tetabuk göstermelerine rağmen, meselâ serum 106 ve 120 ile olduğu gibi böyle muaf bir kaideye ileri sürülmeyeceği anlaşılr. Hiç muamele görmiyen haygırlarla bu 3 nevi toksine karşı görülen ve muafiyetle kabul edilen nazariyeye göre bu tetabuk hali, muayene edilen hemolizinin (belki de diğerlerinin) müsterek anasını ihtiva etmesi hakınımlan bu kaideye nymamaktadır. Bu nazariye şayet doğru olsaydı, böyle heterolog toksin ile yapılan sistematik immünizasyonun hemen her defasında veya hiç olmazsa büyük bir ekseriyetinde yüksek bir tesir görülmeli ve kendisine ait diğer antitoksinleri husule getirilmesi muhteriyeti olabilirdi. Bütün bu tecrübelerden-anlaşıldığına göre bazı anti-toksik serumların polivalan tesiri münakaşa edilemiyecek bir hakikattir. Bu hal belki de daha ziyade spesifik vaz'ın ilk kademesi olabilir. Son zamanlarda *Hansowitz* tarafından ortaya çıkarılan ve antijenin determinat gruplarına ait olan immünize edilen hayvanların globülinine zamanla plâstik olarak nyması **hakkındaki nazariye de bu hâdiseye tetabuk etmektedir.** Bu ilk kaideye yarı spesifik antikordan teşekkül etmekte olup buna benzer yapıdaki muhtelif antijenlere oldukça nymakta (meselâ muhtelif hemoliziner) ve bu suretle müteadit antijen tesiri göstermektedir.

Böyle Polivalan antikolların yüksek spesifik olanlarının yanında, devamlı spesifik immünizasyonunda da husule gelmesi icap eder ve hattâ bâzi immün serumlarında heterolog kıymeti daha yüksek bir tesir hassası kazanır ki, pratik serum tabakatında bu hal tip tefriki meselesi ile nisbet edilirse daha ileri bir değer kazanır. Heterolog temel muafiyet kurulduktan sonra immünizasyonu *Ramon* tarafından gösterilen karışık antijenlerle temadî ettirmek belki mümkün olabilir. Böylece şimiliye kadar zannedilen bir çok cihetlerde müessir polivalan serumlar elde edilmesi ihtimal içerisinde. Bu serumların müteadit toksinlere ve hususiyile kendisini husule getiren mikroba karşı olan tesiri belki monovalan serum ile en az aynı kıymette ve hattâ daha yüksek bir

kıymette olması mümkündür. Bunlar Primer polivalan (P. P. serumlar) denilen serumlar birbiriyle karıştırılmak suretiyle hazırlanan serumlarla mukayese edilmektedir. Primer polivalan serumların pratik serum tatbikatında fevkalâde faydası hakkında fazla tafsilâta lüzum yoktur.

Hulâsa:

I. Muhtelif antiperfrengens serumlarının tetkikiinde, yalnız kullanılan bir perfrengens toksini (141) in in vivo (Kobayda deri altı) ve in vitro (hemolizin nötralizasyonu) kıymetlerinde az veya çok bir tetabuk görülmüştür. Başka bir suştan hazırlanmış diğer bir perfrengens toksini (166) nın in vitro kıymeti evvelkiler gibi olup, fakat in vivo bütün serumlar, hattâ toksin 166 ile elde edilen serumlarla tamamen tesirsiz kalmıştır. O halde Toksin (166) nın in vivo ve in vitro olarak tesir yapan müşterek bir unsuru (Alfatoksin) yanında keza diğer ve yalnız in vivo tezahür eden bir unsuru (Zetatoksin) ihtiva etmesi lâzımdır. Fakat bu sonuncu unsur en az tetkik edilen serumlarda kendisine nyan antitoksinler husule getiremediği anlaşılmaktadır.

II. Eğer daha fazla sayıdaki diğer immün serumların in vitro ve in vivo tecrüheleri karşılaştırılacak olursa, bilhassa hiç bir zaman perfrengens toksini verilmemiş beygirlerin serumunda oldukça ve bir kaç kere yüksek anti-toksin miktarının bulunduğu göze çarpar. İn vitro titrasyon ekseriya hayvan tecrübesinden daha yüksek bir kıymet göstermekte olup, in vitro titre edilen her iki nevi perfrengens toksinleri tamamen olmasa bile prensip itibariyle yekdiğerine uyabilmektedir. Perfrengens toksini ile müştereken ve keza in vivo tesir ettiği farzolanamıyan müessir bir antijen anâsırı, muayyen heterolog immünizasyondan sonra aneak yüksek bir antitoksin titeri (tetanos ve difteri toksinlerinde olduğu gibi) göstermektedir.

Asıl uzviyetin büyük bir reaksiyon hazırlığı karşısında perfrengens anti-toksini husule getiren tenbihlerin neticeleri, bu tenbihin tabiatı ile sıkı bir surette alâkadardır.

III. Muhtelif bakteriel hemolizimleri (Perfrengens, Vihriyon septik, Tetanos toksinleri) ve hiç muamele görmemiş beygirden elde edilen büyük bir serum gurubu ile yapılan hemolizin nötralizasyon tecrübelerinde, nötraliz edici kudretlerinde fevkalâde büyük farkların mevcudiyeti görülmüştür. Bu tecrübelerde muhtelif toksinlerin tesirleri bakımından yekdiğeri ile muvazi gitmesi meşrut değilse de, tesirin çok defa birbirine tetabuk ettiği göze çarpması hunda nonspesifik bir sebebin mevcudiyetine işaret etmektedir.

IV. Eğer homolog veya heterolog muamele gören beygirden elde edi-

len serumlarla aynı şekilde, adı geçen toksinin (ve diğerlerinin) anti hemolitik tesirleri tecrübe olunursa, perfringens toksini için (madde II. deki neticeleri tekit etmekte) heterolog immünizasyona tâbi tutulan beygirlerde, hiç muamele görmemiş beygirlerin serumunda âşikâr bir tefevvuk görülmektedir. Tetanoz toksini için heterolog immünizasyonun böyle bir tesiri doğrulan doğruya meydana çıkarılamaz, çünkü muaf beygirlerimizin hepsi daha evvel aşı maksadiyle spesifik tetanoz ana toksinini almış bulunmaktadırlar. Buna mukabil hiperimmünize edilen tetanoz beygirlerinin antilizin vasatı seviyesi (in vivo nispeten yüksek antitoksin titeriyle), heterolog immünizasyondan evvel yalnız tetanoz aşısı ile aşılanmış beygirlerdekinden belki bir fark göstermemektedir. Keza hiç bir muameleye tâbi tutulmamış beygirlerden bir kısımla yüksek anti toksin kıymeti bulunmuştur. Bunun için bâzı şahsiyetlerde belki diğer tenbih tesiri ile tetanoz toksinine müessir bir antilizinin husule geldiği kanaati hasıl olmuştur.

Vibriyon septik toksini için heterolog immünizasyondan sonra görülen antilitik kabiliyetin yükselmesi, muamele görmemiş beygirlerde teslüt edilmemiştir. Her iki gruptaki münferit beygri serumları arasında görülen farklar, spesifik tabiatta bulunmayan meçhul bâzı antilizin yapan faktörlerin tesiriinden ileri geldiğine işaret etmektedir.

V. Muayyemelerin bir kısmı karşılıklı olarak hemolizin nötralizasyon tecrübesiyle aynı zamanda *Mac Farlan, Oakley, Anderson*'a göre bununla uygun netice veren yumurta sarısı tersip reaksiyonunu alkoyma (Hemmung) tecrübeleri bir arada yapılmıştır. Her iki metodun tecrübeleri neticesi sabit olmadığından, bunların in vivo titrasyon usulü yerine kullanılması düşünülmez. Eğer toksin yalnız muayyen bir kompozisyona tâbi olarak (Alfatoksin) kullanılırsa neticeler esas itibariyle yekdiğerine uyabilir. Şayet multibelif toksinler kullanılacak olursa burada da her iki metodun gösterdiği neticeler tamamen birbirine uymamaktadır.

VI. *Haurowitz*'e göre Antitoksin serumların Polivalan tesirleri, spesifik antitoksin tavazzununun ilk kademesi olarak kabul edilmesi lâzımdır. Eğer polivalan tesir bâzı muaf serumlarda yüksek ölçüde zahir edebilirse, bundan pratik serum tathikatında istifade olunabilir.

Zur Spezifität der Antitoxine, zugleich ein Beitrag zur Titrierung der Gasbrandseren durch die Hämolyse resp. Lipoidserreaktion.

von Dr. St. Baecher.

Zusammenfassung

I. Bei Prüfung mehrerer Antiperfringenserum ergab sich nur für das eine der verwendeten Perfringentoxine (141) mehr oder weniger gute Übereinstimmung der in vivo (im intracutanen Meerschweinchenversuch) und in vitro (im Hämolysehemmungsversuch) gefundenen Titer. Mit einem Perfringentoxin anderer Herkunft (166) wurden zwar in vitro entsprechende Werte der Sera festgestellt, in vivo aber waren sämtliche Sera, auch die mit dem zweiten Toxin selbst gewonnenen vollkommen unwirksam. Dieses Toxin (166) würde also neben einer gemeinsamen in vivo und in vitro wirksamen Komponente (Alfatoxin) noch eine weitere nur in vivo in Erscheinung tretende (Zetatoxin *Prigge's*) enthalten, die aber mindestens in den untersuchten Seren gar nicht zur Bildung von entsprechenden Antitoxinen geführt hatte.

II. Bei Ausdehnung der vergleichenden in vivo und in vitro Prüfung auf eine grössere Anzahl anderer Immunsera, insbesondere auch von solchen Pferden, die niemals eine Vorbehandlung mit Perfringentoxin durchgemacht hatten, fanden sich auch bei letzteren, mehrfach beachtliche Antitoxinmengen. Bei der in vitro Titrierung ergaben sich meist höhere Werte als bei der Prüfung am Tier und die Resultate der in vitro Titrierung mit den beiden verschiedenen Perfringentoxinen waren nur grundsätzlich, aber nicht vollkommen übereinstimmend. Erhöhte Antitoxintiter zeigten sich nach bestimmten heterologen Immunisierungen (mit Tetanus oder Diphtherietoxin), bei denen die Annahme einer mit dem Perfringentoxin gemeinsamen auch in vivo wirksamen Antigenkomponente kaum zulässig erscheint. Der Erfolg der Reizwirkung, die bei an sich erhöhter Reaktionsbereitschaft zur Bildung von Perfringentantitoxin führt, ist aber doch weitgehend von der Natur dieses Reizes abhängig.

III. Mit verschiedenen bakteriellen Hämolytinen (Perfringens-, *Vibrio Septique*- und Tetanustoxin) an einer grösseren Gruppe von Seren, die von vollkommen unbehandelten Pferden stammten, durchgeführte Hämolysehemmungsversuche liessen allerdings auch unter diesen ausserordentlich grosse Unterschiede in der Neutralisierungsfähigkeit erkennen. Dabei bestand zwar kein zwingender Parallelismus der Wirksamkeit gegenüber den verschiede-

nen Toxinen, aber doch eine ganz auffallend häufige Übereinstimmung, die auf eine einheitliche unspezifische auslösende Ursache hinweisen könnte.

IV. Würden in analoger Weise eine Reihe Sera von homolog oder heterolog vorbehandelten Pferden auf ihre antihämolytische Wirksamkeit gegenüber den gleichen Toxinen (und anderen) geprüft, so ergab sich für das Perfringentoxin (in Bestätigung der Resultate unter II.) eine deutliche Überlegenheit der Sera von Pferden, die eine heterologe Vorbehandlung durchgemacht hatten, gegenüber denen von unbehandelten Tieren. Für das Tetanustoxin konnte ein solcher Einfluss heterologer Immunisierung zwar nicht direkt bewiesen werden, da alle inmanen Pferde infolge der Tetanusschutzimpfung gleichzeitig auch spezifisch vorbehandelt waren. Da aber das Durchschnittsniveau der Antily sine bei den hyperimmunisierten Tetanuspferden (mit ziemlich hohen Antitoxintitern *in vivo*) nicht merklich höher lag als bei denen, die vor der heterologen Immunisierung nur gerade die Tetanusschutzimpfung durchgemacht hatten, und da hohe Antily sinwerte vereinzelt auch bei ganz unvorbehandelten Pferden gefunden wurden, wird angenommen, dass manche Individuen auch auf andere Reize hin mit der Bildung eines Antily sins antworten, das gegenüber Tetanustoxin wirkt.

Für das *Vibrio septique* Toxin konnte zwar eine Erhöhung der antily sischen Fähigkeit durch heterologe Vorbehandlung gegenüber den unvorbehandelten Tieren in keiner Weise festgestellt werden. Die grossen beobachteten Unterschiede zwischen den einzelnen Pferden in beiden Gruppen lassen aber doch auch auf die Einwirkung unbekannter Faktoren auf die Antily sinbildung schliessen, die kaum spezifischer Natur sein können.

V. In einem Teil der Untersuchungen wurden parallel mit den Hämolysecentralisierungsversuchen Hemmungsversuche einer nach *Mac Farlane, Oakley* und *Anderson* mit ersteren identische Resultate gebenden Fällungsreaktion in Eigelblösung durchgeführt. Im Hinblick auf die Unzuverlässigkeit der Einzelresultate mit beiden Methoden kann von vornherein nicht daran gedacht werden, sie als Ersatz der *in vivo* Titrierung zu verwenden, mit der sie übrigens grundsätzlich nur übereinstimmen, wenn Toxine bestimmter Constitution verwendet werden (Alfatoxin). Demgemäss stimmen auch ihre Resultate bei Benützung verschiedener Toxine nur unvollkommen überein.

VI. Die *Polyvalente Wirkung antitoxischer Sera* ist im Sinne von *Haurowitz* als *Vorstadium der spezifischen Einstellung der Antikörper* zu deuten und, wenn sie in manchen Immunsereen in beträchtlichem Masse sich ausbilden liesse, bei der praktischen Serummanuwendung mit Nutzen zu berücksichtigen.

Literatur

- 1 — *Bächer* St. Veränderungen im Antikörperbestand unter dem Einfluss heterologer Immunisierung. *Wien Klin. Wschr.* 1932 Nr. 10.
- 2 — *Bengston* J. H. Studies on the standardization of vibrio septique antitoxin. *Publ. Health. Rep.* 1934, p. 251.
The standardization of gas gangrene (perfringens) antitoxin. *Publ. Health. Rep.* 1934, p. 529.
- 3 — *Bengston* J. A., *Stewart* S. E., u. *Clampitt*, J. M. Etude sur la toxine du bacille perfringens. *Bull. trimestr. Organ. Hyg. (Soc. Nat.)* 1938 (7) p. 867.
- 4 — *Benzoni* G. Ricerche biologiche sulla tossina del *B. perfringens*. Nota I. Sull'azione della tossina del *B. perfringens* negli animali da laboratorio. Nota II. Sull'azione dell'emotossina del *B. perfringens* in vitro ed in vivo.
Nota III. Tossina del *B. perfringens* e Iecitina. *Boll. Ist. sieroter.* Milan, 1938, (17) p. 745, 754 u. 813.
- 5 — *Battle* G. A. H. and *Trevan* J. W.
The action of *Vibrio septique* and *B. Welchii* toxin on isolated organs.
Brit. J. of exp. Pathol. 1928 p. 182.
- 6 — *Borthwick* Grizel R. Über die antigenen Eigenschaften der Gifte der zur Gruppe des Welch-Eränkelschen Gasoedembazillus gehörenden Mikroorganismen, nebst Bemerkungen über die experimentelle Erzeugung eutero gener Anaerobieninfektion bei Schafen.
Zbl. Bakt. J. Orig. 1935 (134) p. 289.
- 7 — *Borthwick* Grizel B. Untersuchungen über die Wertbestimmung des antitoxischen Oedemationsserums.
Zschr. Immun. 1936 (37) p. 329.
- 8 — *Colebel* J. et *Feigin* B. Sur le rapport entre la staphylotoxine et les toxines des anaerobies de la gangrene gazeuse.
C. r. Soc. Biol. 1936 (122) p. 133.
- 9 — *Colebel* J. et *Feigin* B. Sur la communauté d'antigènes de la toxine du

- B. histolytique et de la staphylotoxine.
C. r. Soc. Biol. 1937 (126) p. 137.
- 10 — *Celarek J. et Stetkiewicz S.* Contribution à l'étude des hémotoxines de la gangrène gazeuse.
C. r. Soc. Biol. 1936 (122) p. 143.
- 11 — *Dalling T., Glenny A. T., Mason J. R. and O'Brien R. A.*
The testing and standardization of *B. Welchii* (Perfringens) antitoxin.
Brit. J. of exp. Pathol. 1928 p. 43.
- 12 — *Dalling T. and Ross H. E.* Clostridium welchii: Notes on the relationship between the types of cultures and the production of toxin.
J. comp. Path. a. Ther. 1938 (51) p. 235.
- 13 — *Davoli R. e Furbetta F.* Ricerche sulla composizione antigenica della tossina del Clostridium perfringens.
Boll. Ist. sieroter. Milan 1940 (19) p. 592.
- 14 — *Davoli R.* Confronto fra la tossina del B. del carbonchio sintomatico (CL Chanvoci) e la tossina del vibrione settico di Pasteur.
Boll. Ist. sieroter. Milan 1940 (19) p. 610.
- 15 — *Farago F.* Über Dissoziationserscheinungen der Fraenkel-Welch Bazillen.
Zbl. Bakt. I. Orig. 1935 (133) p. 139.
- 16 — *Gildemeister E. und Schlossberger H.*
Über die Wirkung des Toxins der Erreger der Gasbrandgruppe auf die Kaninchenhornhaut.
Zbl. Bakt. I; Orig. 1932 (126) p. 527.
- 17 — *Glenny A. T., Llewellyn - Jones Mouna and Mason J. H.*
The intracutaneous method of testing the toxin and antitoxin of the «gasgangrene» organisms.
J. of Path. 1931 (34) p. 201.
- 18 — *Glenny A. T., Barr M., Llewellyn - Jones M., Dalling T. and Rosen H. E.*
Multiple toxins produced by some organisms of the Cl. Welchii group.
J. Path. 1933 (37) p. 53.
- 19 — *Glotowa E. W., Ostrowskaja O. A., Ssilanowa J. W. u. Milaschewskaja.*
Über die Wertbestimmung der Gasoedemseren.
Zbl. Bakt. I. Orig. 1934 (132) p. 57.

- 20 — *Hartley P.* and *Bruce White P.* Etalon international pour le sérum anti vibrion séptique.
Bull. trimestr. Org. Hyg. (Soc. Nat.) 1935 (Nr. spéc.) p. 13.
- 21 — *Haurowitz F.* Neue Ergebnisse der Immunochemie.
Med. Klin. 1938 Nr. 26.
- 22 — *Jensen Cl.* Etalon international proposé pour le sérum antihistolytique.
Bull. trimestr. Organ. Hyg. (Soc. Nat.) 1936 (5) p. 720.
- 23 — *Kreuzer E.* Zur Kenntnis serologischer Verwandtschaftsbeziehungen einiger pathogener Anaerobien.
Zschr. Immunf. 1939 (95) p. 345.
- 24 — *Lahiri D. C.* Experimental studies in guide the selection of the most satisfactory type of anti-Welchii serum for prevention and treatment of gas gangrene in man.
Ind. J. med. Res. 1938 (26) p. 401.
- 25 — *Macfarlane, Oakley and Anderson* Haemolysis and the production of opalescence in serum and lecitho-vitelin by the Toxin of *Clostridium Welchii*.
J. of Path. a. Bact. 1941 (52) p. 99.
- 26 — *Mc Coy E.* and *Mc Clung S. L.* Serological relations among sporeforming anaerobic bacteria.
Bact. Reviews 1938 (2) p. 147.
- 27 — *Mason J. H.* and *Glenny A. T.*
The in vitro titration of *B. Welchii* antitoxin by its haemolytic power.
J. of Path. 1928 p. 629.
- 28 — *Mac Gaughey C. A.* The separation from *Clostridium Welchii* of variants which differ in toxicity and antigenic structure.
J. Path. 1933 (36) p. 263.
- 29 — *Menk W.* Die Werthemessung der antitoxischen Gasödemsera.
Zbl. Bakt. I. Orig. 1930 (115) p. 401.
- 30 — *Menk W.* Zur Wirkung des Pararanschbrandhaemolysins.
Zbl. Bakt. I. Orig. 1931 (123) p. 55.
- 31 — *Nagler F. P. O.* Observations on a reaction between the lethaltoxin of *Cl. Welchii* (Type A) and human serum.
Brit. J. exper. Path. 1939 (20) 473.

- 32 — *Nagler F.* Experimentelle Untersuchungen über die serologischen Eigenschaften des Fraenkel'schen Gasbazillus (*B. Perfringens*) III. Mitt.
Zschr. Immunf. 1940 (97) p. 273.
- 33 — *Nagler F. P. O.* The estimation of the combining power of *Cl. Welchii* (Type A) toxoid.
J. of Path. a. Bact. 1941 (52) p. 105.
- 34 — *Prigge R.* Experimentelle Untersuchungen über die serologischen Eigenschaften des Fraenkel'schen Gasbazillus (*B. perfringens*) I. u. II. Mitt.
Zschr. f. Immunf. 1936 (89) p. 477 u. 1937 (91) p. 457.
- 35 — — Über Wirksamkeit und Antitoxingehalt des Gasbrandserums.
Dsch. med. Wschr. 1937 p. 1906.
- 36 — *Reed G. B., Orr J. H. and Baker M. C.* Gasgangrentoxin production.
Proc. Soc. exper. Biol. a. Med. 1939 (42) p. 620.
- 37 — *Schnayerson A. F. and Samuels S. L.*
The relationship of two hemotoxic antigens in *B. Welchii* growth products.
J. Immunol. 1930 (18) p. 141.
- 38 — *Seiffert G.* Eine Reaktion menschlicher Sera mit Perfringentoxin.
Zschr. Immunf. 1939 (96) p. 515).
- 39 — *Sordelli A., Ferrari J. et Jimenez de Asua F.*
Détermination de la valeur des sérums antigangréneux I. *Bac. welchii*. II. Sérums antioedématis. III. antioedématis sporogènes IV. Sérums anti vibrion séptique.
C. r. Soc. de Biol. I. 1929 (99) p. 1513, II. (100) p. 147, III. (100) p. 148, IV. (100) p. 150.
- 40 — *Svartz N. et Brodd C. A.*
Recherches sur les propriétés hémolytiques du bacille de Welch-Fraenkel obtenu par culture.
Act. med. Scand. 1931 (75) p. 450.
- 41 — *Taylor A. W. and Gordon W. S.* A survey of the types of *Cl. welchii* present in soil and in intestinal contents of animals and man.
J. of Path. 1940 (50) p. 271.

- 42 — *Tzekhnovitzer M. et Karouth T.*
Essais de titrage par voie cutanée des antigènes gangréneux
et des sérums antigangréneux.
C. r. Soc. de Biol. 1930 (103) p. 1094.
- 43 — *Walbum L. E. and Reymann C. G.*
The production of toxins by *Clostridium Welchii*.
J. Path. 1933 (36) p. 469.
- 44 — *Walbum L. E. and Reymann C.* Etalon international pour le sérum an-
tioedématis.
Bull. trimestr. Org. Hyg. (Soc. Nat.) 1935 (Nr. spéc.) p. 42.
- 45 — *Walbum L. E. et Reymann G. C.*
Memorandum sur un étalon international pour le sérum an-
tihistolytique.
Bull. trimestr. Organ. Hyg. (Soc. Nat.) 1936 (5) p. 752.
- 46 — *Weinberg M.* Progrès réalisés dans l'étude des microbes anaérobies de-
puis la guerre.
Presse méd. 1936 p. 1913.
- 47 — *Weinberg M. et Barotte J.*
Synergie des anticorps du sérum antigangréneux polyvalent.
C. r. Soc. de Biol. 1928 p. 562.
- 48 — *Weinberg M. et Barotte J.*
Renforcement réciproque des facteurs antigéniques, toxiques
et microbiens dans la préparation des sérums antigangréneux.
C. r. Soc. de Biol. 1929 (100) p. 94.
- 49 — *Weinberg M. et Barotte J.*
Toxines du *B. perfringens* et sérums antiperfringens.
Presse méd. 1929 p. 361 u. C. r. d. Soc. de Biol. 1929 (100)
p. 733.
- 50 — *Weinberg M., Davesne J. et Sanchez C.*
Synergie des antigènes et production d'anticorps spécifiques.
Presse méd. 1929 p. 5 u. C. r. d. Soc. de Biol. 1928 (99) p. 1824.
- 51 — *Weinberg M., Davesne J. et Prévot A. R.*
Titration des sérums antigangréneux.
C. r. Soc. de Biol. 1932 (110) p. 249.
- 52 — — — Recherches sur la standardisation des sérums antigangréneux.
Ann. Inst. Past. 1932 (40) p. 387.

- 53 — *Weinberg M.* et *Guilliaumie M.* Les anaérobies du groupe *perfringens*,
holosérum antiperfringens.
Presse méd. 1936 p. 569 u. p. 1262.
- 54 — *Weinberg M.* et *Guilliaumie M.* Recherches sur les antigènes de l'espèce
perfringens.
Rev. d'Immunol, 1936 (2) p. 513.
- 55 — *Weinberg M.* et *Guilliaumie M.*
Receptivité du cheval aux différents antigènes de l'espèce
perfringens. Holosérum antiperfringens.
C. r. Soc. Biol. 1937 (125) p. 982.
- 56 — *Weinberg M.* et *Guilliaumie M.* Holosérum antiperfringens.
Rev.d'Immunol. 1937 (3) p. 485.
- 57 — — et — Nouvelles recherches sur le titrage de sé-
rums antiperfringens.
C. r. Soc. Biol. 1937 (126) p. 656.
- 58 — — et — Titrage des sérums antigangréneux.
C. r. Soc. Biol 1938 (127) p. 1084 u. (128) p. 122.
- 59 — *Weinberg M.* et *Guilliaumie M.* Détermination du titre antitoxique des
sérums antiperfringens A, C., et D.
Rév. d'Immunol. 1939 (5) u. 5.
- 60 — *Weinberg M.* et *Guilliaumie M.* De la nécessité d'apporter des modifi-
cations à la technique du titrage du sérum antiperfringens.
Bull. trimestr. Organ. Hyg. (Soc. Nat.) 1938 (7) p. 333.
- 61 — *Weinberg M.* et *Guilliaumie M.* Préparation et propriétés des toxines
perfringens, vibrion septique, histolytique et oedematiens.
Toxinogènes en présence de pyruvate de soude et d'acide
ascorbique.
C. r. Soc. Biol. 1939 (131) p. 1150.
- 62 — *Zeissler J.* Infektionen durch anaerobe Bazillen.
Klin. Wschr. 1934 p. 825.
-

İlaçların ve zehirlerin Farmakolojik muayeneleri hakkında (*)

Prof. Dr. Paul Pulevka

Türkçeye çeviren
Dr. Nafiz Uzluk .

I. Umumi kısım.

Farmakoloji, yaşıyan uzviyet üstünde devâların tesirinden bahseden ilimdir. Bundan dolayı ilaçlar, fazla miktarda veya yanlış olarak kullanılırsa, uzviyete zarar veren zehir gibi telâkki edilebilir. Buna mukabil umumiyetle zehir olarak tanınmış olan bir çok maddeler küçük dozlarda çok kıymetli şifa tesirine mâliktirler. Böylelikle ilaç ve zehir mefhumları arasında kesin bir sınır çekilmeyip zehirlerin tesirleri ilmi ile ilaçların tesiri ilmi birbirinden ayrılmayacak surette yekdiğerine bağlıdır: Kimya noktasından tarif edilen maddelerin, uzviyet veya uzviyetin kısımları üstündeki tesirleriyle, objektif olarak meşgul olan Farmakoloji ve toksikoloji bir vahdet teşkil ederler. Bundan dolayı, böyle tesirleri muayene metodu esas itibariyle yekdiğerinin aynı olup, ancak teleolojik nokta nazarından faydalı veya zararlı tesirden bahsetmek mümkündür. Bizim çalışma tarzımız umumiyet itibariyle şu esasa - canlı hayvanlar, tecrübe hayvanı olarak bâzan insan da kullanıldığı vâkidir - «kendi üstünde tecrübe» nehatlarda yahut vücuttan ayrılmış fakat hayatiyetini muhafaza eden uzuvlar meselâ kalp, bağırsak, rahim, alale vesaire gibi... Yahut ensaic üstünde veya hücreler üstündeki tesirlerin muayenesine dayanır.

Farmakolojik tesirlerin mihanikiyeti hakkındaki mühim bilgiler, ferment'lerin ve uzviyet tarafından ihzar olunan diğer maddelerin, farmakolojik tecrübe ile mütalâası, böyle maddelerin kimyevî usullerle istihsalinden sonra öğrenilmiştir. Bu gibi kimyevî usullerin muayenesi, uzviyetteki ekseriyetle karışık olan teamüllerin izahı için bizi tam manâsıyla kimyevî tetkikata sevkeder. Diğer bâzı sahalarda olduğu gibi, farmakoloji ile kimya, lürbirinin huluduna girmiş bulunurlar. Burada da göreceğimiz gibi farmakoloji, metodları itibariyle fizyoloji, patoloji, hayati kimya, kimya ve fizik gibi lür çok mühim ilmi şuhelerinden istianede hulunur.

Farmakolojinin mevcudiyeti, metodlarıyla tayin edilemez, bilâkis gaye ve maksadı ile taayün eder. Farmakolojinin gayesinin tâkibinde, kimyevî

(*) Şifahi konferansta daha kısa söylenmişti. 26-12/1940.

maddelerin biyolojik tesirlerinin nihaiyeti izahında tabii ilaçla tedavinin ilmi esaslarına ve endogen, exogen zehirlenmelerin teşhis ve tedavisine götürür. 2. Meyer et Gottlieb yeni ilaçların sentezi veya keşfi ve eskiden mevcut olanların yeni kullanma şekillerinin bulunması inkanlarına bir temel teşkil eder. Hormon, Vitamin, Enzim gibi zihayat tabiatın mühim maddelerinin keşfi, bunların tesirlerinin keşfi vasıtasıyla vukua gelmiş olup burada fizyoloji, farmakoloji ile birleşmiştir. Bundan başka farmakoloji, fizyolojiye pek kıymetli malumat vermiştir; çünkü farmakon, yaşamakta olan uzviyetin mütaalâası ile yapılır. (Stranko) - hayvanî veya nebati asalâi cisimlerin araştırılmasında yalnız farmakolojik tecrübeler düşünmüştür. Kimyevî bünyenin nispetiyle farmakolojik tesirlerin izahı meselesi hallindeki güçlükler, müteakib vaziyetleriyle kimyaya büyük bir inkişaf haşılanmış, maddenin bünyesindeki Fiziki - Kimyevî hususiyetleri ve tekâmülleri hakkındaki mütaalâaları ile yeni ilerleşmiş ve tasavvurlara yol açmıştır. Burada farmakoloji ile kimya arasında birbirinden müteakibilen alıp verme olduğu görülür.

Tabii veya diğer biyolojik mühim maddelerin kendi farmakolojik hususiyetlerinin tamması için biyolojik usul ile maddelerin kontrolü ve titraji gibi daima uğalmakta olan pratik vazifeleri Farmakologa yüklemektedir. Keza nasıl kimyager maddeyi, kendi kimyevî reaksiyonu ile tanıyabilirse Farmakolog dahi bunu, biyolojik tesirlerin yardım sayesinde ifa eder. Tesirin şiddeti, müessir maddenin miktarı vazifesini görebilir. Bu, kimyevî veya farmakolojik metodların her ikisi hâzi hâzâlarda maddelerin isbatı veya titraji için nevi, safiyet, miktar... muayenesinin gayesi ve hâzi sair vasıflara göre tercih olunur. Bâzi unsurlar, kimya usulü ile tam veya kolay olarak tâyin edildiği gibi, diğer hâzıları da farmakoloji metodu ile muayene olunur. Bâzılarında ise bu iki metodtan yalnız bir tanesi kabili istimaldir. Bu cihetle esasları o kadar haşka haşka ve kendisine ait anlayış o kadar muayyen teferuatlıdır ki fazla tafsilâta girmeden burada ancak bir hâzılarını söyleyeceğiz. Ya kabili istimal pratik hiç bir kimyevî teamül vermediğinden yahut esasen böyle bir usul mevcut bulunmadığından bir çok maddeler, biyolojik olarak isbat edilebilir. İşte bir çok Hormonlar, Vitaminler bu nevidendir.

Farmakolojik test o kadar hassastır ki faraza kimyevî olarak ishat edilmek için icaheden miktarın çok altında ve pek azdır. Bu halde yalnız Farmakoloji usulü ile tâyin edilebilir. Böyle farmakolojik muayeneler devai ve Toksikolojik olarak şiddetli müessir olan hormon, vitamin Alkaloid, Glukosid vesaire gibi mühim maddelerde hılbassa kullandır. Bir çok vakalarda, Farmakolojik teamül kimyevî teamüle nazaran daha hususidir. Kimyevî muayenelere nazaran maddenin müessiriyeti kirlemiş olmakla pek az tegayyüre diğer ola-

cağından farmakolojik tecmüllerde bu cihet daha mühim bir fayda temin eyer. Bir çok müessir mısurların karıştırılması ile husule gelen mahlûtan tesiri teker teker maddelerin hasil eylediği tesirin tevafuk ettiği yekûnını tamamiyle başka türlüünü hasil eyer. buna da shep müessir maddelerin birbirine karşı olan Potenzi takviye veya buna manî olmasından dolayı meydana gelir. Mamafih teker teker maddelerin müessiriyetinin farmakolojik olarak ishat edilmesine manî teşkil etmez. (Aşağıdaki mürekkep ilâçlar kısmı ile mukayese edilsin).

Eğer bir maddenin veyahut maddeler mahlûtunun nevî ve müessiriyeti üstüne tam bir fikir elde edilmek istenirse, bir çok hallerde kimyevi ve farmakolojik olarak muayeneler yapmak icaheder. İki metud birbirini ikmal lâzân tasdik, lâkin nadiren biri, diğerinin yerine tamamiyle kaim olabılır.

Büylelikle Farmakolog ile kimyagerin çok sıkı olarak birlikte çalışmaları ihtiyacı hasil olup bir ilâcin veya bir zehirin tesirini anlamak için kimyevi terkilimini kimyevi tahlil ile keşif ve istihsal için tabip ve farmakologun beraberce çalışması gerektir. Meseleye cevap vermek için bahis meczum olan işe tahlil neticesi kâfi müdir, yoksa bir diğer hilyatına müessiriyet tecrübesi icaheder mi, bunlarda ancak büyük farmakolojik tecrübelerle dayanarak hüküm verilir. Bu karar, mühim ilâçlar hakkında hekim ve hastayı ilgilendirir.

Pratik shepler dolayısıyla ilâçların ve zehirlerin farmakolojik muayenesi, Enstitümüz için türlü türlüdür. İlâçların Devlet kontrolü, kimyevi maddeler vasıtasıyla snai zararlar dahil olmak üzere zehirlenme vak'aları, içme sularının, yiyeceklerin, kozmetik eşyasının, küçük mazarrathı hayvanları yok etmek için kullanılan maddelerin, keyif verici zehirlerin ve buna benzeyen maddelerin muayenesi Enstitüye aittir.

Türkiye'de ilâçların Devlet kontrolü: Sıhhat Vekâleti tarafından Merkez Hıfzıssıhha Müessesesinde icra ettirilmektedir. Bilhassa kimyevi ve Farmakolojik bir çok vak'ada, keza seroloji ve bakteriyoloji şubelerinde ifa olmaktadır. Böyle maksada muvafık kontrolü icra edilmeyen menleketlerde natihp tesiri bulunmayan veyahut zararı dokunan ilâçlar ticarete sürülür. Kontrolün bulunması, ilâc hazırlayan fabrikaları ve tüccarları, kendi mallarının iyi bir şekilde hazırlanmalarını ikaza müessir olur. Kontrolde, nadir olmamak üzere, hatâli, yahut kayıbeti kalmamış ilâçlar bulunduğunda Vekâlete haber verilmele böyle kötü ilâçlar ticarete sevkten men edilir. Sıhhat ve İctimai Muayene Vekâleti, yeni bir ilâci Merkez Hıfzıssıhha Müessesesinde muayene ettirdikten sonra ancak ticarete çıkarma rûhsatını verir. Kullanılması sırasında kendisinden heklenniyen zararlar gösteren ticaretteki ilâçlar da keza yurdun bir çok yerinden muayene için ekseriya gönderilmektedir.

Zehirlenme vak'alarını izale için Enstitümüzde Kimyevi ve Biyolojik metodlar, anlaşıldığı veçhile, birlikte çalışırlar. Burada bâzan yemekler, yahut ilâç bakiyesi, mide muhteviyatı, ülüden alınan maddeler ve buna benzeyen şüpheli maddelerle zehiri meydana çıkarmak için yalnız biyolojik muayeneler yapılır. Bâzan yiyecek maddelerle zehirlenme vak'aları olur. Bâzan dahi zehir, bakteriler tarafından meydana getirilir ki o zaman bunu anlamak için hayvan tecrübesi lâzımdır. Böyle vak'alarda etrafıca muayene bakteriyologlar ile beraber çalışmayı icahettirir. Zehirin biyolojik olarak muvakkat bir zaman için bulunması Lâbilitesi hasebiyle tekrar gıdanın içerisinde kaybolduğu vak'alarda lunna biyolojik olarak bulunması veya bulunmamasını ishat, büyük ehemmiyeti haizdir. Peynirle zehirlenme bakterilerle olur. Bal ile zehirlenmede arıların usare topladığı otların zehirli bulunması sebep olur. (Bunların hicineisi hakkında Dr. Remziye Erkmen, ikineisi için Abdullah Ungan'ın yazıları neşrolunmuştur. Mütercim).

Zehirlenme ârâzi husule getirdiğinden şüphe edilen ilâçların kontrolunda, muayyen zehirlerin, farmakolojik muayeneler vasıtasıyla bulunmaması büyük ehemmiyeti haizdir. Yalnız kimyevi muayene yapılırsa, albumini havi maddelerin bakterilerin tesiri vasıtasıyla tefessüh ederek pitomâin haline gelecek hatâ husulünü aettirir. Yalnız kimyevi muayene yapılırsa, albuminin parçalanması ile husule gelen pepton misilli tefessüh esasları, zehirli nebat alkaloidleri ile kolayca karıştırılır. Stass-Otto terid usulleri ile, zehirli alkaloidler, eter, klorforma alınarak tayin edilebilir. Bunlar umumiyetle alkaloid reaktifleri ile rüsup meydana getiriciler ve muayyen nebatî alkaloidler gibi hakiki alkaloid reaktifleri tesmülü veridiler. Lâkin böyle maddeler, farmakolojik tesiriyle muayyen nebatî alkaloidlerle muayyen reaksiyon husule kettirmezler. Alkaloid ve tefessüh esasları, kimyevi ve biyolojik tecrübelerle birbirinden ayırd olunnlar. Böyle vak'alara hen pratikte burula ve başka yerlerde tesadüf eyledim. Bu vâhette işlen maddeler hakkındaki Kobert (5) in ifadesi bugün dahi doğrudur: «Hayattaki ârâz, fizyolojinin kontrol tecrübesi ârâzları ve kimyagerin verdiği malûmat bôşirini tanıyorsa, hakikat o mevzu maddenin ta kendisidir.» Maalesef doğrudur, her eümleye dikkat edilmediği devirlerde ülüme cezaları hükmedilmiştir. Farazâ ezza meselesi bir zehirlenmedir. Ülümün âzasında bulunan bir zula maddeyle mi yoksa bakterilerin tesiriyle mi hasıl olmuştur, yoksa hacîten birisi vasıtasıyla mı konuldu, bunu kontrol gerektir.

Hulâsa bir çok zehirlerde çok defa sem «Ağız kâfi nûktarda mevcut ise, yalnız kimyevi metodla isbat olunabilir. Hastalık ârâzi, vahut ölüm vukua gelmiş ise bulunan veya şüphelenen tesir ile mi husule gelmiştir; farmakolojik tecrübe bütün zehirlenme vak'ası üstüne malûmat verir. Muayyen zehirin mümkün ve gayri mümkün olan tesirleri üstüne verilen birbirine yakın malû-

mat ve yahut zehirin miktarı, hüküm verecek hâkim için en büyük değeri kazıdır. Vak'anın Farmakolojik, diğer tâbirle tıbbî muayene ve tetkiki kimyevî tahlil neticesi kâlar ehemmiyetlidir. Burada dahî kimyager ile Farmakolog sıkı olarak beraber çalışmalıdır. Tariheli farmakolog bir çok vak'alarla insanla yahut sairde tesvümüm ârazını tanıyarak vak'anın mühim hususiyetine göre yapılarak muayenelerin muvaffakiyeti için ehemmiyetli dayanak noktaları bulur. Bâzan dahî yalnız geçmişine bakarak teşhisini koyar. Aşağıdaki vak'a bunn tasvirî yarar: Müellif lizzat Prof. Dr. Fakrî'nin «Ankara Nümm Hastanesi Çocuk Hastalıkları Kliniği Müdürü» tarafından 3 yaşındaki bir çocuğun ağır hastalığı için kliniğe yatırılmıştı. Profesörün mülahazasına göre vak'a bir zehirlenmedir. Maschakına göre annesi çocuğuna Türkiye'de çok kullanılan halk ilâci - badem yağınla az miktarda vermiştir. Onu müteakip çocuk morarmış, kendini kaybedilmiş, gün nefes almağa başlamış. Müellif çocuğun gürlüğünde Siyanoz hafiflemiş ise de yine âşikâr görülmüyordu. Teneffüs daha güç, sunr yine bulandı. Maschakına göre toksikoloji ile anlaşılıyordu ki badem yağı yerine hakiki olmayan acı badem yağı Nitrobenzol verilmişti. Buna göre irabeden muayeneler, usulî ilâresinde yapılmıştır. Çocuk kaunun Spektroskopik muayenesinde Metahaemoglobün bulunmuş, ilâç hakicesi pişede olmakla o dahî muayene edilmiştir Nitrobenzol zehirlenmesini muhakkak tasdik eylemiştir. Anasının verdiği bilgiye göre çocuğa verilen Nitrobenzol miktarı 1-2 gram tahmin ediliyor. Mamafih bunn da bir miktarı kusmakla dışarı atılmıştır. Çocuk iyi oldu.

Bu târif edilen vak'anın hilâfına olarak ekseriya olageldiği gibi muayene edilecek mahle farazâ müle muhteviyatı, büyük abdest, sülük gibi az miktarda olur, yahut muayene edilecek zehir hakkında ctraflı bilgi verilmeyerek Lâhoratuvaya gönderilirse o zaman muayene için gereken usulün derhal plâna uygun şekilde serılması, muayene edilecek madde'nin türlü usullerle tükennersi vaktin hoşâ gitmesi tehlikesini önlemek maksadıyla vak'anın geçmiş ve gösterdiği ârazlar lüzumsuz diyerek atılmayıp yazılması ve bütün bunlarla birlikte lâhoratuvaya yollanması lâzımdır. Toksikologa ârazlar hakkında bildirik bildirilmek ve muayene edilecek nesne ne ise «büyük abdest, sülük, müle muhteviyatı, kan, zehir...» bur ne ise işaret olunmalıdır. Bunların bildirilmesi, zehirlenin geçmiş ve ârazları Toksikolog için yalnız sematik değil, belki plâna uygun muayene edilebilmesi için pek çok değerlidir.

Kimyevî mahleler vasıtasıyla meydana gelen suai tahriplerin muayenesinde, kevir veren zehirlerin muayenesinde, zarar veren hayvanların yok edilmesi için kullanma mahlelerin muayenesinde vesair buna benzeyen yerlerde yukarıdaki sual içerisinde iş görüldü (Strub 3) diyor ki: Mazarrath seylorlu mücatlelede kullanılan Oxityamur ile mücreur yahut arsenik yahut Saıyâ İtt-

zıssıhhası yahut sımai zehirlerin farmakolojisi, bilinmedikçe teessüs edemez. Türkiye'de, mazarratlı şeyleri öldürmek için - faraza bitleri, çiftçilikteki mazarratlı hayvanları itlâf için kullanılan maddelerin yalnız kimyevi terkipleri değil bit öldürme tesirleri, keza büyük hayvanlara mazarrat verip vermediklerini kontrol etmek dahi Türkiye'de Merkez Hıfzısıhha Enstitüsüne verilmiştir.

İlaçların ve zehirlerin Farmakolojik muayenelerinin umumiyetle görüş noktaları aşağıdaki hususî misaller kısmında daha iyi anlaşılacak bir şekilde olmak üzere yazılmıştır.

II. Hususî kısım.

Burada Farmakoloji Şubesinin 1935 İlk Teşrininden itibaren yaptığı bir çok cepheli faaliyet hakkında bilgi verilecektir. (4) Türkiye'nin resmi devlet farmakolojik kontrolleri vazifesini görmek üzere açılmış olup beş yıllık varlığında laboratuvarlarını tanzim, iç düzenini, çalışma arkadaşlarını sıralamış ve aşağıdaki cetvelde gösterildiği gibi yıldan yıla çoğalan büyük sayıdaki mühim sorular üstüne çalışmıştır.

CETVEL : 1.

Merkez Hıfzısıhha Müessesesinin resmî tecrübevi muayeneler yapan Farmakoloji şubesi.

	1936	1937	1938	1939	1940	1.1.40-31.10.40
1) Satış müsaadesi almak için yapılan ilaç muayeneleri.	—	—	—	—	—	Yekûn
a) Türkiye'de yapılan tedavi maddeleri	3	154	152	139	74	522
b) Yabancı ülkelerde yapılan tedavi maddeleri.	9	86	155	157	134	541
2) Arzu üzerine yapılan ilaç muayeneleri.	—	—	59	69	61	189
3) Toksikolojik muayeneler.	6	23	32	48	80	189
4) Sigara gibi içilen zehirlerin muayenesi.	—	16	41	75	78	210
5) Mazarratlı hayvanları öldüren maddeler muayenesi.	6	—	—	10	17	33
6) Adliye ve polis tarafından göüderilen şeylerin muayeneleri.	1	—	7	9	25	42
7) Muhtelif.	—	4	8	6	27	45
Yekûn	25	283	454	513	496	1771

Yukarıdaki mneyeneler yalnız sayısı bakımından değil, nevî itibariyle de uzun zamanlara ve büyük mesaiye ihtiyaç göstermiştir.

Şubemizde şimdiliye değin yapılmış olan resmî mneyenelerle diğer aurlara-ğa değer misaller üstündeki çalışmamız, nevilerine göre, aşağıda sıralanmıştır.

İlaçların, zehirlerin tetkik ve tecrübesi, Standardizasyonlar, devâî ilaçların kontrolü ve diğer farmakolojik, toksikolojik mneyeneler,

Hypophys-önpağası Hormonu Gonadotrope

Aschheim - zondek'in gebelik temülü

Oestragnes Hormonu ve bunun yerini tutacak synthetikalevâ

Gelikörperhormone «Sarı cisim»

Erkeklik Sexuallormone

Epithel cisimcikleri ekstraktı

Adrenalin ve akrabası (Ephedrin, Ephetonin, suprifen, Veritol v.s.)

Mahfazai feykalkilye kırsı hülâsası (Mahfazai feykalkilye kırsı kıymetinin titrağı için tıbbî edebiyatta yazılı olan metodlar ile bizim mneyeclerimiz diğer müellifler tarafından memnun bulunmayan meticelere tevatuk etmektedir.)

Insulin, Biyolojik kontrolü ve küçük miktarda istihsal tecrübeleri,

Synthalin,

Vitamin A,

Vitamin B 1,

Vitamin C,

Digitalis, strophanthus, Scilla v.s.,

Çavdar meclumuzu hülâsası,

* Aconitin

* Veratrin

* Atropin, Hyoscyamin ve akrabaları (Emülün, Homatropin, Novatropin v. s.)

* Scopolamin

Physostigmin ve synthetik akrabaları (Prostigmin)

- * Cocain
- * Novocain (Néocain, Ultracine v.s.)
- * Stovain
- * Alypin.
- * Pantocain ve diğer Lokalanaesthetica.
Cafein ve akrabası Purin müstakkatı
Histamin
Torantil.
Acetylcholin.
Adenosinphosphorsäure, Adenosin, Muskulextrakte.
Padutin.
Coniin
Sparteïn.
- * Lobeliaalkoloide.
Strychnin
- * Andromedotoxin.
- * Opiumalkoloide ve Derivate (Morphin, Codein, paracodin, Dionin, Di-
laudid, Dicodid, Eucodal, Heroin etc.)
- * Papaverin ve akrabaları.
- * Dolantin.
- * Haschisch (Esrar) ve genevîr otunun müessiriyeti üstüne muayeneler.
Saponine (Meselâ polygala Senega etc.)
Anthelmintica.
Valeriana.

Organ ve nebat hülâsalarının devâ mahlûtlarının v.s. gibi yukarıda söyle-
nen maddeleri ihtiva eyleyen şeylerin Standardisationı.

Hemostatika (Kan dindiriciler meselâ Clauden, Manetol)

Diuretica (Sidik söktürücüler).

Yeni eski synthetik ilâçların Toxiciteleri kontrolü (Arsenolenzole, Sulfo-
namide ve diğer Chemotherapeutika, Narkotika, Antipyretika, Analeptika) bu
devâlar hülhassa intravenös şırınga olunurlar, ve bir çok hususî müessir mad-
delerden mürekkep olan ve deri muhatâ gıça, türlü türlü mesicler, sidik yolları
ve sairedeki mevzî taharrüslerini göz önünde tutarak tesirleri ve yahut böyle

...(*) Yıldız işaretini tutan devâların muayenesi bizim hususî metodumuz-
la iera edilmektedir; fakat bununla beraber umumiyetle kullanılmakta olan
metodlar dahî çok defa bizim maksadımıza ve şartlarımıza uygun olarak tâ-
sil olmaktadır. ...

maddelerden şüphelenilerek muayeneleri (Hardal, kunduz hıccığı = Cantharidin, eroton, göz damlaları gibi muhafî gışa dezenfektanları, yara ovaltan emler, saç suları, saç boyaları, kıl düşürme maddeleri, et içerisine sırınga alınan devâlar v.s.)

Harp zehirli gazlarının detoksike edilmeleeri:

Haşerat öldürücü maddelerin muayenesi, bunların büyük hayvanlara zararlı olup olmadığı.

Kan zehirleyen maddelerin muayenesi (Metahaemoglobin -C O- Haemoglobini yahut yukarıda söylenen zehirle zehirlenme.

* Bir çok gıda vasıtaları ile zehirlenme (Peynir, hal, haşhağyağı ve sair) yahut bir çok hazır yemekler vasıtasıyla zehirlenme.

* Türkiye'de biten türlü türlü nehatların farmakolojik muayenesi (Et sarımsağı, Onupardon, Anadolu çayı, Lathyrus, Parietaria, Zakkum = Rhododendron, Canalis = kenevir utu.)

Ankara Nümunne Hastanesine zehirlenerek yatan hastaların teşhis ve tedavisi için müşavere maksadı ile yapılan dâvetler.

Suâi zehirler üstüne hükûmetin sorgusu ile verilen farmakolojik raporlar, eritici maddeler, madeni zehirler, hoya maddeleri, yakıcı maddeler, keyif verici zehirler, ilaç kontrolleri, vitamin meseleleri ve huna benzeyenler.

Ankara'daki Hıfzıssıhha Mektehindeki Hükümet tabipleri Tekâmül Kurslarındaki farmakoloji ve toksikoloji üstüne dersler, tıbbî müsamerelerdeki konferanslar, kongreler ve Merkez Hıfzıssıhha Müessesesindeki konferanslar.

Yukarıdaki cetyelde gösterilmiş olan istatistik çalışılan maddelerin ehemmiyetini ve bir çok cihetlere şümlünü umumî sıhhat için tecrübi Farmakolojinin pratik ehemmiyetini göstermektedir.

Aşağıdaki izahlar, Farmakoloji şubesinin (4) faaliyetinden misaller arz edip hassaten ilâçların ve zehirlerin farmakolojik muayenelerini anlatır. Burada yalnız farmakoloji şubesinde kullanılmakta olan tecrühelerden bahsollunacak, tabiatıyla tarafımızdan kullanılmayan sair metodlar üstüne kısa ve anlaşılır izahlarda hahurulacaktır. Burada bizim çalışma tarzımızı anlatmak için gereken tecrübe sonuçlarından kısaca söylenecektir. Umumî alakayı çeken şeylerden ise diğer mevzularda genişçe bahsollunacaktır.

Burada söylenen tecrüheler hıhıhassa aşağıdaki hayvanlar ve hayvanlar iş birliği ile yapılmıştır:

Doçent Dr. Remziye Hisar

Dr. Remziye Erkinen

Dr. Aziz Tefvik Yeğinsoy

Dr. Eyüp Canat

Şazile Edesen

Necdet İneckara.

Vitamin preparatları :

Vitaminlerden bir çoğunun i-bat ve tıtrajı için biyolojik metodlar bu âne değin fevkalâde hususîdir. Mamafih kimya metodları da bu iş için keza pek kıymetli hizmetler görmektedir. Aşikârdır ki, tıbbî veya umumî biyolojik maksatlara yaramak üzere kimya metodlarının kritik olarak kıymetlendirilmesi, büyük biyolojik tecrübelerle mümkündür. Vitaminlerin tıtrajında kimya ve biyolojik neticelerin birbirine aykırı düşmesinden dolayı biyolojik hususların değeri daha kıymetli olur. "Ve Biyolojiyi kıymetlendirir.

Vitamin C.

Vitamin C'nin kimyevî tıtrajını bozabilen türlü türlü sebeplerden bir kısmı bellidir. Ascorbin hamızının (Vitamin C) tıtrasyonu, (6) Tillman'a göre Dichlorophenol - İndophenol ile yapılmaktadır ki bu madde ascorbin hamızı ile temasa gelince irca ile iravi bir renk meydana çıkar. Fakat diğer mürci Reduktif maddelerin bulunması yüksek kıymeti yarıltabilir. (Meselâ Cystein, Gluthathion, Pyrogallol, ısıtılmış kalemî şeker mahlulleri ve kısmen bilinmeyen başkaca maddeler). Bozucu maddeleri ortadan kaldırmak şimdiye kadar mümkün olamamıştır. Bâzan biyolojik tıtraja göre daha büyük bir kıymeti ifade eder. Buda bilhassa limon ve portakal bir misal teşkil eder. Uzun müddet saklanmış olan limon suyu usaresit kimyevî metoduyla Vitamin C den pek az hattâ varla yok gibi düşük bulunduğu isbat edilmesine mukabil Biyolojik usul sayesinde tıkrîben 1. cc. usareye tckabül eden 0.1 miligram ascorbin hamızı bulunduğunu meydana koyar. Bu hâdisce Stepp, Kühnan ve Schroder (7) Vitamin C'nin ihtiva eylediği müessir maddelerin kimya metodu ile değil belki biyolojik unayenlerle tesirini meydana çıkarmaya hizmet eyleyerci fikrini vermektedir.

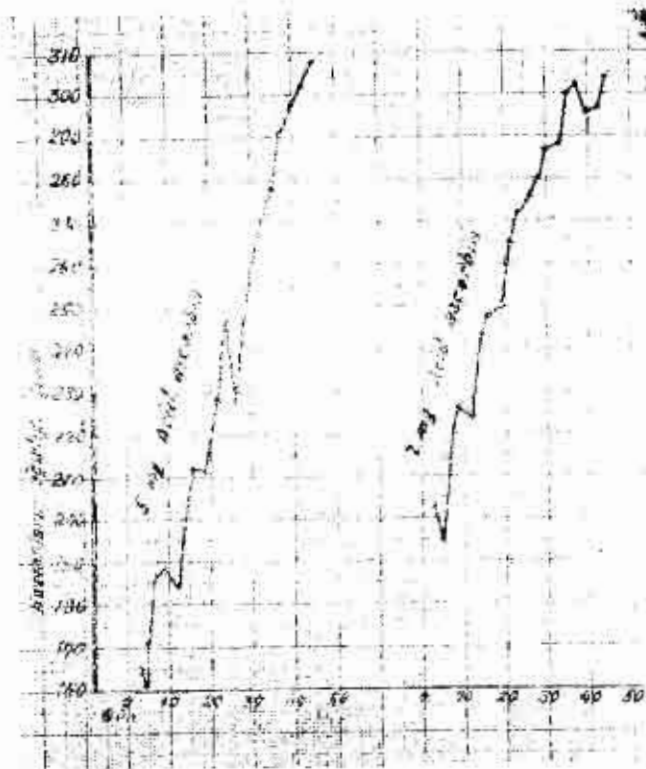
Bunlara vitaminlerin biyolojik titrajına örnek olarak Alman Vitamin C. nin muayenesi Enstitümüzde de kullanıldığı misillii Kassner (8) ve Coward'ın usulüne göre yapılmaktadır. Tercübe hayvanı kolaydır. Eğer bu hayvan (koyu) Vitamin C. siz hür yemle beslenirse (insanda dahi hüyledir) skorluta yakalanır. Skorluta ârzaları: koyuda vitamin C. siz yemle beslenmesinden 2 - 3 hafta sonra aşikâe olur. Ağrılık azalması, dişlerin sallanması, kemiklerin kırılma halii, oynak yerlerde ve mihati gösâbi kanamalar, oynak yerlerin şişmesi, hayvana dokunulduğunda ağrı demesi, göğüste teshih dizisi hüçiminde taneler olur. İmlar hayvan gerek eadı olsun, gerek ölümlen hemem sonra yemlen otupside hayvanın Avitaminin-e C. den öldüğünü ishata yarar. İşte hüyle hür hayvana muayenesi isimen devâ ve yalut gıda halinde verildiğinde skorluta işi eber. Yalut skorlutun meydana gelmesine katı durursa bu Vitamin C. nin ihtimşamı tenesi ishata olur. Verilen V. C. nin miktarı kemmi müarla biyolojik olarak titrajı, hayvanın tercibe strasında tartılması ile takdir ummahilic. Bu işe elverişli olmak üzere yaşları, ağırlıkları, beslenmeleri ve yasamaları hürlirini tutan kulaylarıno maksula yeterek kadar hazırlanması gerekir. Farmakoloji: tercibe hayvanların kemli tarafından üretmesi, hayvanların her hususta hürlirine hüneyişini hazırladığından sunnen sağlar. Fek tahülic ki bu hümm Farmakolojik tercibelede de hüyledir. Hüyle hayvanlar miktarları hüşka hüşka V. C. verildiği takdirde hayvanların ağırlıklarının artmaları da hüşka hüşka göre olur. Farazâ iki hayvana 1 gün müddetle gün de 2 miligram Aseorlin hamızına tekahül eden 5 miligram vitamin C. verildiğini ve diğerlerinin V. C. siz yemle beslendiğini 1 sayılı şekil göstermektedir.

Görüldüğü gibi Aseorlin hamızından çok miktarda alan hayvan, diğer hayvana göre fazla siklet almıştır. Hayvanların hassaslığı hüşka hüşka öldüğü müddetle titraj sunnen hüçen olması için tercibe hayvanı sayısı çok olmabılır. Titraj tercibesinin imelikleri hakkında aşağıdaki dememe hünekleri verilir:

12 koyu 4 der olmak üzere 3 gurupa ayrılmıştır. Günde hüçüncü gurup taki hayvanlar 2 miligram, iküncü guruptakiler 3 miligram, 3 üncü guruptakiler 5 miligram aseorlin hamızı, vitamin C. siz yem içerisinde konulmuştur.

12 koyu, dörder olmak üzere 3 gurupa ayrılır. Verilen vitamin C. siz yem içerisinde günde 1 üncü guruptakilere 2 miligram, 2 üncü guruptakilere 4 miligram, 3 üncü guruptakilere 5 miligram aseorlin hamızı konulmuştur. Müstahzaratı, sulu bir mahfûl yapılıp hür pipetele, hayvanların ağzına hüçyen miktarlarıla öleülerek verilir. Hayvanları bu işe alıştırma işi tercibeden hü hafta önce günde hür pipetele öleülü miktar (0.50 - 2 cc.) olarak verilerek kolaylaştırılır.

Aşağıdaki cetvel 2, 42 gün müddetle her guruptaki hayvanın ağırlığının artışı münhanisini vasatı olarak göstermektedir.



(Şekil 1)

Güney 2 Millig. dozlayışıyla 5 Millig. Ascorbinsavure olan kobayların ağırlık münhanisi. Abscisse: günler sayısın. Ordinatu: ağırlığın gramını gösterir.

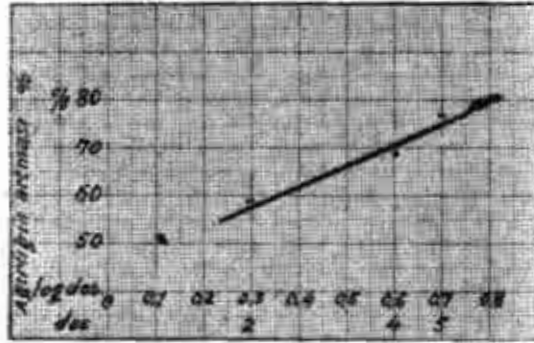
Gewichtskurve zweier Meerschweinchen bei täglicher Gabe von 2 mg. bezw. 5 mg. Ascorbinsäure. Abscisse: Zahl der Tage. Ordinate: Gewicht in Gramm.

CETVEL : 2

Kobaylar, ascorbüt hamuzundan başka heca dozlarda verilmesi suretiyle ağırlıkları arttığını netleşenine devane 42 gün süzmüştür.

Kobay sayısı	Ascorbüt hamuzunun günlük dozu	Yırlık artışın ilkinde göre ortalama %
4	2 Millige.	59
1	4 Millige.	69
1	5 Millige.	77

Cetvel 1 in kıymeti grafik halinde gösterildiği takdirde, kaide dozların logaritmasını, soldaki ammel ise leher guruptaki hayvan ağırlıklarının meldeine göre yüzde hesabıyla artışını va-atisine tekalül eder, şekil 2 de görüldüğü vechile bu doğru bir çizgiye yaklaşır.



(Şekil: 2)

Ascorbinsaure Dosisinin günlük Logaritması ile 24 gün sonraki ağırlık artışlarının ortalaması. Abscisse: Dosislerin Logaritması Ordinate: 4 kobayın ilk başlangıçtaki ağırlıklarına göre artışlarının ortalamasını gösterir.

Beziehung zwischen Logarithmus der täglichen Ascorbinsäuredosis und mittlerer Gewichtszunahme nach 24 Tagen. Abscisse: Logarithmus der Dosis.

Ordinate: Mittlere Gewichtszunahme von 4 Meerschweinchen in % des Ausgangsgewichtes.

Müstevi hat ile dozların logaritması kıymeti arasındaki nispet, diğer bir çok farmakolojik teamüllerin tesir kıymetinde dahi müşahede olunur. (Meselâ mukayese ediniz. Clark 9) Eğer çok hayvan kullanılır ve hayvanlar da her hususta birbirine müsavi ise o zaman elde edilecek hattın nfiye yaklaşması daha tam olur. İlmi maksadın daha mükemmel olması çok defa istenilirse de bir hayli pratik maksat için daha az bir tamamıyetle iktifa olunabilir. Büyük tecrübelerin icra mecburiyeti olduğu yerde, tecrübe hayvanları sarfiyatını asgari hadde indirmek lâzımdır. 2 inci şekildeki titraj münhanisi büze, tecrübe hayvanlarımızın elimizdeki standart preparatlara karşı olan hassasiyeti - pratik maksada yetecek tamamıyet'e göstermektedir. Bu sayede saf askorbon hamızı ve müessiriyeti bilinmeyen preparatın titraji ile mukayesesi aşağıda kısaca anlatılacaktır. Burada a/38 No: 34 tahlet preparatı bahis mevzumdur. Bu tahletin - tarifesine göre terkili şöyledir:

Ferrum chloratum (Fe Cl₂) 1. Ig. den ibarettir. Cystein hydrochlor 0,033 g., Vitamin C. 0.3 g. bu preparat aynı zamanda standart preparat ile

tecrübe edilmiştir. Tablo 2 ve şekil 2) 1 grup kobaya günlük doz olarak her tecrübe hayvanına 1 Mlg. verilmiştir. Eğer tarifesindeki doğru ise bu o miktara tevafuk eyliyor. Bununcayleh biz tablo 2 de olduğu gibi hayvan gruplarımızda ilk ağrılıklarına göre 70 siklet artışı bekliyorduk. Lâkin netice tamamen bunun aksi olacak ümitlidir. Çünkü şekil 3 de bu grup hayvanların nö-alini göstermektedir. Bütün 1 hayvanla ağırlık artışı durumu, skorbut arazi meydana çıkmış ve ağrıları çok düşerek hayvanlar ölmüştür. Bu tıpkı Vitamin C alanıyan metil ksantol hayvan gruplarının tamamıyla benzeri idi. Bu tecrübe ile unatıme alınan No: 31 a/38 preparatın vitamin C. den tamamıyla uadrona abledümü i-hat eylemektedir. Silbut Vekâleti bu sebepten dolayı preparatın ticarete çıkartılmasını reddettiler.

Sitandart pıreparatlar :

Kavimler Cemiyetinin Cemiyeti Akvamo sâhibi teşkilâtı seneleridenberi milletler arasında devâi maddelerin biyolojik muayenelerinin kâilelendirilmiş bir şekilde standardizasyonına çalışmaktadır. Buraya devâi maddelerin biyolojik muayeneleri için teshit edilmiş bir usulün teslîti ve standart preparatın milletler arasında ki iera tarzi dahildir.

Tesirinin şiddeti bilinmeyen bir maddenin bu mülâhaza ile muayenesi tecrübe hayvanları hassasiyetinin değışik olması hasebiyle tecrübe hatâsını önlemek üzere umumiyetle farmakoloji sahasından çıkarılmış onun yerine Paul Erlich zâvacımlanberi - malûm bir standart preparatla mukayeseli muayene usulü - kâimhanıdır. İşbu mukayeseli metâl sayesinde ki biyolojik yol ile ilâçların ve zehirlerin tesir şiddeti teshit olunmuştur. Tesiri bilinmeyen bir preparatın standart preparatın tesirine nazaran nişeti vastasıyle ifade olunur. Meselâ: 1. cc. neyya usaresi 0.05 miligramı standart ascorbin hamozunun tesirine mü-avidir. Evvele: Bir çok vak'alarda bugün dahi ilâçların biyolojik tesirinin şiddeti, standart preparatla mukayeseye lüzum kalmaksızın basit biyolojik tıraj miktarı verildiğinde skorbut hastalığını önleyen kısma bir vitamin C. vâhleti mânâsı anlaşılır. Böyle bir tarif kat'i olmakla beraber tesir vâhleti, mutad bir standart preparatın bir muayyen miktarının tesiri mânâsıdır. Bu kastolilen maddenin mevcudiyetine delâlet eyler. Yani bir vitamin C. nin beynehmüel vâhleti, beynehmüel bir standart preparatın 0.05 miligramı miktarının tesirine tevafuk eyler. Enternasyonal preparatlar pek çok olup sair bütün diğer ilâçların biyolojik muayeneleri için değil, antitoksinler ve serumların biyolojik muayeneler için Koppenhagen'deki Devlet Serum Enstitüsünden istenmelidir. Diğer hükümetler de buradan getirirler. Bu çok kıymetli standart preparatlar tasarruf edilmek için Substandartpreparat dahi kullanılır. muayeneyi yapan bunu bizzat ya

seçer yahut kendi hazırlar ve böyle maddelerin şiddetini kendisine malûm beynelmîl standardpreparatla mukayese eder.

Bilinmeyen preparatın her defasında standardpreparatla mukayesesi pratikçe daima mümkün olmayabilir. çünkü burada her defasında çok sayıda tecrübe hayvanına ihtiyaç vardır. Pratikte büyük bir kat'iyete dahi lüzum olmadığından bu israf bir hayli vak'ada gayri mantıkîdir. Eğer elde mevcut hayvan sayıca, yahut ağırlık, yaş vesaire gibi şartlarında birbirine uymuyorsa böyle hallerde standardpreparatla kat'iyet elde etmeğe müsait olmayacağından çok kıymetli standardpreparatı israf maksada muvafık değildir. Nihayet bâzı devâlara karşı bir çok hayvanların hassasiyeti, müsavi kalan şartlar altında uzunca müddet kat'iyyen değişmeden kalması pratik eihetinden büyük bir ehemmiyeti haizdir. Standartpreparatla hayvanlarda bir defa yapılan titraj uzun müddet sonra ve tekrarında aynı neticeyi veriyorsa her defasında standardpreparatla mukayeseye hâcet kalmadan müessiriyeti bilinmeyen bir preparat dahi aynı hayvanların da titraj edilebileceğine bu bir delildir.

Bu tafsilâttan anlaşılacağı gibi her bir muayenenin maksadına uyacak nazari istekleri ve pratik çalışma şartlarının aynı suretle olması için doğru yolun bulunması ona göre tecrübe ve organizasyon yapılmalıdır.

Biyolojik muayeneleri yapan büyük bir lâboratuvarı idare eyleyen müdür, kendi lâboratuvarında iera edilen muayeneleri kavrayarak elinde mevcut ihtiyat hayvan ve materyeli iyi bir şekilde taksim, tevziine gayret eylemelidir. Tecrübeleri yapan, muayeneleri iyice göz önünde tutarak tecrübe hayvanlarını büyük sayıda üretmeli ve saklamalıdır. Hayvanları her muayenenin icabına göre ayırıp seçmek zorundadır. Hayvanların hazırlanması ve tecrübelerin yapılması ekseriya haftalar ve aylarca uzar. Böylelikle kendiliğinden anlaşılır ki biyolojik metodlar, orijinal literatürde anlatıldığı gibi her zaman aynı şekilde yapılmaz.

Vitamin A.

Misal olarak vitamin C. nin titrajında bir kaç mühim biyolojik muayene prensipleri hakkında tafsilât vermiş olduğumuzdan diğer vitaminlerin titrajında kısaca tavsifatta bulunabileceğiz. Diğer vitaminlerin titrajında dahi ağırlık münhanisi kemmî quantitativ olarak kullanılır. Meselâ vitamin A. (Coward, u. Mitarbeiter 10). Burada tecrübe hayvanı olarak pek genç lâboratuvar sıçanı «Rat» kullanılır. Pek tabiidir ki ağırlık titrajı metodu, hayvanların vitamin A. sız fakat diğer gıdaî kısımları havi bir yem ile beslendiği tak-

İnsule İmnesi olur. Hayvanlar uzun müddet böyle bir yem ile beslendiğinde zayıflıklarını ya öylece kaldığı veya bozulduğu, vitamin A eksikliği için karakteristik olan sair alâmetlerin ve diğer Avitaminözlerden açık surette ayrılmazla yarayan ârizaların zulumu görülür. Burada yalnız keratomalazie yahut kôpökereatose gibi belli başlı ârâzlar üzerine dikkat gözü çekilir. Vitamin A sı ilâve ile kâfi dozda ve tam vaktinde vermekle bu gibi noksandan ortadan çıkan ârâzları spesifik olarak ifşa eyleser. Burada lâzım olan en büyük doz, kezo hayvanların ağırlık mülhâmisini meydana getiren miktar, preparatın tesiri şiddetini bildiren bir kriteriyum vazifesini görür.

Tarafımızdan inayenesi yapılan « karıştırılmamış halık yağı münnesi » kontrollerimizde bize, muhtesiyatında Vitamin A, dan kâfi miktarda mevcut bulunduğunu isbat edilmiştir. Vitamin diğer müessir ve yalut sıvağ vazifesini gören sair maddeleri de ihtiva edebileceğinden kombine « multelit » preparatlarındaki vak'a dâima böyle değildir. Vak'aların bir kısmında vitamin A, nun ham maddesizabilitesi bir sebep teşkil eyleyip preparatın hazırlanmasında kâfi derecede nazarı dikkate alınmamıştır.

Vitamin B. «Aventina».

Öğzer misal olarak vitamin B. I. i görevinin metodu ile titraj yapıldığını kısaca anlatacağız. (Kinnersley n. Peters II) Vitamin B. I. i ihtiva eylemeyen yem ile beslenen bu görevcilerde Polynurotis yahut görevcin Beri • Berisi den hastalığa tutulurlar. Sığır sisteminin ağır bozukluklarında karakteristik bir alâmet olan hayvanın başının tekallüsat reaksiyonu görülür. Vitamin B. I. den kâfi miktarlarla şırnga edildiği zaman hayvanın vitamin B. I. eksikliğinden ortaya çıkan hastalığını, sağılacak derecede çabukça iyi olduğu görülür. Hayvanlardan belli bir yüzdesinin iyi olmasına sebep olan doz, yahut vitamin B. I. siz bir yem ile beslenen hayvanla tekrar insule gelen hastalığı devamlıca tedavi eyleyen miktar, preparatın tesiri şiddetini tâyin eyleser.

Burada yapmış olduğumuz bir çok sayıdaki kontrollerimizde saf B. I. vitamin preparatı muhtesiyatı, verdikleri miktara uygun olduğunu gördük. Kom-

bine preparatları ise - burada hülhassa vitaminleri kastediyorum - nadir olamayarak hafif ve yahut tamamiyle tesirsiz bulduk.

Vitaminlerin biyolojik titrajları hususi tecrübeler ister. Hayvanların hazırlanması ve tecrübeler ekseriya haftalar ve aylarca uzar, bu müddet esnasında hayvanları büyük bir dikkatle gözetleme ve günlük müşahede gerektir ki neticenin yanlışlığı önlenmiş olsun. Bilhassa Avitaminöz hayvanlar interkuran ve bahusus enfeksiyöz hastalıklara karşı çok hassastırlar. Böylelikle haftalarca hazırlanmış olan tecrübe, vaktinden önce birdenbire sona erer. Bilhassa bazı vitaminlerin bulunmayacağı cihetle muhtelif yem nevilerinin çok dikkatli hazırlanması keza büyük ehemmiyeti halzdir. Bu sebepten dolayı muhtelif yerlerdeki yem reçeteleri o yerin şartlarına uygun olması ve denemiş bulunması mecluridir.

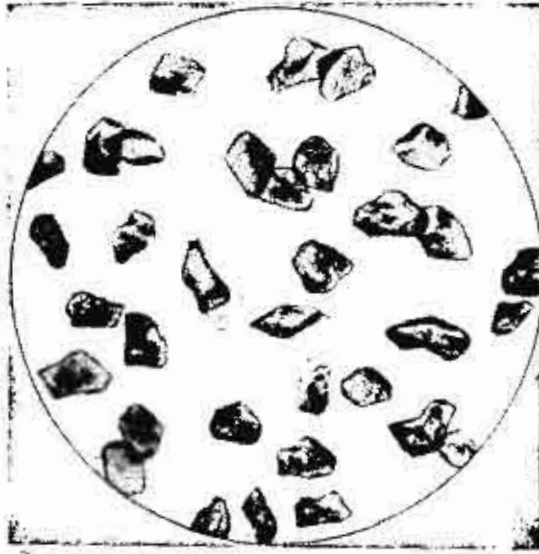
Hormonlar :

Hormonlardan bir çoğunun kimyevî muayenesi veyahut titrajı için pratikte kullanılacak tanınmış hususi metod henüz yoktur. Hormonların araştırılmasında muayene mülahazalar göz önünde tutularak önce bilindiği gibi nehatlar âleminin biyolojik müessir maddelerinden bilhassa alkaloid ve glikozidlere benzeyen bir tekâmül görülmektedir. Bir nehatta en önce yalnız bir tek müessir maddeden şüphelenilir ve izole edilmesine çalışıldığında muayeneden ya müessir maddenin bütün guruplarımla fazla yahut az miktarda akrabaları ile alakadar olduğu meydana çıkar. Hormon istihsal olunan bir çok hayvan uzuvları yalnız bir tek hormon değil, helki aynı terkipte ve aynı tesirde bütün gurupları yahut da birhicimin tesirlerini hütünleyen maddeleri teşkil ederler. Böyle hormon guruplarının içerisinde bulunan nevilerinin araştırılmasındaki hasas müessiriyet farkı daha haşlağıta mevcuttur. Mahlüt hormonların böyle tahii veya sun'î haldeki müessiriyet mevcuasının biyolojik titrajı için onların araştırılmalarında ve kıymetlendirilmelelerinde, aşğıda nebatî devâların mahlütlarındaki hükümler behemehal caridir.

Oestrushormon :

Menş-ini yumurtalıktan alan Oestus yahut kızgınlık hormonu bilindiği üzere periyodik olup dişi tenasüi cihazının devri olan tahavvüllerine tesir eyer. Bildiğimiz üzere lâhoratuarların dişi beyaz fareleri mutad veçhile 3-10 günlük aralıkla kızgınlık gösterirler. Bu mihhelden yapılan yayma (Frotti ha-

Bu tür mikroskopik preparatta mihbel epitellerinin keratinize olması ile şekil 4 de olduğu gibi kolayca tanılır.



Şekil - Abb. 3

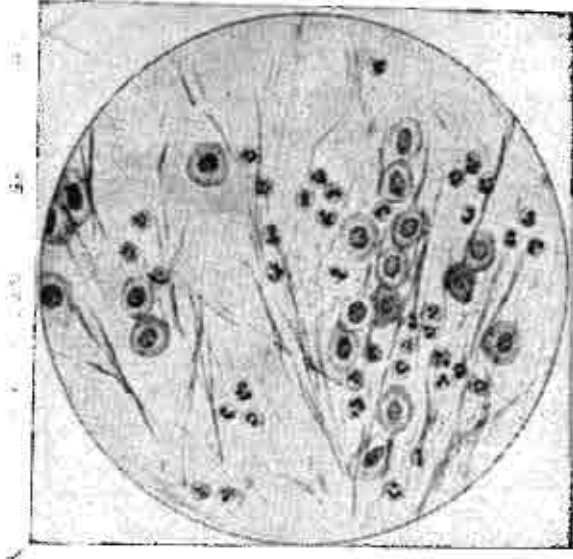
*Bir farenin kızgınlık zamanında mihbelinden yapılan Frottido
görülen Schollen hücreleri.*

Schollen im Scheidenabstrich einer brünstigen Maus.

Keratinize hücreler, kızgınlık günlerinin dışında farenin mihbel ifrazatında ya pek az veyahut hiç bulunmazlar. Belki bunun yerine çekirdekli hücreler ve kızgınlık zamanında bulunmayan epiteller, lokositler, muhtatı gıya meydana gelir. Bunlar şekil 5 de görülmektedir. Eğer dişi bir farenin yumurtalığı çıkarılır ve böylelikle Oestrushormonu'nun husule gelmesini mümkünsüz kılarsak hayvaneğiz, tabii halde artık kızgınlık göstermez. Bu suretle yumurtalığı çıkarılmış hayvan mihbelinde kızgınlık alâmeti olan hücre tefel-hişleri devri Schollenstadium lüzatibi meydana gelmiyeceğinden görülemez. Eğer böyle bir hayvana snü olarak Oestrushormon şırınga edersek kızgınlık alâmeti derhal ortaya çıkar. Yumurtalığı çıkarılmış farenin mihbel hücrelerinde keratinize olma «Verhornung» dolayısıyla hormon gruplarının miyarını görür. (Allen et Doisy, bakınız, Zoudek, 12) Kızgınlık devresinin bu-

sule getirilmesi için gereken doz, bir preparatın tesir kudretinin ölçüsü olmuş olur.

Küçük kemirici hayvanların mihbelleri epitellerindeki keratinize olma Vitamin A eksikliğinde dahi ortaya çıktığını burada hatırlatmak gerektir.



Şekil - Abl. 4

Bir farenin kızgınlık dışında mehbilinden yapılan Frotti

Scheidenausstrich einer nicht brünstigen Maus.

(Yukarıdaki Vitamin A ya bakınız. Kolpokeratose). Vitamin A verilmekle bu hal ortadan kaldırılır. Böylelikle Kolpokeratose test vitamin A'nın titrajına yararlı olur. Oestruchormon titraji için kullanılacak hayvanların tamamıyla normal ve Vitamin A. sız yemle beslenmeyen hayvanlardan olmasının sebebi kendiliğinden anlaşılır.

Sarı cisim (Progesteron) Gelbkörperhormon :

Yumurtalık foliküllerinden kalıntı ortaya çıkan sarı cisim (Eski dilde cismi Asfer) gebelik müddetince devamlı kalır, ifraz ettiği hormon ise, rah-

mî yayrının orada kalma-na yarar şekile hazırlar ve gebeliğin suklu kalma-na yaralıı eder. Bu hormonun varlığını, yayrı bir tayvan üne Oestrushormon şırınga ediliğkten sonra rahminin mütalesu ile anlaşılr. (Clou-



Şekil - Abb. 5 a

- Abb. 5 b

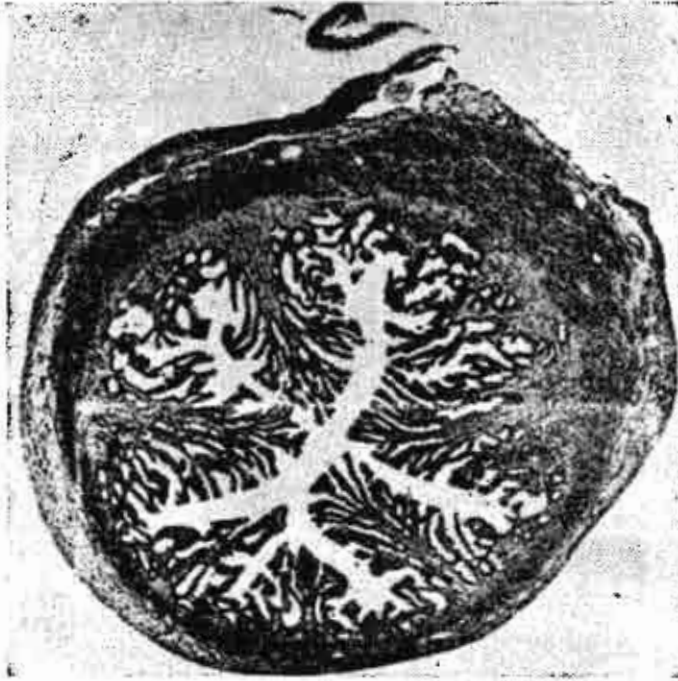
Yayrı tayvan rdeminin müstıraz makta
Querschnitt durch den Uterus des intacten Kaninchens.

Oestrushormone ile mıtıazlı görünüş yayrı tayvan rahmı
Uterus des intacten Kaninchens nach Vorbehandlung mit Oestrushormon.

berg. 13) Şekil 5 a ve b bir mıtıazlı görünüşte yayrı tayvan rahminin müstıraz maktaını gösteren kısıtlıdır. Şekil 5 b yayrı tayvan başta yayrı bir hayvanın Oestrushormona şırıngalarından sonra kılınan İndusı gösterir. Şekil 5 b ise evvelce Oestrushormona ile mıtıazlı görünüşte yayrı bir tayvan rahmindeki sızdırsın İndusı gösterir. Endometriyusun gebeliğin ilerlemesiyle bir ağız kökütölme İkiye İkişimisine İndusı pek çok sayılı ortuya eklen gıddilecin yanlıma kesimini gösterir. Gıddilelerin sayı ve azoluğun, enjekte olunan hormon dozu ile ekleşip bu titrajın kenarı olarak İlgülmesinde kullandırlı.

Erkek tenasıl hormonu, Münnıche Sexualhormone :

Hısey veyalıı erkek İdracından elde edilen erkek tenasıl hormonu, İğdiş edilmiş horoz İliğünde titraj olmalıdır. (Pézarđ, 14). Bılııliğı üzere horoz İliğı, hıseyinin ekarılmasından sonra son derece gızıı teken surette küşülür. Erkek hormonu şırıngasından sonra İlık tekrar hüyyir. İğdiş horoz-



Şekil - Abli, 5 c

Oestrushormonu ve Saricisim hormonu ile muameleden sonra yavru tavşanın rahmi.

Uterus des infantilen Kaninschens nach Vorbehandlung mit Oestrushormon und Gelbkörper Hormon

zu ibiğinin sunî olarak hormon şiringasından önce ve sonra - uzunluğunun ve yüksekliğinin ölçülmesi - hormonun kemmi titrajına yarar.

Gonadotrop, hipofiz ön fusuunun hormonu (Prolan) :

Hipofiz ön fusu hormonu, husye ve mebizin mahsulü olan hormonları tahrik eyler. Çocuk halindeki hayvan (yahut insanlarda) hipofiz guddesinin ön fusu henüz gonadotrop hormonu ifraz etmediğinden mebiz ve husyeler gayri mütekâmildir. Cinsî tekâmül, bu hormonların fizyolojik olarak mahsullerinin başlaması ile meydana çıkar. Hipofiz ön fusu hülasasının, çocuk halindeki genç bir hayvana şiringa edilmesiyle sunî olarak cinsî tekâmül husule getire-

bilir. Bu vâkıtanın tahakkuku için hormon kullanılır. Mebizler tezahüratının lâykiyle tanınması için işbu hormonla, çocuk halindeki fare, sıçan bâ-zan da tavşan üzerinde tecrübe yaparız. 7 sayılı şekilde hulunan a. ve b. Çocuk halindeki iki fare yumurtalığıdır. Bunlardan biri kemale ermemiş tabii



Şekil - Abh. 6 a
Yavru farenin yumurtalığı
Ovarium ilder infantilen Maus.

vaziyettekini, diğeri sun'î olarak hipofiz ön fusu hülsesinin şırıngasından sonra meydana gelen tekâmülü göstermektedir. Tekâmülün esas misdaktı mebiz ağırlığının artması, foliküllerin büyümesi ve sarı cisimlerin teşekkülüdür. Foliküllerin büyümesi, sarı cismin teşekkülü için hipofizin ön fusundan yalnız birisi mi yoksa her ikisinde tesiri var mıdır meselesi burada kısaca anlatılacaktır. (Zonlek 12). Gebelerin idrarına geçen olgunlaşma hormonunun biyolojikman ishahı üstüne kurulan Aşhayar Zondek'in meşhur gebelik teamülü, kaza tarafımızdan tıbbî istek üzerine, icra olunur. İcaabında

hüsyê hormonunun ishatını, horoz piliçleri üzerine hüsyê hormon şırıngası ile bu uzvun keza hüyüdüğüni görmekteyiz.

Yukarıda söylenen erkeklik ve kadınlık hormonunun ve keza ön fusu olgunlaştırma hormonu müstahızlarının bu hassalardan tamamıyla âzâde olduğunu nadir olmayarak kontrolümüzde gördük.

Hipofiz arka fusu hülâsası :

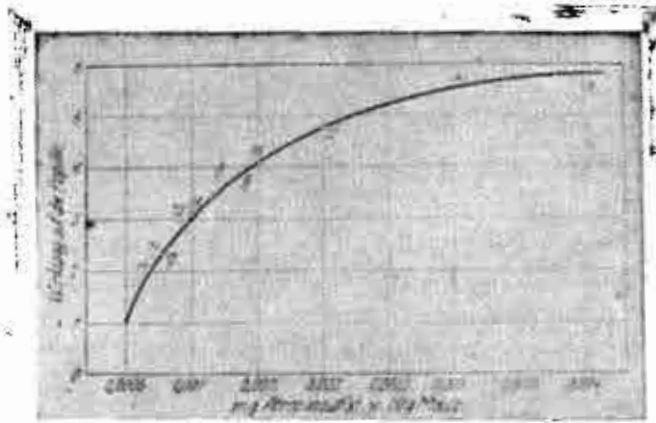
Hipofiz arka fusu hülâsası, rahim üstünde tekallüs tesiri hasıl eylediğinden doğumlarda çok kullanılır. Henüz doğurma çağına gelmemiş yavru dişî



Şekil - Ahlı, 6 h

Hypophis ön fusu ekstraktı ile muamele görmüş yavru farenin yumurtalığı.
Ovarium der infantilen Maus nach Behandlung mit Hypophysen - Vorderlappenextrakt.

kobaydan ayırt edilmiş rahim üzerinde tecrübe edilebilir. (Daleu, Laidlaw, 15). Bu muayeneler, izole edilmiş uzuvlar üzerinde yapılan birçok tecrübelerin örneği olmaktadır. 50-100 cc. alan küçük bir kap içerisine muayyen bir Ringer mahlûlü doldurulur ve bu kap 38 derecelik bir hamami mari içerisine konulmuştur. Ringer mahlûlü içerisinde alt ucu çengelli ince bir cam boru asılmıştır. İşbu çengele kobaydan ayırt edilmiş (Rahim tabakaj karniye parçası) asılmıştır. Diğer ucunda bir iplik olup rahim adalesinin tekallüslerini yazmak için bir manivelâya bağlı, manivelâ da döner bir daire üzerine işaret eylemektedir. Kimografın trommeli çok yavaş dönmekte olduğundan manivelâ rahim tekallüslerini çizmektedir. Bir cam boru vasıtasıyla tecrübe esnasında Ringer mahlûlü içerisine müvellidülhümüze gönderilmektedir. Hipofiz arka fussy hülâsa tesirinin jabatı ve titraji anlamak için mezkûr hülâsadan gayet az miktarı Ringer mayii içerisine konulursa, rahim adalesinin tekallüse başladığı ve konulan hülâsa muayyen bir dozu bulunca, tekallüsün dozla müterafik ola-



Şekil - Abb. 7

Sulfat d'Atropin'nin fare göz bebeğindeki dos tecrübesi

Abscisse: Sulf. d'Atrop'nin Milig. hesabıyla Dosunu

Ordinata: Hadekanın genişlemesi nisbetini bildirir.

Dosenwirkungskurve des Atropinsulfates im Versuch an der Mäusepupille.

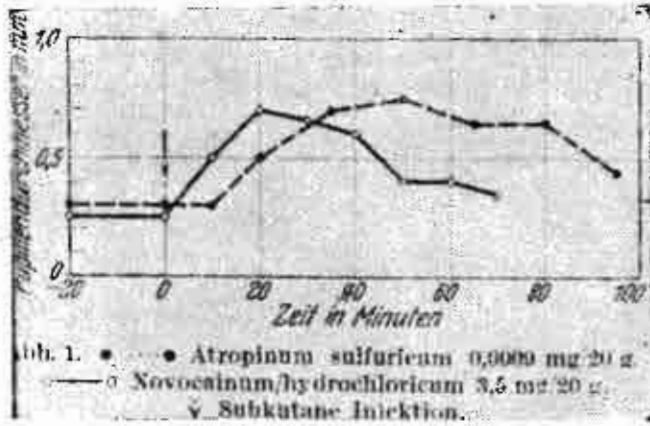
Abscisse: Dosis Atropinsulfat in mg.

Ordinate: Relative Pupillenweite.

rak büyüdüğü görülür. Bu tesiri bilinmeyen hülâsa, standard bir preparatla mukayese yapılır.

Bu tecrübe usulü, bağırsak, sülük, kalp adaleleri ile diğer tecrit edilmiş

uzuvların adaleleri üstünde de aynen iera olunur. Nikotin, Histamin, Adenosinphosphor-azire, acetyl cholin, Spartein ve daha buna benzer bir çok alkaloidlerden (Meselâ 0.01 - 0.001 milig.) gibi kimyevî asul ile tayine imkân çok az miktar, işlm metod ile tayin ve islat edilir. Bir çok vak'alarda kir-lenmiş olan mahlûller, tasfiye-ine hâret kalmadları tecrübede kullanılmak gibi hiyolojik metodun faydası vardır.



Şekil - Abb. 8

Sulf. d'Atrop. ile Chlorhyd. Novocain'in fare göz bebeğinde mukayeseli tesiri. Abscisse: dakika hesabıyla zaman.

Ordinata: Göz bebeğinin genişlemesini bildirir.

Vergleich der Pupillenwirkung von Atropinsulfat und Novokainhydrochlorid an der Maus.

Abcisse: Zeit in Minuten. Ordinate: Pupillenweite.

İnsulin :

Pankreasın Langerhans adacıklarının hormonu, kandaki şeker miktarını düşürmek tesirine maliktir. Tavşana insulin şırınga ettikten sonra ve etmeden evvel kandan şeker miktarını (Marks 16) göre (Hagedorn und Jensen 17) usulü ile tayin olunur. Tesiri bilinmeyen preparat, standartpreparatın muayyen dozunun tesiri fazla sayıdaki tavşanlar üzerinde mukayese ederek hakikata yakın hie şekilde ölçülebilir. Bu metod ile bir çok endüstri preparatlar kontrol olunur. Bâzı fabrika müstahzaratının üstünden 2,5 sene geçmiş olmasına rağmen hâlâ hazırlayıcısının kullandığı müddeti olarak verdiği za-

munu muvafık olarak bugün dahi ilk zamandaki tesir kudretini tamamiyle muhafaza eylediğini kontrolda gördüğümüz için enteresan ve kıymetlidir. Şu-
benizde pankreas guddelerinin en sülin müstahzaratı hazırlanmakta ise de
devamlı biyolojik kontrol ile kandaki şeker miktarını düşürecek bir müstah-
zar henüz elde edilememiştir.

Adrenalin ve akrabaları :

Adrenalin ve bunun akrabası olan diğer bir çok kan deveranına tesirli
olan maddelerin biyolojik tecrübesi için çok defa kedi yahut diğer memeli
hayvanlardan köpek, tavşanın şıryan tazyiki üstünde tesiri ile mütalâa olu-
nur. Tesiri bilinmeyen maddenin analizi esnasında, nehat hüllâsalarında
buna benzeyen kan tazyiki üstüne tesir eyleyen maddelerle muayene olunur.
Tecrühe, bilindiği üzere, hüyük bir şıryan açılarak bir register manometre ile
iştirâk ettirilir. Bu maddelerin etkisi zamanla tesiri ağula söylenen
usullerden başka bazı hâlekatlarında tatlık ile tayin olunur.

Glycoside ve Alkaloid :

Biyolojik muayene metodları yalnız vitamin ve hormon preparatlarında
değil, yukarıda geçen işaret olunduğu gibi başka bir hayli Farmakoloji nok-
tasından ehemmiyetli diğer maddelere de tatlık olunur. Bunlar hüllâsına
bir çok alkaloid ve glikozidlerdir.

Biyolojik usulün bir başka kısmı hüyük hüyük tesirli ve müstah-
zaratın alkaloid ve glikozidleri için de tatlık olur. Bu usulün hüyük hüyük
Kımye usulünün alkaloidlerin miktarı az olduğu zaman ne kadar güçle karşılaştığı
malumdur. Meselâ morfin konsantrasyonu hüyük bir miktarda ihtiyacı olduğu
zâden alınan maddeler, müde yahut kağırsak mütevyatı, yiyecek maddeler
değil, hüllâsalarına yahut saf hâlde hazırlanmış ilaçlar olmadıkça Kımye
muayenesi her zaman mümkün değildir. Az miktarlardaki Alkaloidlerin Kımye
tasfiye usulünde hüyük kayıplar olduğu gibi küçük miktar bizzat dahi mad-
delerin bulunması hususunda altıncı olmakla imkânsız kılabilir. Biyolojik usul
ve buna mukabil pek ziyade bir tasfiyeye ihtiyacı hasıl etmez.

Dijitalis ve bunun Farmakolojik akrabaları :

Dijital yapraklarının ve bunların yapılan hüllâsalarını içindeki müessir mad-
delerin titraji için Kımye bir usul olmadığı halde Farmakoloji yolu kâfidir.

Sauddığına göre Dijital yapraklarında yalnız bir glikozül değil, belki bir sıra tesirleri başka başka maddeler vardır. Glikozid halûtasını terkibî yapırların zehdîği müteaddî müesseselerle göre başka başka ölüğün gibi bunların seheli de türlü türlü ve Droganın mümmâi tesirini tayin için dahi yalnız hüyo-
lojik usul vardır. Bu hal kalbe için müessir diğer glikozidlerde meselâ Stro-
phanthus ve adasozâre *Asella Maculosa* için de aynen vardır. Bu glikozidin müessiriyet ölçüsü, müayyese istendenin droğolan yapımını hülâsa, müayyen
bir terrübe hayvanın kalbini tamamıyla dardumağa yeten miktandır. Bu
iş için okseriyâ karbağa yabur kodî kullañolur. Hiz Avkara'nda, kedinin dan-
manı içerisinde *Franchet et Brady 180* ve göre bir merkezi yapıp *Lind van Wij-
ngarden 190* in müfessalat mütalâa eylediği usulle şırnga ediyoruz.

Alkaloidleri ihtiva eden ilaçlar ve zehirli maddeler, yabur bir nevi alkalo-
idli değil, belki başka başka yabur tesirlerinin şiddeti müteaddî alkaloid ha-
lûtasını müteaddîdir. Burada onlardan bazı örnekler añaçlandır.

Çavdar mahmuzu alkaloidleri :

Çavdar mahmuzu sayısız çok, tesirleri başka başka ve tesirsiz alkaloidleri
ihtiva eder. Sayıları şimdikiye kadar bilinen çavdar mahmuzu alkaloidleri son
yıllardaki keşiflerle daha çoğalmıştır. En ehemmiyetli alkaloidlerden şimdikiye
kadar bilinenler: Ergotovin (Barger et Carr, Dale 20) yalnız Hydroergotinin
(Kraft 21), Ergotamin (Spina et Stahl 22), Ergoklasin (Küssner 23) ve şubâ
eriyeñ Ergotamin (Dudley et Moir 24), Ergoklasin (Stoll et Burekhaedi 25) ile
Ergosterin (Thompson 26) ve Ergotoxin (Davis ve arkadaşları 28) idantifiye
edilir. Çavdar mahmuzu alkaloidlerinin karışık olan kimyevî hünyesi huse-
bîyle burada örnek olarak yabur Ergoklasin'den bahsedilecektir. Ergotamin-
den serbest olan Esparya ve Pöretkiz çavdar mahmuzlarından elde edilen Er-
goklasinde Ergosin ve Ergosinin alkaloidlerinin mütekellî ihtilâfı idhar edil-
miştir. Ergotaminin ihtiva eyleyen macar droğunda ise aynı usullerle hülâkis
Ergoklasin istihzar edilmiş ve Ergotamin — Ergosininin iküñ bir alkaloid
mütekellîninin söylenen mütekellî ihtilâfı ile keşiflerinden üsaret aldığını anla-
şılmıştır. Literatür için Knulzer, *Mercks Jahrbücher* 31, 19, 1937) türlü türlü
çavdar mahmuzu droğlarının ihtiva eylediği müteaddî alkaloid terkiblerinin
tabii olarak hüyük başkahklar göstermesi alkaloidi havi hülâsaların hazırlan-
ma tarzlarına bağlı ve bu esnada müessir alkaloidlerin karışık hünyeye uğraması,
çavdar mahmuzu tesirinin değışikliği seheliñi aydınlatır. Bülhassa eski hü-
lâsalarda müessir maddeler harapı ubuaları seheliñle ya hüñüñce tesirsiz, ya-
hut tesirsizliğe yakını halde bulunmaktadı. Eskülen lekün, doğumdan son-

rahi üblürüñü kanamaları tesirsiz hülâsaya şırnga ettiğî halde s. bâzi genç an-
neleri niçin ülmölen kurtaramadığını anlayamıyordu. Şu vaziyet bâzi hekim-
leri çaydar mahmuzu hülâsaları şırngasını doğumdan sonraki kanamalar
için hemen tamamıyla lüzumsuz olduğı düşünmesine sürüklemiştir. Bundan do-
layı bu ilâcın muayenesi muhakkak surette lâzımdır. Droğ içerisinde bulunan
karışma nisbetleri başka başka alkaloidler, kimya yoluyla devâmın titrajında
püçük güçlükler çıkartmaktadır. Çaydar mahmuzu ekstraktının tesirliliğini
kullanılmasına yarayan biyolojik hususî muayenesi daha 1898 de Houghton (28)
tarafından anlatılmış ve Amerika Cudex'inde (29) bugün bile işbu muayene
metodu yazılı bulunmuştur. Bu usul şudur: Rahim üstüne tesir eden alka-
loid küçük şırıngalarda Spasmus yapar. Ve horoz iliğünde «Cyanose» morluk
meydana getirir. Tesirin derecesi, başka başka tesir şiddeti halinde ayrt olu-
mu.

Biz horoz iliği metodu ile, tedavide kullanılmamasına inkân olmayan bir
gök tesirsiz, yalut tesiri az çaydar mahmuzu hülâsalarını ortaya çıkardık.

Horoz iliği metodu tesirlilik ziyanını kaha taslak muayenesi için hususî
ke. suda eriyen Ergometrin için uygundur. Lâkin ince araştırılması için
hasasiyeti iyice kâli değildir. Tavşan rahmiyle temasa gelen Ergotamin ve
Ergoksinin afevvalin tesirini ölçmek için (Brown et Clark 30) tarafın-
dan kullanılan metodu yardımı olarak kullanıyoruz. Schöler et Tschendorf
tarafından (Verh. f. exp. path. u. pharm. 128, 145, 1926) bulmuş kedi rahmi
üstündeki ve Ortel et Bachmann tarafından tavşan rahmi üstündeki metodlar
(Verh. f. exp. path. u. pharm. 133, 242, 1937) çaydar mahmuzu alkaloidleri-
nin teriakoböşek tetkikleri için kıymetli ilerleyiştir. Ancak bulmuş halindeki
kayserileri bulmak güdülelik muayeneler için her vakit mümkün değildir.
Çaydar mahmuzunun terkiliindeki kemüt ve keyfi büyük farklar ve alkaloi-
dünmedee bazıların tesirindeki ayrılığı göz önüne alarak talidâthi farma-
kolojik analizle temini için standard bir metoduun bulunmasını istiyoruz.

Burada simdiye kadar izale edilen çaydar mahmuzu, alkaloidleri ve hu-
nun kuzulönesyepaları göz önünde tutularak etraflı farmakolojik ve klinik
tetkiklerle hususî tesirlerini inceleyecek uygun metodlar lâzımdır.

Akümütin :

Akümütin ve buna benzer tesiri olan Alkaloidlerin biyolojik tesirleri üs-
tüne burada yalnız dikkat güzünü çekeröğiz. Biz öm başka bir yerde anlat-
mıştık. (Pidewka, Remziye Erkenen, Aziz Tefvik Yeğinsoy 31).

Atropin ve akrabaları :

Atropa belladonna, Datura stromonyum yahut Hyosiyanim niger gibi saydelani nebatlarda, rasemik atropin miailli birbirine akraba pek çok tesirli alkaloidler vardır, İzomer l - Hyoseyamin ise daha ziyade parasempati sinir cümlesinin sonlarına tesir eder; tesir şiddeti daha fazla olan Skoplamin ve tesiri çok, yahut az, başka alkaloidler mevcut olup bunların Lâbiliteleri habesbiyle şimdiye kadar izoleleri kabil olmamıştır. Mukayese ediniz. (Straub 32, Jendrassik et Will 33). Nebatların havi olduğu alkaloidlerin mecmuunun tesir kudretini kimya metodu ile tâyinini burada dahi mümkün olmayacağını söylemek gerektir. Nebatların ve hülâsalarının tesir şiddeti farklı olacak olan mevcut değişik miktarlar, hususiyile miktarı çok küçük olanların kimyevî ve fiziki usullerle tâyin ve tesbiti ya güç veyahut da mümkün değildir. Bu sebepten vak'aların çoğunda hususiyile miktarı nisbeten küçük olan alkaloidlerin muayeneleri hahia mevzuu olunca güçlük çok fazlaladır. Burada bilhassa, alkaloid halitasının tesiri mecmuu, yekünü teşkil eden maddelerin her birinden beklenen ayrı ayrı tesirlerden tamamıyla başka olarak ortaya çıkar. İşbu sebeplerden dolayı böyle droğların tesiri mecmuunun direkt olarak hiyolojik usulle tâyini, anak hastalar üzerinde kat'i dozajı ile mümkün olur. Bunun için elde, daha önceden yapılmış ve ne gibi netice vermiş olan bir muayenenin vesikası olmalıdır, gerçi muhtelif Belladonna ekstraktlarının bildirilen miktarlarının farmakolojik tesiri şiddeti, kimyevî şiddetiyle müsavi ise de aralarındaki fark çok defa 4 misli olabılır. (Pulewka 34).

Atropinin ve akrabalarının hiyolojik titrajları için hassas ve kat'i metod, tecrübelerime göre beyaz farenin göz bebeğidir. (34, 35). Göz bebeğini genişletmek tesirine malik ve hüviyeti bilinmeyen bir atropin mahlûlünü bilinen bir atropin mahlûlü ile mukayese eylemek suretiyle multeviyatı kat'i olarak tâyin olunabilir. Göz bebeği genişlemesinin ekzakt ölçülmesi için çok sayıda (Meselâ 12) fare kullanmalıdır, farelerin derileri altına şırınga etmek suretiyle atropin tırajının yanılma ortalaması 0,01 ile 0,1 milig. arasında olmak üzere % 5-8 e düşebilir. Atropin miktarı çok fazla küçük olduğunda tırajının kat'iyeti de azalır, fakat farenin gözüne doğrudan 0,000005 miligram sülfat d'Atropin mahlûlü damlatılmakla kolay usulde anlaşılabilir. L'Hyoseyamin ve Skopolamin'n fare gözündeki tesirli dozu daha küçüktür. Bu hassasiyet ve kat'ilik, saf alkaloidle kimyevî metod ile elde edilemez. Şekil 9 daki münbani, derisi altına atropin dozu şırınga edilmiş farenin göz bebeğindeki tesiri göstermektedir.

Şekilde görüldüğü veçhile 0,001 miligram atropin farenin derisi altına

şırınga edilince göz bebeği normala göre 3 defa büyür, 0.0025 miligram şırınga edilirse 5 defa büyür.

Göz bebeğini büyüten diğer maddeler :

Belladonna alkaloidlerinden ve kendi akrabalarından başka daha bir çok maddeler vardır ki üllüm dozunun altındaki tesirlerini fare göz bebeği vasıtasıyla tâyin etmek kabildir. (Pulewka 36, 37, Gutmann 38). Afyon alkaloidleri ve müştakları, mevzî anestezikalar, lobelya alkaloidleri, adrenalin ve yanındaki akrabaları ve daha bir çokları göz bebeğini genişletmeğe kadirdirler. Fare göze bebeğini daraltanlar ise alkol sınıfındaki narkotikalar, asid-lachmurik müştakları, Physostigmin'dir. Akontit alkaloidi, haşış «Estrar» (39), Strychnin (38) ve diğerleri gibi alkaloidlerin müessir maddelerinden fareyi üllürmeyen dozun altındaki miktar farenin derisi altına şırınga edildikte hayvanda hiç bir tesir husule getirmez. İlaçların ve zehirlerin muayeneleri sırasında fare üstündeki ilk tecrübelerle göz bebeği üstüne tesire malik bir maddenin mevcut olup olmaliğı, eğer varsa Misticum (daraltıcı) Mydriaticus genişletici gruplardan hangisine gireceğini çabukça hilmeye imkân verir. Bu vasıta ile ihtimallerin çoğu iyice azaltılmış ve muayene yolu kısaltılmış olur.

Farmakolojik tesirleri birbirine benzeyen maddelerin muayenesi :

Farmakolojik gruptaki ilaçlardan bâzi örneklerin keyfi muayenesi bir çok cihetlerden dolayı mümkündür. Biz burada farenin göz bebeğini genişletme tesirinde benzerlik yapan maddelerin izahı ile uğraşmak istiyoruz.

1) Bâzi zehirlerin tesiri devamlı olmakla maruftır. (Pulewka 37). Şekil 10 da Novocain ve atropin, fare göz bebeğini genişletmekteki doz tesirinin aynı siddetle devamı fark edilmektedir.

Local anestezikler, deri altına şırınga ediliğünde tesirlerinin atropine göre erken başlayıp erken sona ermesi dikkat gözünü çeker.

2) Applikations-quotient bir başka tefrik kabiliyeti verir. (Pulewka 37). Biz bunları bir maddenin müessir dozunun iki muhtelif tathik mahallinde müessir şiddete olan adedi nisbetini anlarız. Biz farazâ göz bebeğini yuvarlak takınca 2.5 defa büyüten Novocain ve Cocain dozunu münzamamaya (Konj) verid terisine (iy.), peritinyan içine (ip) ve deri altına (sk) enjekte eder ve tathikat haric kısmını (A, Q) göstererek hesap eylersek aşağıda tabelâda yazılı nisbetler meydana çıkar :

CETVEL : 3

Madde	Tatlıkat	Dosis mg/20 gr.	A. Q.	
Kokain/Hel	Konj	0,0012	1	Konj/ Konj.
>	İv.	0,06	50	İv/ Konj.
>	İp.	0,1	80	İp/ Konj.
>	Sk.	0,1	80	Sk/ Konj.
Novokain	Konj	0,001	1	Konj/ Konj.
>	İv.	0,5	500	İv/ Konj.
>	İp.	1,2	1200	İp/ Konj.
>	Sk.	4,0	4000	Sk/ Konj.

Her iki anesteziik lokal maddesinin Applikationsquotienti, birhürine karıştırılmasına imkân vermeyen bir şekilde bu misalde görülmektedir. Cetvelde bulunan A. Q ların hepsinin ayrı ayrı yazılmasına aslâ lüzum yoktur, belk ğok defa, az bir sayıdaki tecrübe, pratik bakımdan maksadın elde edilmesi için kâfi görülür.

3) Bundan başka mevent veya eksik olan midriyatik (yahut diğer müşterek olup tesirlerine refakat eyleyen sair ârâzlara tefrik için dikkat edilir. Atropinin meselâ řı (0,005 - 0.5 miligr. gibi küçük dozu deri altına şırınga edilirse, diğer alâmetler yapmadan, şiddetle midriyaz yapar; morfinin göz bebeğini genişleten dozu (meselâ 0.1 miligram ve daha fazlası), morfinin bir ğok müştakları, Pikrotoksin ve hâzi başka zehirler (Straub 40) kuyruk hâdisesinden başka alâmetler de yaparlar. Kuyruk alâmeti diye, farcin kuyruğunu na sırtı üstüne birden dikçe kaldırmaya denilir.

4) Nihayet bir ğok zehirler. kendii Synergie'leri veyahut Antagonizm'leri ile diğer maddelerden ayrılımağa yaradığı söylenmelidir. Farede morfinin yaptığı Midriyazisi, Eter yahut bir haşka narkotik ile tamamiyle bertaraf edildiği halde atropinin midriyazisi narkotiklerle kaldırılamaz. (Pulewka 36).

Açıktır ki, buradla örnek olarak pek az anılan farmakolojik işaretleri, tecrübeli Farmakologlar, gerek ilâçların, gerek zehirlerin yahut tesirleri birbirine benziyen Farmakaları ayırd etmek için diğer bol tesirlerden faydalanırlar.

Strychnin :

Strychninin pratik hyk ehemmiyeti dolayısıyla biyolojik isbatı buradla örnek olarak bildirilecektir. Strychninin 0,01 gibi küçük dozu bir kurbağanın derisi altına şırınga edilirse, kaideten refleks teamüllerini arttırmağa te-

sir eylet. hayvana dokunulduğunda şiddetle kalkınmasına sebep olur. Takriben 0.01 miligram şırıngadan sonra hafif bir dokunma bütün bir iskelet adalelerinde şiddetli gerilmeyi meydana getirir. Bilhassa arka hacaklar sonunun gergin, çekik duruşu dikkat gözünü çeker. Kurbağanın dinacağı çıkarıldıkta bu zehirlenme levhası üstünde ehemmiyetli bir değişiklik tesiri yapmaz. lakin omurlar iliğün tahribi. ârâzları ortadan kaldırır. 1 miligram doznu şırıngasından sonra çabuk geçen bir gerilme «tekallüs» devresini, meydana gelen tam bir felç takip eder. Bu sayılar, 30 gram ağırlığında su kurbağasına aittir. Burada doğru bir muayene için hayvanın hassasiyeti, titrajın saf bir Strychnin ile yapılması lâzımdır. Başka zehirlerde Strychnine benzer tesir yaparlar. fakat bunlarla birlikte başka müsterek ârâzlar ve bilhassa Strychnine benzer ârâzlar yapılması için Strychninden daha fazla dozula olmaları ile tanılırlar. Bizzat yaşamış olduğum bir çok vak'alarından kısaca söz açmak gerektir. Umumi Alkaloid reaksiyonu hafif müsbet, eser derecede alkaloid olması şüphesi hesabıyla, üçeçeten ölen birisinin mide muhtevasını bir kimyager bana yollamıştı. Miktar spesifik reaksiyonların yapılması için yetmiyordu. Biyolojik reaksiyonun müsbet olarak bulunmuş ve elde edilen alkaloid bakiyesinin çok fazla mües-ir oluşu. vak'anın bir strychnin zehirlenmesi olduğunu isbata götürdü. Polis yönünden usulü dairesinde yapılan inceleme keşfini doğruluğunu tasdik eyledi.

Arsenobenzol preparatları :

Bu grubun kilâsik bir üyesi olan Arsenobenzol preparatları, ilâem hazırlanması sırasında terkininin bozulması yahut başka kirliliklerin girme-i devâi değerini azaltır. hâzi defa toksisitesinin pek ziyade yükselmesine sebep olurza da bu kirliliklerin kimya metodu ile bilinip bulunmasına imkân yoktur. Bunun için preparatın biyolojik olarak muayene edilmesi mecburidir. Damar içerisine şırınga edilmek üzere hazırlanan hâzi preparatları, toksitesini muayene için farenin kuyruk damarına şırınga eylediğimizde, enternasyonal Standardpreparata göre % 20 den fazla toksik bulduk. böyle bir ilâem insanlarda kullanılmasına imkân yoktur. Bu müstabzarın uzumca müddet depoda bekliyerek bayatladığı aşikârdır. Keza başka devâalarda mevcut olup kimya metodu ile bulunamayan şiddetli zehirli küçük refakat maddelerinin toksite derecesi ancak biyolojik metoduyla anlaşılır.

Mürekkep ilaçlar :

Pek çok başka başka maddelerin bir araya toplanması ile meydana gelen bir hayli mürekkep ilaçlar vardır ki onların farmakolojide tesirli olan maddelerini bilinen kimyevi ve fiziki yollarla izole ettikten sonra ancak farmakoloji metodu ile muayene olunabilir. Muayene edilecek maddenin tesirli maddesi çok sulandırılmış bir halde ve bu suretle alkaloid miktarının en küçük dozu kimyevi metodu ile isbat edilemediği zaman farmakolojik titraja baş vurulur, meselâ Japurandi yapraklarının havi olduğu pilokarpinin en küçük miktarı içerisinde bulunan bir saç suyu, Aconit yaprakları müessir maddesi Aconitalkaloidinin çok küçük dozu bulunduğu bir merhem Nux vomikanın tesirli maddesi Strychnini havi bir mürekkep ilaç ve buna benzeyenler de bu tecrübeler lillahassa işimize yarar. Bunun aksine olarak, müessir madde bir halitanın içerisinde fazla konsantre bir halde bulunuyorsa o zaman ilacın, târifine uygun olup olmadığı sorusu ortaya çıkar, böyle hallerde devânın formülüne göre - tecrübeyi yapacak olanın hazırladığı ilaçla - mukayeseli bir tecrübe yapılmak gerektir. Bu tarzdaki çalışma çok kullanılmaktadır.

Keyif veren zehirler :

Keyif veren zehirleri muayene edilmek üzere - mahkeme yahut polis idaresi - Enstitümüz yollamaktadır, bunlar arasında keyif veren zehiri ihtiva edeyen kenevir ve bundan çıkarılıp «Estar» yahut «Haşış» denilen kesif mahsulün nevileri ilk sırayı alır. Buradaki muayene, kenevir tohumlarını esrarı ihtiva ediyor mu, yoksa tesirsiz bir kenevir şekli mi olduğunu sorusu üstünde yapılır. Biz bunu hususi metodumuz olan ve face üzerinde en küçük dozlar için bile ishata yarayan bir tarzda yaparız. (Fazla bilgi için hakımız, Pulewka v. A. T. Yeğünsoy 39). Muayene ve ayırt etme sırasında diğer keyif verici zehirlerden «Farmakolojik tesir benzeyişleri bir olan maddelerin ayırt edilmeleri» balesinde yazılmış olan tecrübeler burada pek işe yarar. Bunlar arasında lillahassa afyon, morfin, heroin ve afyonun diğer alkaloidleri ile müstakları ve kokain ve benzerleri vardır.

Direktor: Prof. Dr. Paul Pulewka

Ueber die pharmakologische Untersuchung von Heilmitteln und Giften in der Pharmakologischen Sektion des Refik Saydam Instituts (*)

von Prof. Dr. Paul Pulewka

I. Allgemeines:

Das Wesen der Pharmakologie kann nicht aus ihrer Methode hergeleitet werden, sondern durch Ziel und Zweck dieser Wissenschaft. (Dale 1). Diese bestehen darin den Mechanismus der biologischen Wirkung chemischer Substanzen zu erklären. Dadurch wird dem Arzte die wissenschaftliche Grundlage für die Arzneitherapie (Meyer u. Gottlich 2) und für die Erkennung und Behandlung exogener und endogener Vergiftungen geliefert. Die Pharmakologie gibt heute die Grundlage für die Auffindung oder plasmatische Synthese neuer Heilmittel sowie für die Entdeckung neuer Anwendungsmöglichkeiten bekannter Heilstoffe. Die Entdeckung der Wirkstoffe der belebten Natur (Hormone, Vitamine, Enzyme usw.) geschieht durch die Feststellung ihrer biologischen Wirkung. Hier berührt sich die Pharmakologie mit der Physiologie. Auch sonst liefert die Pharmakologie der Physiologie wertvolle Kenntnisse, indem sie mit Hilfe der Pharmaka den lebenden Organismus studiert (Strahl 3). Auch der Chemie liefert die Pharmakologie viele Anregungen, teils dadurch, dass sie aus der biologischen Wirkung mancher Stoffe auf un bekannte chemische Eigenschaften aufmerksam wurde, teils dadurch, dass sie die Veranlassung zur chemischen Erforschung oder Synthese einer recht grossen Zahl biologisch oder therapeutisch wichtiger Stoffe oder Stoffgruppen gab. Die Schwierigkeiten, die sich der Lösung des Problems, die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung zu klären, entgegenstellen, ergeben auch für die Chemie einen masseligen Antrieb, mit ihren Anschauungen über den Bau und die chemischen und physikalischen Eigenschaften der Stoffe weiterzuschreiten. Auch hier sehen wir ein gegenseitiges Geben und Nehmen zwischen Pharmakologie und Chemie.

Durch seine Kenntnis der pharmakologischen Eigenschaften medizinisch

(*) Gekürzte deutsche Inhaltsangabe, nach einem im Zentral Hygiene Institut gehaltenen Vortrag, Abbildungen und Literatur s. im türkischen Text.

oder sonst biologisch wichtiger Stoffe ist dem Pharmakologen mehr und mehr eine besondere praktische Aufgabe erwachsen: Der Nachweis und die Bestimmung von wirksamen Stoffen auf biologischem Wege. Ebenso wie der Chemiker Stoffe aus ihren chemischen Reaktionen erkennen kann, so vermag dies der Pharmakologe mithilfe der biologischen Wirkung zu tun. Die Stärke der Wirkung kann als Mass für die Menge der wirksamen Substanz dienen. Welche der beiden Methoden, die chemische oder die biologische im Einzelfalle zum Nachweis oder der Bestimmung vorzuziehen ist, hängt von der Art, Reinheit und Menge der Stoffe, dem Zweck der Untersuchung und manchen anderen Umständen ab. Manche Substanzen lassen sich leichter und genauer auf chemischem, manche wieder auf pharmakologischem Wege untersuchen. Manchmal ist überhaupt nur eine der beiden Methoden anwendbar. Die Gründe hierfür sind so mannigfaltig, dass wir nur einige hier nennen können. Viele Stoffe kann man biologisch bestimmen, für welche es überhaupt noch keine oder keine brauchbare chemische Reaktion gibt (z. B. viele Vitamine, Hormone etc.). Oft ist der biologische Test so empfindlich, dass sehr kleine, unterhalb der Grenze der chemischen Nachweisbarkeit liegende Stoffmengen damit nachgewiesen werden können. Dies trifft besonders auf stark wirksame therapeutisch und toxiologisch wichtige Stoffe zu: Hormone, Vitamine, Alkaloide, Glykoside und andere. In vielen Fällen ist die pharmakologische Reaktion spezifischer als die chemische. Ein wichtiger Vorteil ist es auch, dass viele biologische Reaktionen durch Verunreinigungen der wirksamen Substanz mit unwirksamen Stoffen viel weniger gestört werden als die chemischen. Andererseits kommt es vor, dass die Mischung mehrerer wirksamer Substanzen ganz anders wirkt, als es der Summe der Wirkung der einzelnen Komponenten entsprechen würde. Doch ist auch dies kein Hindernis, die Gesamtwirkung und die einzelnen Wirkungskomponenten pharmakologisch nachzuweisen. (Vergleiche unten «Zusammengesetzte Heilmittel»). Wenn man über die Art und Wirkung eines Stoffes oder Stoffgemisches ein möglichst vollständiges Bild haben will, so muss man in vielen Fällen sowohl chemisch als auch biologisch untersuchen. Beide Methoden ergänzen sich, manchmal bestäetigen sie einander, aber nur selten können sie sich gegenseitig ersetzen. Aus dem Gesagten wird die Notwendigkeit einer engen Zusammenarbeit zwischen Chemikern und Pharmakologen verständlich. Selbst in den Fällen, in denen die chemische Zusammensetzung eines Heilmittels oder Giftes durch die chemische Analyse ermittelt werden kann, ist die Mitarbeit des Pharmakologen erforderlich, wenn

genausauf ihre Wirkung geschlossen werden soll. Schon die Beantwortung der Frage, ob der chemische Analysebefund hierzu anreicht oder noch eine weitere biologische Wirkungsprüfung erforderlich ist, ist oft nur auf Grund einer gewissen pharmakologischen Erfahrung möglich. Die Wirkung aber ist für Arzt und Patient stets die wichtigste Eigenschaft von Arznei oder Giftstoff.

Der Anlaß zur pharmakologischen Untersuchung von Heilmitteln und Giften (s. oben) besteht in 1) sind mannigfaltig. Es gehören dazu die staatliche Kontrolle von Heilmitteln, die Untersuchung von Vergiftungsfällen, die alljährlich industriell e Schmutzungen durch Chemikalien, die Prüfung von Heilquellen, verdorbenen Nahrungsmitteln, kosmetischen Mitteln, von Blausäurekämpfungsmitteln, die Untersuchung von Fällen des Rauschgiftmissbrauchs und dergleichen.

II. Spezieller Teil:

Unser pharmakologisches Institut hat in den ersten 5 Jahren seiner Tätigkeit seine Einrichtung und inneren Betrieb systematisch aufgebaut und eine große Zahl von offiziellen sowie rein wissenschaftlichen Untersuchungen vollzogen. Die folgende Tabelle zeigt die Zahl der offiziell ausgeführten experimentellen Untersuchungen, die von Jahr zu Jahr zunahm.

TABELLE 1:

	1906	1907	1908	1909	1910
					106 zum 1. 10.
1) Pharmakologische Prüfung von Arznei- und Giftmitteln					
a) Türkische Heilmittel	—	154	172	179	74
b) Arabische Heilmittel	2	—	73	177	131
c) Kosmetische Arzneipräparationen	—	—	—	—	61
2) Toxikologische Untersuchungen	6	17	32	18	80
Untersuchung von Rauschgiften	—	17	47	77	78
3) Untersuchung von Schwaeflingmitteln	6	—	—	10	17
4) Analoge Untersuchungen für Gericht und Polizei	1	—	7	9	23
5) Verschiedenes	—	4	8	9	27
Zusammen	23	283	454	513	494

Im Folgenden sind die wichtigsten bei uns in dem genannten Zeitraum durchgeführten Untersuchungen (Arzneikontrollen, Standardisationen, Nachweise und andere pharmakologische und toxikologische Untersuchungen) ihrer Art nach in Stichworten angeführt.

Gonadotrope Hormone des Hypophysenvorderlappens.

Ashleim-Zondeksche Schwangerschaftsreaktion.

Hypophysenvorderlappenextrakte.

Oestrogenes Hormon und seine synthetischen Ersatzmittel.

Gelbkörperhormon.

Männliche Sexualhormone.

Epithelkörperchenextrakt.

Adrenalin und seine Verwandten. (Ephedrin, Ephetomin, Suprifen, Veritol etc.)

Nebennierenrindenextrakte (Die in der Literatur angegebenen Methoden zur Nebennierenrindenextraktauswertung ergaben bei uns in Übereinstimmung mit manchen anderen Autoren keine vollbefriedigenden Ergebnisse).

Insulin, biologische Auswertung und versuchsweise Produktion im kleinen Masstabe.

Synthalin.

Vitamin A.

Vitamin B 1.

Vitamin C.

Digitalis, Scrophanum, Scilla etc.

Mutterkornextrakte.

Akonitin.

Veratrin.

Andromedotoxin (Nachweis in „Gifthonig“)

Atropin und seine Verwandten (Hyoseyamin, Homatropin, Novatropin, Auswertung von Belladonnaextrakten etc.)

Skopolamin.

Pilocarpin.

Physostigmin und seine synthetischen Verwandten (Prostigmin)

Cocain, Novocain (Nöocain, Ultracain), Stovain, Alypin, Pantokain und
andere Lokalanästhetika.

Coffein und verwandte Purinderivate (Euphyllin, Theophyllin)

Histamin

Torantil

Acetylcholin.

Adenosinphosphorsäuren, Adenosin, Muskelextrakte.

Pachtin

Coniin.

Sparteïn.

Lobeliaalkaloide.

Strychnin

Opiumalkaloide und ihre Derivate (Morphin, Codein, Paracodin, Dio-
nin, Dilandid, Enkodal, Heroin etc.)

Papaverin und seine Verwandten.

Dolantin.

Hasehisch (Escar) und ausgedehnte Untersuchungen über die Wirksamkeit
türkischer Hanfpflanzen)

Saponine (zB. Polygala Senega etc.)

Valeriana.

Anthebraintica.

Standardisierungen von Organ- und Pflanzenextrakten, sowie Arzneimi-
schungen, welche von den obengenannten Stoffen enthalten)

Haemostatika (Clauden, Manctol etc.)

Diuretica

Salvarsan und Verwandte.

Kontrolle der Toxizität alterer und neuerer synthetischer Heilmittel (Arsenobenzole, Sulfonamide und anderer Chemotherapeutica) sowie zahlreicher anderer, insbesondere für intravenöse Anwendung bestimmter Heilmittel sowie aus zahlreichen Einzelbestandteilen zusammengesetzter Heilmittel.

Prüfung von Heilmitteln oder anderen, als verdächtig angesehenen, Materialien hinsichtlich ihrer lokalreizenden Wirkung auf Haut, Schleimhäute, Harnwege usw. (Sinapis, Cantharidin, Croton; Schleimhautdesinfektionsmittel, Augentropfen, Wundbehandlungsmitteln, Haarwaasser, Haarfaehemitteln, Enthaarungsmitteln etc.)

Untersuchungen über Entgiftung von Kampfstoffen.

Prüfung von Schädlingsbekämpfungsmitteln und Ungeziefermitteln, einschl. ihrer toxischen Wirkung auf Haustiere und den Menschen.

Mückenlarvenvertilgungsmittel.

Untersuchungen über Vergiftungsfälle durch Blutgifte (Nachweis von CO-Haemoglobin, Methaemoglobin etc.)

Untersuchungen über Vergiftungen durch verschiedene Nahrungsmittel (Käse, Mohnöl, Honig, giftige Unkräuter in Getreide oder Mehl, Lathyrismus etc.).

Pharmakologische Untersuchungen über Arznei- und Giftpflanzen aus der Türkei (*Hyoscyamus*arten, *Ephedra nebrodensis*, *Opopordon*, *Parietaria*, *Rhododendron ponticum* und *flavum*, *Cannabis sativa*, u.a.)

Konsultationen von seiten des Staatlichen Musterkrankenhauses über Vergiftungsfälle.

Gutachten über Gewerbgifte, Rauschgifte, Heilmittelkontrolle, Vitaminfragen, Kampfstofffragen, spezielle pharmakologische u. toxikologische Fragen.

Zu den Aufgaben unseres Instituts gehören auch die Vorlesungen über Pharmakologie und Toxikologie an der Schule für Regierungsärzte.

Ferner wurden Vorträge aus unserem Fachgebiet in ärztlichen Vereinen und Kongressen gehalten.

An den genannten Versuchen haben hauptsächlich folgende Mitarbeiter teilgenommen:

Frau Dozentin Dr. Remziye Hisar

Frau Dr. Remziye Erkmen

Herr Dr. Aziz Tevlik Yeginsoy

Herr Dr. Eyüp Canat

Frl. Şaziye Edesen, Chemikerin

Herr Necdet Ineckara, Chemiker

Aus unserem Institut sind bisher neun wissenschaftliche Publikationen erschienen; weitere Veröffentlichungen werden folgen, sobald die äusseren Umstände es gestatten.

An folgenden Beispielen wird die pharmakologische Untersuchung von Heilmitteln und Giften, wie sie bei uns durchgeführt wurde, nacherläutert.

Vitaminpräparate: Vitamin C, Vitamin A, Vitamin B₁.

Hormone: Oestruishormone, Gelbkörperhormon, männliche Sexnalhormone, gonadotrope Hypophysenvorderlappenhormone, Hypophysenhinterlappensextract, Insulin, Adrenalin.

Glykoside: Digitalis und Verwandte.

Alkaloide: Mutterkornalkaloide, Aconitin, Belladonnaalkaloide und Verwandte, andere pupillenwirksame Stoffe, Rauschgifte, Strychnin.

Arsenolanzolpräparate.

Viele der angeführten Untersuchungen wurden ganz oder teilweise nach eigenen Methoden durchgeführt. Die Unterscheidung biologisch wirksamer Stoffe und die Untersuchung zusammengesetzter Heilmittel sind besprochen.

Literatur.

- 1) Dale, H. Internationaler Physiologenkongress Zürich 1938.
- 2) Meyer u. Gattliel. Experimentelle Pharmakologie, Vorwort z. 1. Aufl.
- 3) Straub, W. Internationaler Physiologenkongress Zürich 1938.
- 4) Pulwka Türkische Zeitschr. f. Hygiene u. experim. Biologie Bd. I. No. 1, 1938.

- 5) Kohert, Lehrbuch der Intoxikationen, Stuttgart 1938 S. 85 u. 701.
- 6) Tillmanns u. Mitarb. Zeitschr. Unters. Lebensmitt. **60**, 34 (1937); **63**, 1, 21, 241, 267, (1932); **65**, 145 (1933).
- 7) Stepp, Kühnau, Schröder, Die Vitamine 1938.
- 8) Coward u. Kassner, Biochemie, Journ. **30**, 1719 (1936).
- 9) Clark, General Pharmacology Heffter-Heubners Handh. d. Experim. Pharmakologie, Ergänzungswerk Bd. 4.
- 10) Coward, Key, Dyer a. Morgan, Biochemie, Journ. **24**, 1952 (1930); **25**, 551 (1931).
 Coward, Key a. Morgan, ebenda, **27**, 873 (1933).
 Coward, Cambden a. Lee, ebenda **26**, 679 (1932); **29**, 2736 (1935).
 Coward, ebenda **27**, 445 (1933); **28**, 865 (1934).
- 11) Kinnersley a. Peters, ebenda **13**, 585 (1921); **19**, 820 (1925); **21**, 777 (1927); **22**, 267, (1928); **24**, 1832 (1930); **24**, 1944 (1930).
- 12) Zondeck, H. Die Hormone des Ovariums und des Hypophysenvorderlappens. Wien 1935.
- 13) Clauberg, Zentralbl. f. Gynakol. **54**, 7, 1151, 2757 (1930).
- 14) Pézard, Compt. rend. Acad. Sci. **153**, 1027 (1911); Ergebnisse d. Physiol. **27**, 252 (1928).
- 15) Dale a. Laidlaw, Journ. of Pharmacol. **4**, 75 (1912).
- 16) Marks, Leag. of Nat. Rep. Insulin Standardisation C. II, 398 (1926).
 Derselbe, Quart. Journ. Pharm. Pharmacol. **5**, 235 (1932).
 Bull. trim. de l'Org. d'Hygiène, Numéro spéc. Nov. 1936.
- 17) Hagedorn u. Jensen, Biochem. Zeitschr. **135**, 46 (1923); **137**, 92 (1923).
- 18) Hatcher a. Brody, Amer. Journ. of Pharmac. **82**, 360 (1910).
- 19) De Lind van Wijngaarden, Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. **113**, 46 (1926).
- 20) Barger a. Carr, Chemical News **94**, 89, (1906); Barger a. Dale, Biochem. Journ. **2**, 210 (1907); Dale, J. of Physiol. **34**, 163 (1906).
- 21) Kraft, Arch. f. Pharmazie **244**, 336 (1906).
- 22) Spira u. Stoll, Schweiz. med. Wochschr. 1921, S. 23 u. 31.
- 23) Küssner, F. Mercks, Jahreshr. **47**, 5 (1933); Kreitmair ebenda S. 13.
- 24) Dudley a. Muir, Brit. Med. Journ., 1935, 1, 520.
- 25) Stoll u. Burekhardt, Bull. Sci. pharmacol. **42**, 257, (1935).
- 26) Thompson, Jour. Amer. Pharmaceut. Assoc. **24**, 24-38, 185-196 (1935);
 Science (NY) 1935, 1, 636.
- 27) Davis a. Collahor, Journ. of Pharmacol. a. Exp. Ther. **54**, 398 (1935).
- 28) Houghton, Ther. Gaz. **14**, 413, (1898).
- 29) Pharmacopoeia of the United States XI.

- 30) Broom a. Clark, Journ. of Pharmacol. **22**, 59 (1923).
- 31) Pulewka, P., Remziye Erkmen u. Aziz Tefvik Yeğinsoy, Türk. Zeitschr. f. Hygiene u. experim. Biologie Bd. 1, No. 1 (1938).
Pulewka u. Grevener, Arch. f. exp. Pharm. u. Pathol. **177**, 74 (1934).
- 32) Straub, W., Lane Lectures on Pharmacology, S. 20.
- 33) Jendrassik u. Will, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **153**, 94 (1930).
- 34) Pulewka, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **180**, 119 (1936).
- 35) Pulewka, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **168**, 307 (1932).
- 36) Pulewka, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **123**, 259 (1927).
- 37) Pulewka, Arch. f. experim. Pathol. u. Pharmakol. **169**, 482 (1933).
- 38) Guttman, Dissertation Tübingen 1934.
- 39) Pulewka u. Aziz Tefvik Yeğinsoy, Türk. Zeitschr. f. Hygiene u. experim. Biologie, Bd. 2 No. 1 (1940).
- 40) Straub, W. Deutsch. med. Wochenschr. **37**, 1462 (1911).
Hermann, O. Biochem. Zeitschr. **39**, 216 (1912).

Siehe ferner folgende Bücher:

- Bomskov, Methoden der Vitaminforschung.
 - Bomskov, Methoden der Hormonforschung, 2 Bände.
 - Burn, Biologische Auswertungsmethoden.
 - Fühner, Handbuch der biolog. Arbeitsmethoden, Abt. 4, Teil 7.
 - Schlossmann, Handbuch der biolog. Arbeitsmethoden Abt. 4, Teil 7.
 - Trendelenburg u. Kraye, Die Hormone, 2 Bände.
-

Hyperimmün bir ineğin yavrulamasından sonra, immünizasyonun devamı müddetince, kendisinde, sütünde ve buzağısında tetanoz antitoksinlerinin seyri üzerinde araştırmalar.

Dr. S. Bilâl Golem
R. S. Merkez Hıfzıssıhha Müessesesi-
sinde Mütchassis Bakteriyolog
Veteriner

3/1/1937 de bir buçuk yaşındaki bir düğeye lanoline eurobée edilmiş tetanoz toksini zerkleriyle muafiyet tecrübeleri yapılmıştır (*). Alınan iyi neticeler üzerine bu hayvan, tetanoz serumu ilzarına tadısı edilmiştir. Seyislerimizin dikkatsizliği yüzünden bu inek çiçek tohumlarından biriyle çiftleşmiş olacak ki 1938 senesi kışında gebelik alâmini göstermeğe başladığı görüldü. Tesalüfün önümüze çıkardığı bu hâdiseden faydalanarak lâzı tecrübeler yapmayı düşündük. Bu tecrübelerimiz dört kısma taksim edilebilir :

1 — Serum ilzarında kullanılan bu ineğe, gebe olmasına rağmen eskisi gibi devam edilen telkihat ve fasatların, kendisinde ve emmünde yapacağı tesirleri ve doğurduktan sonra da tecrübelerimizin devamı müddetince serumunda antitoksinlerin takip edeceği seyri tayin etmek;

2 — Bu müddet zarfında, yavrusunun emzirdiği müddetçe ve yavrusu süttten kesildikten sonra, sütünde bulunan antitoksinlerin seyrini takip etmek;

3 — Bu fevkiümmal inekten doğan buzağının, ana sütünü emdiği müddetçe ve süttten kesildikten sonra, muayyen zamanlarda, serumundaki antitoksinlerinin miktarını aramak suretiyle kanındaki antitoksinlerinin ne seyir takip ettiğini aramak;

4 — Yukarıdaki buzağının bir buçuk yaşına girdikten sonra tetanoz serumu için fevki muafiyete yatırıldığı zaman vereceği neticeleri tetkik etmek.

Tecrübelere geçmeden evvel çalışana tarzımızı arzedeelim: inekten ve buzağıdan haftada bir defa kan alınarak serumu ayrılır. Keza haftada bir gün ineğin sütünden bir miktar alınır. Bu serumlarda ve sütte antitoksinler hiç

(*) Server Kâmil Tokgöz ve Sait Bilâl Golem, Lanoline Eurobée edilmiş tetanoz toksini ile beygirlerde Hyperimmünizasyon tecrübeleri, Merkez Hıfzıssıhha Müessesesi Neşriyatından No. 9, 1937.

bir numuneyle tibi tutulmuş normal sütle aramıştır. Heynelmüel tetanoz Standard usulyle antitoksin ünitesi tayı edilmiştir. Standart serumu Koppehdag'la Danimarka Hükümeti Serum Müessesesinin test toksini iş Müessesesinde hazırlanmış kuru tetanoz toksini idi. Bu terrühelerimiz yüzlerce kodaya mal olmuş olmasına rağmen her materyelin ünitesinin tam olarak tayı mümkün olmamıştır. Bunun temelini daha bir kas misli kabaya ihtiyac gösterdiğinden ekseriya inaynesi yapılan maddelerin tam ünitesi tayı edilememiş olup âzami ile asgari aramada birer fasıla huakılmak mecluriyeti hasıl olmuştur. Bunun seclini ümmüncölöji ile uğraşanlar takilir ederler. Bununla beraber, inayene edilen materyelde, vâzılı bir fikic hasıl oluncaya kadar, antitoksin tayıni ileriyeye götürülmüş olduğundan neticeler unkeyes edilebilir bir haldedir.

İnekte yapılan terrüheler:

Terrühemize mevzu olan inek, müesseseye cıcek virüsüyle terrüheler yapılmak üzere satın alınmıştır. Hayvan, bu terrühede kullandıktan sonra 60 günün yaşında iken lundine anıbe edilmiş tetanoz toksini ile nardiyet tesrihelerinde kullandırılmıştır. Bu terrüheler gayet muvafık neticeler verince hayvanı tetanoz serumu ilzarında tabis etmistik. Serum ilzarında kullanılan fevki unaf sığırklar dört hafta müddet ile (haftada bir zerk) tapyokali tetanoz toksini zerkiyatına tibi tutulduktan sonra heşinci hafta üst üste iki gün, iki lüredik fasta tibi tutulur. Bu müval üzere devam eden moameleye hayvanı zobe olduğı teayyün ettiğı zamanlarda da devam edilmiş ve hayvanı zobe olması uslümümüzde bir değısiklişe seclip olmuştur.

Hayvanı doğurmasından evvel yapılan en soq fastalar 9 ve 10 1/1939 da yapılmıştır. Bu fasta müteakip 14/1/1939 da 200 S. M², 21/1/1939 da 300 S. M², 28 1/1939 da 400 S. M² tapyokali tetanoz toksini zerkiyatı yapılmış ve doğurmanın fazla yaklaşıncı üzere 500 S. M² lik son tetanoz toksini yapılmıştır. Hayvan, 6/2/1939 da normal ve tamınısılıha diğı bir lızağı doğurdu. Doğurandan sonra hayvana 12 günlük bir istirahatdan sonra tekrar toksin zerkiyatına başlandı. Hayvana üç zerk daha yapıldıktan sonra 13 ve 14/3/1939 da fastalar yapıldı. İnek doğurmadan bir ay evvel (9, 1/1939 da) yapılan fastanın serumunda, 300 heynelmüel ünitenin fevkinde ve 400 heynelmüel ünitenin

dününde tetanoz antitoksini vardı. Halbuki hayvanın doğurduğunun ertesi günü yapılan tecrübe fastında (7/2/1939 da), serumunun 100 beynelmilel ünitenin fevkinde ve 200 beynelmilel ünitenin dümünde tetanoz antitoksiulerini iltiva ettiği görüldü. Hayvanın serumunda zuhura gelen bu antitoksinlerin sukutu, şüphle yok ki, doğumdan mütevellit olduğu anlaşıyordu. Doğum esnasında hayvan uzviyetinden mühimce miktarda mayi zayi ettiğine göre, bunlarla fazla miktarda antitoksinlerin de itrah edildiği tabiidir. Sonraları, tekrar başlayan şarjlarla, kanda antitoksinlerin tekrar yükselmeğe başladığı görüldü. Müteakip zerkler ve fastlarda hayvanın kanında antitoksinlerin evvele olduğu gibi (Yani doğumdan evvel olduğu gibi) temevvüçler husule gelmekte idi. Heride arzedilen evvelde antitoksinlerin seyrini takip etmek mümkün olacaktir.

İneğin sütiyle yapılan tecrübeler:

Doğurduğunun ilk iki günü inekten süt alınmamış ve olduğu gibi buzağıya bırakılmış olduğu cihetle tecrübe için süt, 8/2/1939 da alındı.

Yukarıda söylendiği gibi, süt hiç bir muameleye tâbi tutulmadan, normal süt içerisindeki antitoksinler tâyin edilmiştir. Titraj ameliyesi serumda olduğu gibi yapılmıştır: sütteki tetanoz antitoksiuleri ilk zamanlarda oldukça yüksek iken tedricen sukut etmiş ve bütün emzirme müddetince üç ile on beynelmilel ünite arasında temevvüç etmiştir.

Alınan ilk süt nümunesinde tetanoz antitoksiuleri 35 beynelmilel ünitenin fevkinde ve 50 beynelmilel ünitenin dümünde iken, buzağı süttten kesileceği haftanın başında (3/6/1939 da) alınan süt nümunesindeki antitoksinler, üç beynelmilel ünitenin fevkinde ve 6 beynelmilel ünitenin dümünde bulunuyordu. Halbuki, dana süttten kesilince (3/6/1939 dan itibaren) sütte tekrar antitoksinler yükselmeğe başlamış ve bu miktarlar 30 ile 100 beynelmilel ünite arasında temevvüç etmiştir. Bu müşahede, sütte antitoksinlerin yükselmesi veya alçalması, kanda tetanoz antitoksinleriyle pek muvazi seyir etmeyip, süttün memede fazla veya az teraküm etmiş olmasına bağlı olduğunu göstermektedir. Memesi her gün muntazaman yavrusu tarafından boşaltılan ineğin

sütü az miktarda antitoksinleri havi olduğu halde, süttten kesildikten sonra memesi tamamıyla hoşaltılmayan memeye zarar vermesin diye her gün meme sağlıoakta idiye de memedeki süt tamamıyla hoşaltılmıyordu) meğün süttüde antitoksinler teraküm ediyordu. İneğüniz yerli ırktan olduğu cihetle sütlü bir hayvan değildi. Ağustos nihayetinde hayvanın süttü pek azalmış olup süt evsafına da kaybetmeğe başlamıştı. Eylülde hayvanın memesinde bu kadar bir mısıl geldiği halde, bir müddet daha, teccübeye lâzım gelecek kadar hiçeyler sağlıoaya devam edildi. 11/10/1939 da artık meme tamamıyla kuruduğu cihetle teccübelerle nihayet verildi. Bu müddet zarfında alınan haftalık süt nümunelerinden yapılan tetanoz antitoksinini araştırmalacını ilerdeki cetvelde, toplu olarak, takip etmek mümkündür.

Süt emdiği müddetçe ve süttten kesildikten sonra dana serumıyla yapılan teccübeler:

Hyperemionun ve lütün gebelik zamanında diğer hayvanlar gibi saçlar ve fastlara mâruz bırakılmış olan inekten doğan bu buzağı, doğduğu zaman, diğer normal anadan doğmuş buzağular gibi sıhhatli ve şevli. Buzağının ilk teccübe kanı, doğduğunun ertesı günü yani 7. 2/1939 da alındı. Bu ilk kanın muayenesinde, serumunun 450 beynelmüdel ünite tetanoz antitoksinlerini iltiva ettiği görüldü. Aynı gün anasından alınan kanın muayenesinde, serumunun 100 beynelmüdel ünitenin fevkinde fakat 200 beynelmüdel ünitenin daimında olduğu anlaşıldı. Yavundaki antitoksinlerin, fevki muaf olan anasınınkinden bir kaç misli yüksek olduğu görülmüyordu. İneğe, doğumundan bir ay evvel yapılmış olan fastda hile: serumundaki antitoksinlerin 400 ünitenin daimında olması olduğunu yukarıda görmüşük. Bu müşahedeler bize, buzağının anasının rahiminde iken tetanoz antitoksinlerini azviyetinde teraküm ettirmiş olduğunu gösterir. Malumdur ki, bazı müellifler buoan aksini düşünürler: onlara nazaran, antitoksinler yavruya doğduktan sonra sütle iltikal eder. Rahiminde iken antitoksinlerin yavruya geçmediğini iddia ederler. Bizim buzağıda ise, doğduğunun ertesı günü alınan kanın serumunda, anasının bir kaç misli tetanoz antitoksinlerini iltiva ettiği görüldü. Bununla beraber, yavrunun ana-sütüyle azviyetine antitoksinler iltikal ettiğini de teccübelerimiz gös-

termiştir. Şöyle ki; süttten kesilmeden evvel serumundaki en düşük beynelmisel ünite 20 iken, süttten kesildiğinin ilk haftasından itibaren serumundaki antitoksinler daha süratle düştüğü görülür. (İlerideki cetvele bakılsın). Bu zağının doğduğu günlerdeki yüksek ünitedeki antitoksinler daha sür'atle düştüğünü görüyoruz. Meselâ; doğmudan 19 gün sonra alınan kanın serumundaki antitoksinler 1/4 nispetinde sukut etmiş bulunuyordu. Bununla beraber, doğduğunun 3 üncü haftasında bile, kendi serumunda, anasındakiinden yüksek üniteler vardı. Bu sukut, tedricen devam etmiş olup, 3/6/1939 da süttten kesildiği zaman, 20 beynelmisel üniteye inmişti. Bundan sonra, sukut yine devam etmiş ve hayvan yaşma bastığı zaman, serumdaki antitoksinlerin miktarı 1/20 beynelmisel üniteye kadar düşmüş bulunuyordu. Bununla beraber, bu miktar antitoksin, bir hayvanı tetanoz enfeksiyonundan kurtarmak için lâzım gelen miktarı on misli fevkindedir. Hayvan bir huçuk yaşında iken serumundaki tetanoz antitoksinleri artık 1.800 beynelmisel üniteye düşmüş bulunuyordu.

Tecrübelerimizin dördüncü kısmına geçmeden yukarıdaki üç tecrübenin neticelerini bir araya toplayan cetveli arz ediveroz:

Materiyelin alındığı tarih (1)	Materiyelin menşei (2)	Materiyel (3)	İnekte takip edilene muafiyetin seyri		Beynelmisel olmak üzere alınan titraj neticesi			Mütalâhazat
			(4) Tetanoz toksinin zerkıyadı	(5) Her defasında, yarıntam iki fust antioji	(6) Aranan üniteden fazla	(7) Aranan ünitenin tenamı	(8) Aranan üniteden az	
7 2 1939	İnek	Serum	5	—	100	—	200 [1]	[1] İnek doğumundan evvelki hayatında, tıpr-yokluk ile tetanoz toksini zerkı alınmış.
7 2 1939	İnek	Süt	1	—	85	—	50	
7 2 1939	Buzağı	Serum	1	—	—	450	—	
18 2 1939	İnek	Serum	1	—	100	—	150	
18 2 1939	İnek	Süt	1	—	3	—	6	
18 2 1939	Buzağı	Serum	1	—	150	—	300	
25 2 1939	İnek	Serum	2	—	100	—	150	

Maliyetinin alınma tarihi (1)	Maliyetinin menşei (2)	Maliyeti (3)	İnekte takibedilen muafiyetin seyri			Beynelmilel olmak üzere alınan tıfraz neticeleri		
			(4) Telenoz toksin zerkiyatı	(5) Her defasında yapılan iki taksit indeli	(6) Aranan inditebin fazlası	(7) Aranan inditebin tenümü	(8) Aranan inditebin azı	
22.2.1930	İnok	500	1	1	3	1	3	
" " "	Buzaga	7000	1	1	1	150	1	
1.11.1930	İnok	"	1	1	1	100	100	
" " "	"	700	1	1	3	1	10	
" " "	Buzaga	7000	1	1	1	100	150	
20.11.1930	İnok	"	1	1	1	200	300	
" " "	"	500	1	1	1	1	6	
" " "	Buzaga	7000	1	1	1	100	1	
20.11.1930	İnok	"	1	1	1	100	200	
" " "	"	500	1	1	3	1	10	
" " "	Buzaga	7000	1	1	1	1	1	
20.11.1930	İnok	"	2	1	1	200	1	
" " "	"	700	1	1	3	1	10	
" " "	Buzaga	7000	1	1	1	50	1	
" " 1930	İnok	"	3	1	1	200	300	
" " "	"	500	1	1	3	1	6	
" " "	Buzaga	7000	1	1	1	50	30	
20.11.1930	İnok	"	4	1	1	300	400	
" " "	"	700	1	1	3	1	10	
" " "	Buzaga	7000	1	1	1	1	1	
20.11.1930	İnok	"	1	1	1	400	500	
" " "	"	500	1	1	3	1	10	
" " "	Buzaga	7000	1	1	1	40	50	
20.11.1930	İnok	"	4	1	1	500	1	
" " "	"	500	1	1	3	1	6	
" " "	Buzaga	7000	1	1	1	40	1	
20.11.1930	İnok	"	2	1	1	300	400	
" " "	"	500	1	1	1	1	6	
" " "	Buzaga	7000	1	1	1	50	50	
05.10.30	İnok	"	3	1	1	850	1	
" " "	"	500	1	1	3	1	6	

Mütâzâhat

Materiyelin alındığı tarih (1)	Materiyelin menseli (2)	Materiyel (3)	İnekte takbedilen muafiyetin seyri		Beynelmüllet olmak üzere alınan ihracat neticeleri		Mütalazaat
			(4) Tetenevz Toksin zerkıyafı	(5) H. P. defasında yırtılın iki fost asıllı	(6) Aranan ünitelerden fazla	(7) Aranan ünitelerin tamamı	
6.5.1939	Buzağı	Serum	-	-	30	-	40
15.5.1939	İnek	"	-	3	30	-	40
"	"	Süt	-	-	-	10	-
"	Buzağı	Serum	-	-	-	30	-
20.5.1939	İnek	"	1	-	150	-	100
"	"	Süt	-	-	3	-	6
"	Buzağı	Serum	-	-	25	-	30
27.5.1939	İnek	"	2	-	100	-	80
"	"	Süt	-	-	3	-	6
"	Buzağı	Serum	-	-	25	-	30
3.6.1939	İnek	"	3	-	150	-	100
"	"	Süt	-	-	3	-	6
"	Buzağı	Serum	-	-	-	10	-
12.6.1939	İnek	"	-	4	-	40	-
"	"	Süt	-	-	10	-	20
"	Buzağı	Serum	-	-	15	-	20
17.6.1939	İnek	"	1	-	250	-	200
"	"	Süt	-	-	-	20	-
"	Buzağı	Serum	-	-	10	-	15
24.6.1939	İnek	"	2	-	300	-	350
"	"	Süt	-	-	-	45	-
"	Buzağı	Serum	-	-	12	-	15
1.7.1939	İnek	"	3	-	350	-	400
"	"	Süt	-	-	-	50	-
"	Buzağı	Serum	-	-	-	10	-
8.7.1939	İnek	"	4	-	-	400	-
"	"	Süt	-	-	-	50	-
"	Buzağı	Serum	-	-	8	-	10
11.7.1939	İnek	"	-	5	-	400	-
"	"	Süt	-	-	60	-	100
"	Buzağı	Serum	-	-	-	7,5	-

Sütten keşif
di.

Materiyelin alındığı tarih (1)	Materiyelin miktarı (2)	Materiyel (3)	İnekte takibedilen muafiyetin seyri		Beynelmüvel olmak üzere alınan tıtrağ neticeleri			Mülâzımât
			(4) Tetmüvz toksin zerkiyatı	(5) Her ihfasında yapılan iki fast müteb	(6) Aranan limitelen fazla	(7) Aranan limitelen tamamı	(8) Aranan limitelen az	
22.7.1939	İnek	Serum	1	—	250	—	300	Süt evsâfım gâip etmiştir.
"	"	Süt	—	—	70	—	100	
"	Buzağı	Serum	—	—	—	10	—	
29.7.1939	İnek	"	2	—	500	—	400	
"	"	Süt	—	—	75	—	100	
"	Buzağı	Serum	—	—	7,5	—	10	
5.8.1939	İnek	"	3	—	40	—	600	
"	"	Süt	—	—	5	—	75	
"	Buzağı	Serum	—	—	5	—	—	
12.8.1939	İnek	"	4	—	—	—	—	
"	"	Süt	—	—	—	—	—	
"	Buzağı	Serum	—	—	—	—	—	
21.8.1939	İnek	"	—	5	—	40	—	
"	"	Süt	—	—	—	—	—	
"	Buzağı	Serum	—	—	—	—	—	
25.8.1939	İnek	"	1	—	—	800	—	
"	"	Süt	—	—	—	50	—	
"	Buzağı	Serum	—	—	1	—	8	
2.9.1939	İnek	"	2	—	300	—	400	
"	"	Süt	—	—	35	—	45	
"	Buzağı	Serum	—	—	1	—	8	
9.9.1939	İnek	"	3	—	—	400	—	
"	"	Süt	—	—	—	45	—	
"	Buzağı	Serum	—	—	1	—	—	
16.9.1939	İnek	"	1	—	200	—	100	
"	"	Süt	—	—	50	—	75	
"	Buzağı	Serum	—	—	1	—	8	
25.9.1939	İnek	"	—	—	—	300	—	
"	"	Süt	—	—	40	—	60	
"	Buzağı	Serum	—	—	1	—	8	
30.9.1939	İnek	"	1	—	200	—	300	

Materiyelin alındığı tarih (1)	Materiyelin menşei (2)	Materiyel (3)	inçekte bulunan tetanoz toksinin miktarının seyri		bu miktarın günlük olarak alınan titraj miktarları		Mütahazır
			(4) Tetanoz toksin zerkiyatı (5)	(6) Her defasında yapılan iki fast adedi	(7) Arama miktarının fazlası	(8) Arama miktarının tamamı (8) Arama miktarının fazlası	
30.9.1939	İnek	Süt	+	-	-	40	-
••••	Buzoğu	Serum	-	-	-	-	-
7.10.1939	İnek	•	2	-	250	-	300
••••	•	Süt	-	-	10	-	20
••••	Buzoğu	Serum	-	-	1.2	-	-
14.10.1939	İnek	•	3	-	300	-	400
••••	•	Süt	-	-	-	40	-
••••	Buzoğu	Serum	-	-	1.4	-	-

İnekte süütün kalmaması üzerine yukarıdaki araştırmalarımıza nihayet vererek danaya muhtelif zamanlarda tecrübe fastı yapıldı ve serumundaki antitoksinlerin seyri takip edildi:

Tecrübe fastı tarihi	Bulunan beyneşimlel ünite
11/12/1939	< 1/8 > 1/4
15/1/1940	< 1/16 > 1/8
10.2/1940	1.20

Tetanoza karşı fevki muaf bir inekten doğan danada tetanoz serumu ihzarı maksadiyle ipeirimünizasyon tecrübesi.

Danamız bir buçuk yaşında bir düğe halini aldıktan sonra bu hayvanın

- (1) Materiyelin (Süt veya kan) alındığı tarihi gösterir.
- (2) Materiyelin hangi hayvandan alındığını gösterir.
- (3) Materiyelin neden ibaret olduğunu gösterir.
- (4) Tecrübelerin devamı müddetince, Hyperimmünisation'ını ilamesi maksadiyle, yapılan haftalık tapiokah toksin zerkiyatını bildirir.
- (5) İneğe, tecrübenin devamınca yapılan fastları bildirir (her defasında 2 günde, 2 şer litre).
- (6) Materiyeldeki üniteler rakamların fevkindedir.
- (7) Rakamlar, materiyelde bulunan ünitelerin tamamını bildirir.
- (8) Materiyelde bulunan ünite adedi, rakamların tamamıdır.

tetanoza karşı fevki muafiyete yatırıldığı takdirde, bu muameleye karşı nasıl reaksiyon göstereceğini öğrenmek enteresa ubir şey olacağını düşündük.

Hayvanımız yukarıda arz edildiği üzere muafiyete yatırıldığı zaman tetanoza karşı ancak 1/800 heynelmümel üniteyi ihtiva ediyordu. İlk muafiyet zerkine 16/1/1940 da bağlandı; zerkler haftada iki defa tekrar ediliyordu. Muafiyete evvelâ tapyokali tetanoz anatoksini ile bağlandı ve tedricen tapyokali tetanoz toksinine geçildi. Halen serum servisimizde 38 numara ile kavulu bulunan bu serumu sığırma ilk yapılan muafiyetin protokolunu aşağıya abıyoruz:

Zerk tarihi	Zerke edilen madde		Aranan ünite anti toksik (Tetanoz heynelmümel)	
	Tapyokali anatoksin	Tapyokali toksin		
16/11/1940	20 CC.	—		1/800
20/11/1940	40 CC.	—		
23/11/1940	60 CC.	—		
27/11/1940	100 CC.	—		
30/11/1940	150 CC.	—		
3/12/1940	200 CC.	—		
7/12/1940	250 CC.	—		
11/12/1940	300 CC.	—		
14/12/1940	400 CC.	—	<150	>200
18/12/1940	500 CC.	—		
21/12/1940	450 CC.	50 CC.	<200	>300
25/12/1940	400 CC.	100 CC.		
28/12/1940	300 CC.	200 CC.	<300	>400
31/12/1940	200 CC.	300 CC.		
1/1/1941	100 CC.	400 CC.	<400	>600
13/1/1941		500 CC.		600

Protokolun tetkikinde görüleceği üzere, serumunda ancak 1/800 heynelmümel ünite bulunan diğemiz, sekiz haftalık bir zaman zarfında, 600 ünite-lik bir serumu vernmiştir. Serum ihzarıyla uğraşanlar bilirler ki, sığırlarda tetanoz serumu ihzarı beygirlerle olduğu gibi kolay değildir. Sığırlarda 600 heynelmümel ünite-lik serum elde etmek müşkül olduğu gibi böyle kısa bir zamanda muvaffak olmak daha çok güçtür.

G. Roman, evvelce muaf kılınmış tetanoz beygirlerinin tetanoz serumu ihzarı için fevki muafiyete yatırıldığı zamanlar kısa bir zaman yüksek üni-

teli serumlar verdiğini göstermişti. Ramon'ın bu müşahedesinin doğru olduğunu Müessesemizle gördük ve bundan da müstefit olmaktadır. Fakat, bunun sıgırlarda kabili tatbik olduğunu müşahede etmek fırsatını bulmuş değiliz. Sekiz senedir, sıgırlarda hazırlamakta olduğumuz tetanoz serumunda şimdiye kadar, bu defa olduğu gibi, böyle kısa bir zamanda yüksek üniteli serum elde etmeğe muvaffak olmuş değiliz.

Danamız, doğuluğu zamanlar ve bunu müteakip iki haftada, anasından daha yüksek ünite antitoksinleri iltiva etmesi, süttten kesildikten altı ay sonra bile 1/20 beynehmilel üniteyi iltiva etmiş olması ve bir buçuk yazında iken bile serumunda 1/300 ünite bulunması ve nihayet fevki muafiyete yatırıldığı zaman, Ramon'un yukarıda arz edilen buluşuna uygun olarak, süratle yüksek üniteli bir serum elde edibmesi; fevki muaf bir ineekten doğan dananın, bir nisbet dahilinde, ana rahminde fail muafiyet kazandığı lehindedir.

HÜLÂSA

1 — Tetanoza karşı fevki muaf bir inek, diğer sıgırlarda tatbik edilmekte olan toksin şarjlarıyla fastlardan hiç mütecessir olmamış ve normal, sıhhatli bir buzağı doğurmuştur.

2 — İnek doğurduğu zaman serumundaki tetanoz antitoksinleri mühlisin miktarda sukut etmiştir. Bunun, doğum neticesi vukua gelen zayıftan ileri geldiğini zannediyoruz.

3 — Tetanoza karşı fevki muaf bir ineğin sütünde antitoksinler ilk zamanlarda oldukça yüksek (< 35 - > 50 beynehmilel ünite) iken, buzağı memeyi emerek sütü boşaltmağa başladıkdan sonra sütteki antitoksinler düşmüştür (3 - 6 beynehmilel ünite). Dana süttten kesildikten sonra memede sür-tün terakümü üzerine sütteki antitoksinler yine yükselmeye başlamıştır. (memelerdeki sütün zarar vermemesi için bir miktar süt yere sağılmakta idiyse de memeler tamamiye boşaltılmamakta idi).

4 — Tetanoza karşı fevki muaf bir ineğin sütündeki antitoksinler, serumundaki antitoksinlerle tamamiye paralel gitmemektedir. Sütteki antitoksinler, memede teraküm edebilirliği takdirde çok, memeler tamamiye boşaltıldığı zaman ise azdır.

5 — Buzağı doğduğın zaman iltiva ettiği antitoksinler, anasınkinden bir kaç misli yüksekti. Bu miktar, anası gebe iken ve doğumdan bir ay

eyvelkinden hile fazla idi. Bu hül, buzağının ana rahminde iken nezviyetinde antitoksinleri teraküm ettirdiğini göstermektedir.

6 — Buzağı, ana sütü verdiği müddetçe, serumundaki antitoksinler 20 beynelmül ünitenin altına düşmediği halde, süten kesildikten sonra sukut devam etmiş ve hayvan bir yaşında iken 1/20 beynelmül üniteye kadar düşmüştür. Dana bir buçuk yaşına girdiği zaman antitoksinler 1/300 beynelmül üniteye düşmüş bulunuyordu. Bu müşahede danaın sütü nezviyetine bir miktar tetanoz antitoksinlerini geçirdiği anlaşılıyor.

7 — Tetanoza karşı fevki muaf bir ineekten doğan dana, bir buçuk yaşında iken, tetanoz serumu ihzarına yatırıldığı zaman sekiz hafta gibi kısa bir zamanda 600 beynelmül ünitelik tetanoz serumu vermiştir.

8 — Buzağının ilk zamanlarda, anasından fazla antitoksinleri ihtiva etmesi, süten kesildikten altı ay sonra (bir yaşında iken) 1/20 beynelmül ünitelik serumu malik olması ve bir buçuk yaşında iken hile serumunda tetanoz antitoksinlerinin tamamıyla zail olması ve nihayet fevki muafiyete yatırıldığı zaman sekiz haftalık kısa bir zamanda 600 ünitelik bir serum vermiş olması, fevki muaf bir hayvandan doğan yavrumu fail olarak muafiyeti haiz olduğu nazariyesini takviye eder.

Recherches sur le cours des antitoxines tétaniques chez une vache hyperimmunisée, dans son lait et chez son veau après le vêlage.

Dr. Saïd Bilâl Golem

Spécialiste Bactériologiste vétérinaire
à L'Institut Central d'Hygiène Refik Saydam

CONCLUSION.

1 — Malgré les inoculations et les saignées continues, la vache hyperimmunisée contre le tétanos, en vue de préparation du sérum antitétanique, a vêlé un veau (femelle) normal et bien portant.

2 — Après le vêlage les taux d'antitoxines tétaniques sont diminués considérablement chez cette vache.

3 — Le lait de la vache sus-dite, traité deux jours après le vêlage, contenait une proportion assez élevée de l'antitoxine tétanique ($< 30 > 50$ unités internationales). Mais, ce taux est tombé assez vite (entre trois à six unités internationales); ce niveau est maintenu jusqu'au sévrage du veau. Après le sévrage les antitoxines tétaniques se sont haussées (entre 30 et 100 unités internationales) de nouveau.

4 — Les antitoxines tétaniques du lait ne vont pas au pair avec celles du sang de la vache hyperimmunisée. Si le lait n'est pas complètement vidé des mamelles les antitoxines s'accumulent dans le lait: dans le cas contraire les antitoxines se laissent.

5 — Les taux d'antitoxines tétaniques dans le sang du veau pendant sa naissance, était plusieurs fois supérieurs de sa mère; avant, au moment et après le vêlage. Cette constatation nous amène à croire à l'accumulation des antitoxines tétaniques chez le veau pendant sa vie foetale.

6 — Avant le sévrage, les taux d'antitoxines tétaniques, chez le veau, sont restés supérieurs à 20 unités internationales; après le sévrage, la chute de celles-ci était accélérée plus ou moins vite; et à l'âge d'un an, sont tombées à un vingtième; à un an et demi à un huitième d'unité internationale.

7 — La génisse sus-dite à l'âge d'un an et demi est hyperimmunisée contre le tétanos. Dans un temps court de 8 semaines ont obtenu chez cet animal, un sérum antitétanique de 600 unités internationales.

8 — Le veau pendant sa naissance possédait plus d'antitoxines que sa mère; à un an, soit six mois après le sévrage, il possédait 1/20^{me} d'unité internationale, et même à l'âge d'un an et demi son sérum portait le vestige des antitoxines tétaniques. Toute ces constatations appuient la thèse de la transmissibilité de l'immunité active de la mère au foetus.

Memleketimizde insan ve ehli hayvanlarda *Brucella* bakımından serolojik araştırma

Dr. Sa'îd Bilâl Coşkun

Refik Saydam Merkez Hıfzıssıhha Müessesesinde Mütchassis Bakteriyolog Veteriner

Memleketimizin muhtelif vilâyetlerinde Tularemînin intişar derecesini izlemek maksadiyle muhtelif yerlerden elde edilebilen insan ve ehli hayvanlardan serumuyla aglütinasyon yapılarak huma muvazi olarak *Brucella* ile de aglütinasyonlar yapımayı usûl edinmiş bulunuyoruz. Bu etüdün *Brucella*'ya ait olan kısmı, geçen sene yapılması takarrür etmişken bir türlü kuvveden fiile çıkamayan Veteriner Kongresi için hazırlanmıştı. Kongrenin tecelluru üzerine burada neşretmeyi muvafık bulduk.

Aglütinasyon suretiyle muayenesi yapılan serumların nevine göre adedi şöyledir: insan serumu 1154 tane, heygır serumu 759 tane, katır serumu 16 tane, merkezi serumu bir tane, sığır serumu 286 tane, manda serumu 31 tane, koyun serumu 120 tane ve nihayet 22 tane keçi serumu ki cem'an 2381 tane'dir. Bu serumların mütalâası nevilerine göre altı kısımda yapılmıştır.

Etüden alınan neticeleri arzdan evvel aglütinasyon ameliyesini arz etmeyi muvafık buluyoruz. Çünkü, hep aynı usûl ve muayyen antijenle çalışılmalığî takdirde alınacak neticelerle mülahazet olacağı pek tabiidir.

Aglütinasyonda emülsiyonuna kullandığımız suş, Müessesemiz *Brucella* koleksiyonumuzdan seçilmiş bir Bang'tir. Bu suş, kâzîp aglütinasyonlar vermediği gibi termik ve şimik müessirat altında kendiliğinden aglütine olmayan Smooth tipinde bir suştur.

Emülsiyon, yukarıdaki suşun 48 saatlik jelozdaki kültürünün lünde 8,5 tuzlu sulu emülsiyonu yapıldıktan sonra 58 - 60 dereceler arasında bir saat ısıtarak öldürülmüş ve kesafeti (+ Brown) a ayarlanarak hazırlanmıştır. Bu emülsiyonun muhafazası için içerisine lünde 5 fenol ilâve edilmiştir. Emülsiyon Frigidaire'de saklanır.

Aglütinasyonda kullanılan tüp, 10 mm. katrınla ve 12 cm. irtifakındadır. Aglütinasyondaki sulandırılmış serum miktarıyla bakteri emülsiyonunun nispeti hacmi bir santimetre küptür. Yani, yarım cc. sulandırılmış serum,

yarım cc. bakteri emülsiyonu kınur ki mikrop emülsiyonunun kesafeti (2 Brown'a düşer. Bu da, 0,3 cc. yüzde bir Chlorure de karium maddülüyle 9,7 cc. yüzde bir acile sulfurique mahlülünün karışmasından zuhura gelen kesafete tekabül eder. Aglutinasyonlara 1/20 den başlanır ve her defasında bir misli artırılmak suretiyle yükseltilir. Yani, 1/20, 1/40, 1/60 ilâh... 1/1280 e kadar götürülür. Etütlerimizde bakteri emülsiyonlarının aglutinabilitesinin sabit kaldığını kontrol maksadıyle her çalışmada malûm bir aglutinan Brucella serumuyla aglutinasyon yapıldığı gibi emülsiyonun kendiliğinden aglutinabl olmadığına teshüt için leher seriye yarı yarıya tuzlu suyla sulandırılmış bakteri emülsiyonunun havi bir tüp ilâve edilir. Bu suretle hazırlanmış olan aglutinasyon serileri iki saatlik bir müddet 37 derecelik tûyde bırakıldıktan sonra çıkartılarak evvelâ gözden geçirilir ve sonra ertesi güne kadar oda derecesine (20-22 derecede) tekkedilir. (±) reaksiyonlar menfi olarak kabul edilmiştir.

Muayene ettiğimiz 2389 serum. nev'ine, kaza ve vilâyetlerine göre uzun cetveller halinde tıdlanmış bulunuyorsa da bunların bu makaleye ilâvesi, hacmini kabartacağı cihetle, bu cetvellerin umumî yekûnlarını arz etmekle iktifa edeceğiz.

1 -- İnsan serumlarıyla yapılan aglutinasyonlar:

İnsan serumları üç muhtelif grupta etüt edilmiştir: bunlardan birincisini, Ankara mezclahasında çalışan 56 amele ile şehrimizde kazaplık yapmakta olan 101 salıstan almış olduğumuz serumlar teşkil ediyor. Aglutinasyon neticeleri şunlardır:

Müsbet aglutinasyon veren serum dilüsiyonları

Muayene edilen serum adedi	1/20 adet	0/0	1/40 adet	0/0	1/80 adet	0/0	1/160 adet	0/0	1/320 adet	0/0	İnsanî yekûn
157	14	8,91	1	0,63	1	0,63	1	0,63	17	10,8	

Teeridenin ikinci kısmını, Müessesemize kırk bir vilâyetten frongi teşhisi için gönderilmiş olan, 298 i erkek ve 251 i kadın serumu olmak üzere 549 serum teşkil ediyor. Alınan neticeler aşağıdaki cetvelde hütlâsa edilmiştir:

Müsbet teamül veren serum emülsiyonları

Muayene edilen serum adedi	Cinsiyet	1/20		1/40		1/80		1/160		1/320 [1]		İnsanî yekûn	
		adet	%	adet	%	adet	%	adet	%	adet	%		
298	Erkek	14	4,69	2	0,67	2	0,67	—	—	—	—	18	6,0
251	Kadın	17	6,77	4	1,59	2	0,79	1	0,39	1	0,39	25	9,99
549	Yekûn	31	5,64	6	1,09	4	0,72	1	0,18	1	0,18	43	7,8

(1) 1/320 de yüksek aglutinasyonlar bu kısımda gösterildi.

Bu yekûna göre aglütinasyon veren erkek serumlarının yüzülesi 6,0 iken kadınlarınki 9,9 dur. Burada bir tesadüf eseri yoksa, netice çok enteresandır. Çünkü, diğer memleketlerde Brucella enfeksiyonu erkeklerde kadınlardankinden hemen iki misli fazladır. Yalnız bizim köylerimizde hayvanlarla temas, kadınlarımızda fazla olduğu cihetle, memleketimizde kadınların daha fazla enfekte olması da muhtemeldir.

İstanbul, İzmir ve Trakya vilâyetlerinden Müessesemize numayete için serum gelmediğinden buralar hakkında bir fikrimiz yoktur. Yalnız Dr. Talât Özüm 1937 senesinde Trakya'da Kaynarca deresi etrafında yaptığı taramada bize göndermiş olduğu 50 serumla (Tularemili serum) yapmış olduğumuz aglütinasyonda aşağıdaki netice alınmıştır:

Müşbet teamül veren serum dilüsyonları

Serum adedi	1:20		1:40		1:80		Müşbet yekûnu	
	adet	%	adet	%	adet	%	adet	%
50	3	10	1	2	2	4	3	6

Vaktiyle biz, bu serumların tularemisi ile koaglütinasyon verdiğini kabul etmiştik, halhukî, bu serumlardan ikisi, tularemîye nazaran, Brucella ile daha yüksek aglütinasyon vermiş bulunuyordu.

Teerühelerimizin üçüncü kısmını, Müessese arkadaşlarımızın Dr. Ali Menteşoğlu ile Dr. Niyazi Erzincan tarafından bize verilen, 398'er serumdur. Bu lütullarından dolayı kendilerine teşekkür ederiz. Bu erlerin menşei, ekserisi garp vilâyetleri olmak üzere, 16 vilâyettir. Muayeneinin neticesi aşağıdadır:

Müşbet teamül veren serum dilüsyonları

Muayene edilen serum adedi	1:20		1:40		1:80		1:160		1:320 (1)		müşbet yekûnu adet %	
	adet	%	adet	%	adet	%	adet	%	adet	%		
398	2	0,50	2	0,50	1	0,25	1	0,25	2	0,50	7	1,76

Müşbet serumlar: Afyon, Gerede, Gemlik, Pazar (Çoruh vilâyeti), Kütahya, Manisa ve Muğla'lı erlere aitti.

Yankarıdaki teerühelere nazaran Bitlis'in Tatvan kazasının 5 serumundan dördünün ve Odu vilâyetinin Ünye kazasının 42 serumundan yirmisinin muhtelif nisbetlerde aglütinasyon vermiş olması dolayısıyla bu kazalar memleketin en müntezen yerleri arasında sayılmak mümkündür.

B — Tek trnaklıların serumuyla yapılan aglütinasyonlar:

Tek trnaklıların materyelini, Hükûmet haralarıyle yirmi bir vilâyetten

(1) 1:320 den yüksek aglütinasyonlar bu tesnide gösterildi.

çinmiş serumlar teşkil etmiştir. Bunların büyük bir kısmı şark. ve hıhassa cennip vilâyetlerinden temin edilmişti (bu serumları bize tesarik etmek lûtfunda bulunan Etlik Veteriner Bakteriyoloji Müessesesi Şeflerinden Dr. Zeki Muslu'ya teşekkür ederiz). Orta Anadolu ve garp vilâyetlerine ait serumlar (Karacahey Hârası müstesna), Müessesemize serum hayvanı olarak satın alınan heygirlerin serumudur. Trakya'dan imayenesine inkân bulunduğumuz yirmi altı serumu Kurklareli'nin Tularemî ile nüntün hayalisinden yani Lülebargaz'ın köylerinden getirmiştik.

Aglütinasiyonunu yaptığımız serumların 16 tanesi katır, bir tanesi merkep ve 759 tanesi heygire aittir. Dr. Zeki Muslu tarafından bize lûtfen verilmiş olan serumlar Ruam ve Durrine teşhisi için Etlik Veteriner Bakteriyoloji Müessesesine gönderilmiş serumlardandı.

Aglütinasiyonda nahvan neticeleri aşağıdaki ecivele hulâsa ediyoruz:

Müşbet teamül veren serum dilüsiyonları

muayene edilen serum adedi ve nev'i	1:10		1:40		1:80		1:160		1:320		[1] müsbet adedi	yekûnu
	adet	%	adet	%	adet	%	adet	%	adet	%		
Baygir	759	191 25,5	79 10,4	26 3,3	2 0,26	8 0,4	805	40,7				
Katır	16	3 18,7	3 18,7	1 6,25	—	—	—	—	—	—	10	62,5
merkep	1	—	—	—	—	—	—	—	—	—	0	0
Yekûn	776	200 25,77	82 10,5	26 3,3	2 0,26	8 0,38	815	40,6				

Müşbet aglütinasiyon veren Kuronların başında Ankara Orman Çiftliği 29 beygide on dokuzunun teamül vermesiyle başta geliyor. Halluki, Karacahey Hârasının 56 hayvanından yalnız dört beygir 1/20 nisbetinde aglütinasiyon vermiştir. Diğer yirmi vilâyetten en ziyade aglütinasiyon verenler şunlardır:

Vilâyet	Muayene edilen Serum adedi		Müşbet Adet	Yüzdesi
	adet	%		
Eskişehir	33		20	60,6
Urfa	190		98	51,58
Mardin	105		52	49,6
Diyarbakır	112		53	47,4
Ankara (Orman Çiftliği haric)	67		28	41,9
Malatya	22		12	54,55
Kurklareli	26		7	26,92

[1] 1:320 den yüksek aglütinasiyonlar bu kısımda gösterildi.

Balikesir gibi, dört hayvanla ikisinin ağırlıtınasıyon verdiği vilâyetler varsa da hayvan adedi küçük olduğundan bunları ayrıca bildirmiyoruz.

C. - Sığır serumları.

Sığır serumlarını bir kısmı Ankara Orman Çiftliğinden, az miktarı Tunceli ile mümtaz olan Kırklareli'nin Lüleburgaz kazasından ve diğerleri Ankara mezclühasına kesilmek üzere Ankara, Adana, Eskişehir ve Sivas vilâyetlerinden geymiş hayvanlardan temin edilmiştir. Muayenesi yapılan 286 serumdan Orman Çiftliğine ait 118 serumun verdiği netice çok enteresan olduğundan ayrıca arz ediyoruz:

Ağırlıtınasıyon veren serumların dilüsiyonları

muayene edilen serum adedi	1:10 adet	1:10 adet	1:80 adet	1:100 adet	1:200 (1) adet	müşbet	ye-kûnu					
118	28	29,7	11	9,32	6	5,08	6	5,08	20	16,9	71	60,17

Bu çiftliğin ineklerinden ikisinin 1/1280 nispetinde kalıcı ağırlıtınasıyon verdiğini gördük. Orman Çiftliğinin ineklerinin sütü ve bu sütte yapılan keçi-sir ve tereyağlarının Ankara şehrinde halk tarafından melzûl surette sarfe-bilmesini nazarı ithaca alacak meselenin ehemmiyeti bir daha artar.

Orman Çiftliği dahil, muayene edilen bütün sığır serumlarının ağırlıtınası-yon neticelerini aşağıdaki cetvelde hulâsa ettik:

Ağırlıtınasıyon veren serumların dilüsiyonları

muayene edilen serum adedi	1:20 adet	1:40 adet	1:80 adet	1:100 adet	1:200 (1) adet	müşbet	ye-kûnu					
284	48	16,78	22	7,69	14	4,89	8	2,80	20	7,0	112	39,1

Orman Çiftliğinden sonra serumlarını muayene fırsatını bulduğumuz vilâyetlerden müşbet nispeti yüksek olanlar aşağıdadır:

Vilâyet	Muayene edilen serum adedi	Ağırlıtınasıyon veren serumlar Adet	Yüzdesi
Eskişehir	7	4	57,14
Kırklareli	33	11	42,43
Adana	42	15	35,72

(1) 1:20'dan yüksek ağırlıtınasıyonlar bu kısmında gösterildi.

Orman Çiftliği hariç, Ankara vilâyetinin 81 serumundan yalnız altı tanesi aglütinasyon vermiştir ki yüzde 7,4 eder. Muayene edildığımız sığır serum adedinin büyük bir yekûn tutmamasına rağmen - eğer bir tesadüf eseri değilse - memleketimizde Brucellose'un muadduğundan çok fazla münteşir olduğunu gösterir.

Ç -- Manda serumları:

Muayenesini yaptığımız manda serumlarının ikisi Adana'dan, beşi Ankara'dan ve geri kalan yirmi dördü Kırklareli'nin Lüleburgaz kazasında Kaynarca deresi kenarında Turgutbey köyünden aldırılmıştı. Alınan neticeler aşağıda gösteriliyor:

Aglütinasyon veren serumların dilüsiyonları

muayene edilen serum adedi	1/20		1/40		1/80		müsbet yekûnu	
	adet	%	adet	%	adet	%	adet	%
31	9	29	3	9,67	1	3,22	13	41,94

Adana'nın serumları menfi kalmış, Ankara'nın 5 serumundan üçü aglütinasyon vermiştir. Kırklareli'nin 24 serumundan on tanesi yani, yüzde 41,7 si aglütinasyon vermiştir.

D -- Koyun serumları:

Muayenesini yaptığımız 120 koyunun serumu, yedi muhtelif vilâyettendi. Lüleburgaz'ın Turgutbey köyünden alınmış olan 23 koyunun serumu müstesna, diğerleri Ankara mezbahasından alınmıştı. Alınan netice şöyle idi:

Aglütinasyon veren serumlar dilüsiyonu

muayene edilen serumlar adedi	1/20		1/40		1/80		müsbet yekûnu	
	adet	%	adet	%	adet	%	adet	%
120	7	5,83	4	3,3	5	4,16	16	13,33

Aglütinasyon nispeti yüksek olan vilâyetleri aşağıya alıyoruz:

Vilâyet	Muayene edilen serum adedi	Aglütinasyon veren serumlar	
		Adet	Yüzdesi
Adana	19	6	31,58
Konya	23	5	21,74
Ankara	43	4	9,3
Manisa	5	1	20,0

Lüleburgaz'ın Turgutbey köyünün sığırlarının yüzde kırk ikisi, mandaların % 41,7 si ve keçilerin yüzde ellisi aglütinasyon vermiş olduğu halde 23 koyundan hiç birisi aglütinasyon vermemiştir. Bu gibi hâdiseye Tunus'ta da tesadüf edilmiştir.

E — Keçi serumları:

Keçilerden yalnız yirmi iki serum muayene edilmiştir. Bu serumlar Tulareminin andemik bir halde bulunduğu Trakya'nın (Lüleburgaz kazası) Kaynarca deresi kenarındaki Turgutbey köyünden getirilmiş bulunuyordu. Cevelde görüleceği üzere aglütinasyon verenlerin nisbeti oldukça yüksektir:

Aglütinasyon veren serumların dilüsiyonları

muayene edilen serum adedi	1,20		1,40		1,60		1,160		müsbet yekûnu	
	adet	%	adet	%	adet	%	adet	%	adet	%
12	—	—	2	9,09	4	18,18	5	22,72	11	50,0

Trakya'nın çok olumsuz serum adediyle yaptığımız tecrübelerde, o havanın Brucella ile fazla münten olduğunu görüyoruz. Veteriner meslekdaşlarımızın bu işle alakadar olarak geniş araştırmalar yapacaklarını ummaktayız. Bu cihette elde edilecek sonuçların tiplerinin tâyini de çok enteresan olacaktır. Memleketimizin bir Akdeniz memleketi olması dolayısıyla brucelloze'nun âmilî keçi tipinde olması lazımdır. Fakat komşumuz olan Bulgaristan'da sığır tipi hâkimdir. Trakya'mızın bu memleketle hemhudut olması dolayısıyla oradaki Brucelloze enfeksiyonlarında hangi tipin rol oynadığını meydana çıkarmak enteresan olur.

Yazına nihayet vermeden, araştırmaların henüz anlayamadıkları bir noktaya temas edeceğim: Brucella'nın aglütinasyonla teşhisinde hangi dilüsiyon nisbetini müsbet olarak kabul etmelidir? Her memlekette, hattâ her lâboratuvarında bu husustaki düşünceler değişmektedir. Bununla beraber, her lâboratuvar adını noktaî nazarda haklıdır. Çünkü, aglütinasyonlarda rol oynayan bir takım faktörler vardır. Emülsiyon ilzarında kullanılan süşun fazla veya az aglütinahl olan, emülsiyonun kesafetinin koyu veya açık olması, hazırlanan aglütinasyonların lâboratuvar derecesinde, 37 derecede veyahut daha yüksek derecelerde saklanması, muayene edilecek serumların inaktive edilip edilmemesi ve nihayet aglütinasyonun hazırlanmasından sonra akoma zamanına kadar geçen zamanın, netice üzerine tesir yapacağı pek talüidır. Her lâboratuvar tarafından kabul edilmiş bir Standart nüsûlin bulunmaması bu anlayışlarımızı başta seçebidir.

Stableferth muhtelif memleketlerden aldığı serum ve antijenlerle bir çok aglütinasyonlar yapmış ve yaptığı tecrübelerde yukarıdaki faktörlerin rolünü göstermiştir. Bu âlimin bu husustaki geniş etüdlerinden çok enteresan olan şu cetveli kopya ediyoruz:

Âlimin İsmi	Memleket	Müsbet	Şüpheli	Menfi
Stableferth	İngiltere	20	23	7
Zeller	Almanya	4	2	44
Baug	Danimarka	11	13	26
Thomsen	Danimarka	11	30	9
Dierenhofer	Avusturya	31	11	8
Mohler	U. S. A.	26	24	0
Holth	Norveç	11	12	27
Rinjard	Fransa	21	24	5

Yukarıdaki âlimlerin otoritesinden şüphe edilemez. Bununla beraber hangisine hak verileceği bir türlü kararlaştırılmıyor. Nihayet, bu sekiz lâboratuvarın muayene ettiği 50 serum aynıdır. Bu da, bir standard usulünün ihtiyacını telirtmektedir. Yukarıki lâboratuvardan İngiltere'nin neticeleri Fransa'nunkine ve Norveç'in neticeleri Baug'inkine (Danimarka) yaklaşmaktadır.

Fransa'da Brucella araştırmaları merkezinde Taylor ile arkadaşlarının geniş bulduğu, kadar mükemmel olan etüplerinde aglütinasyonla hemokültür arasındaki nispeti şöyle hülasa ediyor:

Muayene edilen serum adedi	Müsbet aglütinasyonu	Müsbet hemokültür	Yüzde nispeti
369	0	11	1.9
29	1/10	4	13.9
41	1/20	9	22.0
47	1/40	15	31.9
90	1/80	41	45.6
117	1/160	67	57.3

1/80 ve daha yukarı nispetlerde aglütinasyon veren hayvanlarda müsbet hemokültür nispeti % 55.5 tir. Bunu arz etmekte maksadımız, aglütinasyonun menfi olan hayvandar arasında enfektelerin de bulunabileceğini hatırlatmaktır.

Stableforth, diğer bir çok müellifler gibi 1/20 ve daha yukarı nisbetlerdeki aglütinasyonları müsbet olarak kabul etmektedir.

Hülasa:

Memleketimizde Brucella'nın intişarı hakkında bir fikir edinmek maksadıyla elimize geçirdiğimiz insan ve ehli hayvan serumlarıyla aglütinasyonlar yaptık. Bu ana kadar cem'an 2389 serum mütalâa ettik. Añnan neticeleri, serumun nevine göre, aşağıda arz ediyoruz:

A — Kırk beş vilâyetten gelen 1154 insan serumunun muayenesinde bunlardan 68 serum (yüzde 5,98) Brucella'ya aglütine etmiştir.

Müessesemize Frengi teşhisi için gönderilmiş serumlardan muayenesi yapılan 298 erkek serumundan 18 tanesi (yüzde 6,0) ve 251 kadın serumundan 25 tanesi (yüzde 9,9) Brucella emülsiyonunu aglütine ettiğine göre memleketimizde kadınların erkeklere nazaran daha ziyade enfekte oldukları ihtimalini ortaya koyuyor.

B — Muayenesi yapılan yirmi bir vilâyete ait 759 beygir serumundan 305 adedinin (yüzde 40,7) aglütinasyon vermiş olması alâkayı çeker. Bu nisbet, sığırlarımızunkinden aşağı değildir. Bunun, memleketimizde beygirlerimizin sığırlarla, ekseriya, beraber barındırıldığından ileri gelmesi muhtemeldir.

Muayene edebildiğimiz 16 katırdan on tanesi (yüzde 62,5) aglütinasyon verdi. Muayene ettiğimiz bir tek merkep serumu menfi aglütinasyon vermiştir.

C — Beş muhtelif vilâyete ait 286 sığır serumunun muayenesinde 112 tanesinin (yüzde 39,1) aglütinasyon verdiğini gördük.

Ankara şehrinin başdeca süt, krem ve tereyağı ihtiyacını temin etmekte olan Orman Çiftliğinin 118 ineğin serumunun muayenesinde 71 inek serumunun (yüzde 60,17) Brucella'ya aglütine ettiği görüldü. Bu mesele, Ankara halkının sıhhatiyle alâkadar olanları düşündürceğini sanıyoruz.

D — Üç vilâyete ait 31 mandanın serumlarının muayenesinde 13 ünün (yüzde 41,9) aglütinasyon vermiş olması memleketimizde mandaların da sığırlar derecesinde münten olduklarını gösterir.

E — Muayene edilen yedi vilâyete ait 120 koyun serumundan on altısının (yüzde 13,3) aglütinasyon verdiğini gördük.

Kırklareli vilâyetinin (Trakya) Lüleburgaz kazasına ait, Tulareminin andenük bir halde bulunduğu Kaynarca Deresi kenarında bulunan Turgutbey köyünün sığırlarının yüzde 42,4 ü, mandalarının yüzde 41,7 si ve keçilerinin yüzde 50 si Brucella'yı aglütine ettiği halde 23 koyundan hiç biri aglütinasyon vermemiştir.

F — Serumun muayene ettiğimiz 22 keçinin serumu yukarıda ismi geçen Turgutbey köyünden getirilmişti. Bunlardan on biri, yani, yüzde ellisi aglütinasyon vermiştir.

Bu rüüde muayene edilen serum adedi büyük değildir; çalışmalarımıza devam etmekteyiz. Bununla beraber, bu ufak tecrübe, Brucellose'un memleketinizde umumluğundan daha çok münteşir olduğunu göstermektedir. Bulduğumuz nisbetler veterinerleri düşündüreceği gibi hekimlerimizi de alâkasız bırakmayacaktır. Bundan dolayı, bu tehlikeli hastalığa karşı mücadelede her iki hekimliğin sıkı teşriki mesaisi icap edecektir.

Recherches sérologiques, d'au point de vue de la brucellose, chez l'homme et chez les animaux domestiques de notre Pays

Conclusion.

Pour avoir une idée sur la propagation de la Brucellose en Turquie, nous avons fait des agglutinations avec des sérums humains et d'animaux domestiques que nous avons pu nous procurer. Nous avons jusqu'ici examiné 2389 sérums différents. Les résultats obtenus sont exposés ci-après :

a) Sur 1151 sérums humains, provenant de 15 vilâyets (Préfectures) 68 sérums ont agglutiné la Brucella (soit 5,98 %).

Des sérums envoyés à notre Institut pour le diagnostic de la syphilis, sur 298 sérums appartenant à des hommes, 18 sérums (soit 6 %) et sur 251 sérums de femme, 25 sérums (soit 9,9 %) ont agglutiné la Brucella. De ces constatations, on pourrait supposer qu'en Turquie les femmes sont plus infectées par cette maladie que les hommes.

b) Nous croyons qu'il est intéressant de noter que 759 sérums de chevaux examinés, provenant de 21 vilâyets, 305 sérums (soit 40,7 %) ont agglutiné la Brucella. Ce pourcentage n'est pas inférieur à celui obtenu avec les bovidés. La promiscuité entre solipèdes et bovin, qui est coutumière en Turquie, doit en être probablement la cause.

Dix sérums sur 16 sérums de mulets (soit 62,5 %) qu'on a été à même d'examiner, ont agglutiné la Brucella. Seul sérum d'âne examiné s'est trouvé être négatif.

c) 112 sérums sur 285 sérums de bovins (soit 39,1 %) provenant de cinq vilâyets différents, ont agglutiné la Brucella.

L'examen des sérums de 118 vaches appartenant à la ferme Orman Çiftliği, ferme modèle à proximité d'Ankara, qui fournit en lait, en crème et en beurre la plus grande partie de la consommation de la ville, nous donna 71 sérums qui agglutinèrent la Brucella (soit 60,17 %).

d) Sur 31 sérums de buffles provenant de 1201 différents vilâyets, 13 sérums (soit 41,9 %) ont agglutiné; ces constatations nous amènent à croire que l'infection brucellique est tout aussi répandue chez les buffalins que chez les bovins.

e) Sur 120 sérums ovins, provenant de sept vilâyet, 16 sérums (soit 13,3 %) on agglutiné la Brucella.

42,4 pouceent des sérums de bovins, 41,7 pouceent des sérums de buffalins et 50 pouceent des sérums de caprins examinés du village de Tourgouthey - village situé au bord de rivière Kaynardja dans le Kaza (sous-préfectur) de Lülebourgaz, vilâyet de Kirklareli (Thrace) - avaient agglutiné la Brucella. Par contre aucun des 23 sérums de moutons qui y ont été examinés, n'ont agglutiné.

f) Sur 22 sérums caprins provenant du susdit village de Tourgouthey, onze sérums (soit 50 %) ont agglutiné la Brucella.

Les résultats obtenus par l'examen de 2389 sérums ne permettant pas d'arriver à une conclusion définitive les études à ce sujet son poursuivis dans la mesure du possible. Toutefois, ces études préliminaires laissent à supposer que la Brucellose est plus répandue dans le pays qu'on ne le croyait jusqu'à présent. De ce chef il serait souhaitable; pour combattre cette maladie dangereuse, que vétérinaires et les médecins apportent une collaboration étroite dans les recherches à venir.

Typhus profilaktisinde Kudüs mektebi

Muallim Dr. Talât Vasfi Öz

Memleketimizde Tifüs mücadelesine gerekli önem verildiği bugünlerde Kudüs mektebinin metotlarını yazmak şüphesiz faydasız sayılamaz. 1940 mesesine kadar olan çalışmalarını iltiva edecek olan bu yazıda bu tarihten zamana kadar yapılan değişiklikler mevzuumuz dışında bırakılmıştır. Bu sahadaki çalışmış ve çalışacak olan diğer arkadaşlarımızın yapacakları neşriyatla tifüs mücadelesinde en yeni tarzlara işret edilmiş olması çok arzu edilir.

Rickettsia aşığı prodüksiyonunda Kudüs mektebi Filistin'in yerli sığanlarından olan Rattus Alexandrus'den ve bunların pirelerinden izole edilen iki yerli Typhus Murius suşu kullanmaktadır. Bu suşlar Dr. Aschner ve eşi tarafından izole edilmişlerdir. Bu suşlar Kudüs'ten memleketimize de getirilmiştir. Suşlar kobaylarda pasaj ve Tyrode de nesîş kültürü yapılarak muhafaza edilmektedir. Pasaj için ayrılan kobaylar önce pire vesair parazitlerle rüsten teerit edilmekte ve üç gün izole edilerek dereceleri muntazaman kontrol edilmektedir. Evvelce intan verilmiş ve açıkâr husye teamüli ile yüksek ateş gösteren kobayın Tyrode de kullanılmak üzere kalp pikürüyle kanı alındıktan sonra eterle öldürülmektedir. Steril şartlarda husyeleri Şahmî kithlerden tutmak suretiyle alınarak steril petri kutularına konulmaktadır. Şayet dişi hayvan kullanılmak zaruretiyle karşılaşırsa bryni çıkarılarak pasaj için zerk edilmektedir. Husyeler çıkarılırken kanatı nakile ile husye arasındaki zararı muhafaza-ına bilhassa ehemmiyet vermek lâzımdır, çünkü bu zarar tüniga vaginalis kadar ve bâzan ilaha fazla Rickettsia iltiva ettiğini araştırmalar göstermiştir. Husyeler yalnız yağ kısımlarından teerit edildikten sonra cam tozu veya steril kum iltiva eden havanlarda iyire ezilir. Steril tozlu su ile 10 cc. miktarda iblâğ edilir ve iki kobayın peritavyanına steril şartlarda zerk edilir. Protokollarına kaydı yapılarak kafelerine konan hayvanların her gün muntazaman dereceleri alınarak hususî deftere kayıt olunur. Ateşin yükseldiği günden husye teamülünün başladığı yani ateşli devrenin ikinci veya üçüncü ve inkübasyonun 5 - 6 meci günlerinde hayvanlar aynı suretle yeniden öldürülerek husyeleri pasaj için kullanılmaktadır. Öldürülen hayvanların husyeleri alındıktan sonra umumî otopsileri de yapılmalı ve her defasında hayvanın protokoluna netice yazılmalıdır. Ancak bu suretle daüma normal hayvan pasajları emniyet altına alınabilmektedir. Hararet dereceleri normal gitmeyen ve otopsileri şüpheli görülen hayvanların pasaj-

ları yapılamaz. Şayet pasaj hayvanların inokülasyondan 6 gün sonra ateşleri 39 - 40 arasında veya daha fazla değerse ve lokal tremül bressüs etmemişse dokuzuncu güne kadar beklenmekte buna rağmen teanül vermeyen kobaylar ancak daha bir kaç gün müşahede altında bulundurulmaktadır.

Kültür: Thyrode ile yapılmakta olduğunu yazmıştık. **Terkibi:**

Natrium Klorat	Nacl	8 g.
Kalium Klorat	Kcl	0,2 g.
Kalsium Klorit	Cacl ₂	0,2 g.
Mağnesium Klorit	Mgel ₂	0,2 g.
Natrium Fosfat	NaH ₂ PO ₄	0,05 g.
Natrium bikarbonat	NaHCO ₃	1 g.
Glikoz		1 g.
Steril su		Litreye iblâğ

Mgel₂ rutubeti çekici olduğundan ıslak ise 0,2 g., şayet kuru ise 0,1 g. konulmalıdır. Ayrıca mononatriumfosfatın da tartılması hususi ihtimamı icap ettirir. Thyrode mahlûlünün PH sı 7,6 - 7,8 den fazla bulunmamalıdır. İçerisine endikatör olarak Phenolsulphonaptalin ilâve edilir. Bu endikatör Fenolrot 1/500 suda mahlûlülüdür. Thyrode zaystan süzülerek sterilize edilir, otoklavla tükim edilemez.

Kültür için ekme: Ağzlarına uygun lastik mantarları bulunan kalın cidarlı 50 cc. lik 3 adet erlenmeyer alınır. Sterilize edilir. İçlerinde 2,5 cc. Thyrode mahlûlünden + 0,5 cc. steril kobay serumu konur. Vasat hazırdır. Kobay pasajları yapılırken bir husye pasaj için bir husye ile kültür için ayrılır. Soura tahmini olarak beş müsavi parçaya ayrılıp her parça bir erlenmeyer içerisine kenarından ve dağıtılarak ilâve olup erlenmeyerlerin ağızları mantarlarıyla sıkıca kapatılır. Mantarlar zamanla atılması için şişelerin ağızlarına ipele tesbit edilmiştir. Soura erlenmeyerler 30 - 32 dereceye tanzim edilmiş etüvlere konulur. Tıpların kayıp kaymadığı her gün kontrol edilir. Tıpların kaydığı fenelrot endikatörünün kızarmasıyla anlaşılır. Bunlar yeniden sıkıştırılarak bağlanır. Her iki husyenin tünikasından kültür yapmak gerekli ise 10 erlenmeyer hazırlanmalıdır. Erlenmeyerler etüvde 5 - 7 gün bırakılır, sonra 1- temiz olup olmadıkları, 2- iyi üreyip üremedikleri kontrol edilir. Bunun için erlenmeyerlerin ağızları açılarak steril bir üze ile parçalardan birisi alınır ve bir lâm üzerine konur. Bu parçalar mayi kısmından ayrıldıktan sonra iki tane saph içme ile açılarak lâm üzerine yayılmak suretiyle preparat hazırlanır. boyanır ve mikroskopla tetkik olunur.

Boyama: Giuza veya Zinsster usulyledir. Giuza ile boyamada prepara-

tin epitel hücrelerinde Rickettsia'ları görmek ve farketmek çok alışkın bir göz için her vakit kabül ve mümkünse de bunun haricinde ve bilhassa iyi bir kültür elde edilemediği zamanlarda pek kolay değildir. Gimza ile boyamadan önce preparat alkol ile tesbit olunur, rusubsuz boyamağa da çok dikkat etmek lazımdır. Rusuplu preparatlarda Rickettsia'ların tefriki hemen ünkân-sızdır. Züsser usulü Rickettsia'lara hâs bir usuldür. Rickettsia'lar kırmızı basiller veya bâzan şenetler halinde nüveleri koyu, protoplazmaları açık mavî boyalı epitel hücreleri içinde ve dışında pek güzel olarak görünürler. Bu usulün Castenale ve Macchiavello usullerinden büyük farkı olmayıp Tropical Disease Bulletin'in 1930 December sayısının 992 inci sahifesinde iştirar etmiştir.

Tesbit: $\frac{1}{4}$ 0.1 formalinli puffer mahlûlüyledir. Terkibi: Mono Kalium fosfatı KH_2PO_4 N/15 mahlûlünden 9.7 cc., Sodyum fosfat $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ m N/15 mahlûlünden 40.3 cc. karıştırılarak hazırlanır. 1 cc. de formalin ilâve olunur. Veyahut 1 gr. KH_2PO_4 , 100 cc. miktar suda eritilerek 900 cc. miktar suda eritilmiş 25 gr. $\text{Na}_2\text{PO}_4 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ile karıştırılır ve aynı suretle 1 cc. Formalin konur. Preparat tesbit edildikten sonra Füksin bazikin $\frac{1}{4}$ 0.25 su mahlûlü ile 4 dakika boyanır. $\frac{1}{4}$ 0.05 asit sitrik mahlûlü ile 5 saniye dekolore edilir, yıkanır ve $\frac{1}{4}$ 0.25 metilen mavisi su mahlûlü ile zemin aşk havai mavî oluncaya kadar 5 - 6 saniye telyin edilerek kurutulur ve monte edilir. Bu preparatlar temiz ve muayyafak olduğu takdirde Rickettsia'ları yerrin basilli preparatlarındaki kadar aşikâr ve net olarak görmek zevkli bir şeydir. Görülüyor ki daha düne kadar morfolojisini bilmediğimiz Rickettsia'ları bugünkü aetodlarla diğer bakteriler gibi mikroskopla teşhis etmek mümkün bulunmaktadır.

Aşının imali: Thyroide de temiz ve bol üreyen kültürler tokmaklı ve şibi zımparalı bir santrifüj tübünde toplanır. yarım saat kadar santrifüje edilir, cu-sup tokmakla iyice ezilir ve $\frac{1}{4}$ 0.1 formalin ihtiva eden tuzlu su ile arzu edilen konsantrasyonda dilüe edilecek lüz dolabunda 15 gün müddetle muhafaza olunur ve bu suretle Rickettsia'lar öhlürühmiş olur. Orta hesapla 5 er-komeyer Thyroide kültürüne 10 cc. tuzlu su ilâvesiyle aşî ilzar edilmekte yani bir kobayın tek tünikasından 10 cc., gili tünikasından 20 cc. aşî imal edilmekte bulunmuştur. Aşîlar 1- Sterilite tecrübesiyle, 2- Kobaylarda antijenik kıymetinin tayini ile kontrol edilmektedir. 1 ç kobay alınır. üç gün müşabede altına konur. Normal obdekları tahakkuk ettikten sonra buntardan ikisine üçer gün ara ile 0.5 cc. Rickettsia aşîsi perituyun içine zerk olunur. ve bu üç defa tekrarlanır. Üçüncü hayvan kontrol olarak bırakılır. Son zerkten bir hafta sonra her üç kobaya da canlı virüs perituyun içine zerk suretiyle intan

verilir. Hayvanlar kontrol altına alınır, dereceeleri muntazaman ölçülür. Kontrol hayvanında minimum ve mevzii teamül müşhet olduğu halde aşı zerk edilen kobaylar hiç bir teamül vermezler. Çünkü hayvanlar muafiyet kazanmışlardır. Bir kobayı intandan koruyan doza muafiyet dozu denmekte ve insanlar için de aynı miktar aşı profilakside kullanılmakta bulunmaktadır.

Aşının tathikatu: Aşılamecıkların kollarından kanları alındıktan sonra deri altına üçer gün ara ile üç zerk yapılır. 3 - 4 gün sonra tekrar aşılamanın kanı alınarak aşının önce ve sonraki seromlarıyla Weil Felix teamülü yapılır. Aşının koruma müddeti 6 aydan iki seneye kadardır. Zinsser'in talebesi Macchiavella *Investigaciones sobre la bacteriologie* adlı kitabında Rickettsia'lar ve aşılarla ait güzel ve kıymetli malûmat vermiştir. Bu usul ile aşı imalatının parlaklığı ve süratini teminine imkân olmayışı bu mektebi yummurta kültürü usullerine zerketmiş ve yummurtada prodüksiyon için zerklere de başlanmış bulunuyordu. Bunun için de 30 - 32 derecede 7 gün hırakılarak ambriyon teşekkül etmiş yummurtalarda koriyon allantoit usulü dahilinde aşılarak intan verilmekte ve zerkten 13 gün sonra da koriyon allantoidin inoküle kısmından alınan parçalarla da aynı suretle Thyrode de nezic kültürü yapılmaktadır.

Literatür:

- 1 — Kligler - Aschner: Cultivation of European Type of Typhus Rickettsia in presence of Live Tissu. Society for experimental Biologic and medicine, 1933 XXXI, P. 349 - 351.
- 2 — Kligler - Aschner: Immunisation of guinea - Pige With formalized Cultures of European Stainse of Typhus Rickettsia. Society for Experimental Biologic and Medicine, 1939, 31 - 808 - 809.
- 3 — Immunisation of Animals With formalized Tissues Cultures of Rickettsia from European and Mediterranean Typhus. British Journal of Experimental Pathologic, 1934, XV, P. 337.
- 4 — Kligler, Sonia Levine: Immunisation of Monkeys And Humans With formalized Tissue Cultures of Typhus Rickettsia. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, V, XXXII, No. 1P, P. 93 - 98 1938.
- 6 — Investigaciones sobre la Bacteriologie. Macchiavella, 1939.

Über die Fleckfieber prophylaxie nach der Kudus Methode

Von Dr. Talât Fırsfi Öz

Im Kudus - Institut in Jerusalem wurden Rickettsia - Murii - Stämme kultiviert und zur Vakzineproduktion verwendet. Die Erreger werden an männliche Meerschweinchen verimpft. Wenn das Fieber sein Maximum erreicht hat und die Hodenreaktion positiv geworden ist, werden die Tiere getötet und die Tunica vaginalis präpariert. Jede Tunica - vaginalis wird zerleinert und auf 5 Erlenmeyer Kölbchen mit je 4,5 cc. Tyrodelösung + 0,5 ccm. Meerschweinchen Serum verteilt. Die Aufschwemmung wird 5 Tage lang im Brutschrank bei 30 - 32° aufbewahrt. Dann wird der Inhalt der 5 Erlenmeyer Kölbchen vereinigt, zentrifugiert, das Zentrifugat im Zentrifugen - glas zerziehen, und 10 ccm. physiologische Kochsalzlösung, die 0,1 % Formalin enthält, zugefügt. Die Suspension wird 15 Tage lang in Eisschrank gehalten. Die auf diese Weise gewonnene Vakzine wird auf Sterilität, Unschädlichkeit (Meerschweinchen) und Antigenwirkung kontrolliert. Die prophylaktische Injektion der Vakzine hinterläßt beim Menschen eine Immunität von 6 Monaten bis 2 Jahren. Um die Vakzinegewinnung ökonomisch zu gestalten, wird anstelle der Tunica vaginalis von Meerschweinchen das Chorionallantoid von mit Rickettsia infizierten und befruchteten Hühnereiern benutzt.

Ankaranın lağam ve dere sularından Wilson-Blair vasatını çift
şekerli Endo ve Braun — Silberstein vasatı ile teşrik ederek
SALMONELLA teeridi

Dr. Nusret Fişek

Şu zamanlara kadar suların salmonella teeridi, epidemiolojik taharriyatta emniyetle haç vurulacak bir metod olarak kullanılmıyordu. Teerit yapılabilen vak'alar pek mahdut olduğundan klâsik kitaplarda teerit hemen imkânsız olarak gösteriliyordu. Bize Muallim Dr. Talât Özün tanıttığı Wilson - Blair vasatının tatlıkat sahasına girmesi ile mesele mahiyetini değiştirmiş bulunmaktadır.

Ankara lağam ve dere sularında salmonella bulunup bulunmadığını ve bunların teeridinin mümkün olup olmadığını tetkik için 40 muhtelif dere, lağam ve içme suyu tetkik ettik. Bu tetkiklerimizi iki safhaya ayırmak mümkündür.

Birinci safha: Wilson - Blair vasatı hazırlamak üzere sipariş ettiğimiz lüzumlu sıtrat ve brillant yeşili gelimeye kadar Dr. Öz'den aldığımız vasatlarla 5/4/1940 gününden 22. 5/1940 gününe kadar yaptığımız altı lağam ve beş dere suyu muayenesidir. Altı lağam suyu muayenesinin üçünde salmonella teeridine muvaffak olduk. Beş dere suyu muayenesinde salmonella bulamadık. Bu muayeneler esnasında 48 - 72 saatte parlak siyah madeni refle veren ve kaidesinde müdeyyer, siyah leke olan 56 koloni teerit ettik. Bunlardan 4 tanesi tifo hasili, bir tanesi Paratifo B hasili idi. Şu hale göre tipik addolunan kolonilerde salmonella bulma nisbeti % 3.9 dur. (Bu tetkiklerin tafsilâtı 1 numaralı cetveldedir.)

İkinci safha: Kendi hazırladığımız Wilson - Blair vasatları ile 16/9/1940 gününden 9/12/1940 gününe kadar yaptığımız 12 dere, 11 lağam, 6 içme suyu muayenesidir. On lör lağam suyunun dördünde ve on iki dere suyunun birinde salmonella teeridine muvaffak olduk. İçme sularında salmonella bulamadık. Bu muayeneler esnasında 229 koloni tetkik ettik. Bunlardan 22 tanesi paratifo B hasili, 2 tanesi tifo hasili idi. Şu hale göre salmonella bulma nisbeti % 14 tür. Bu safhada Wilson - Blair vasatının salmonella teeridi bakımından müeyyaniyetini tetkike medar olmak üzere direkt olarak Endo vasatında teerit, 1/6000 mulaşit yeşilli jelozda teerit, tetra tıyonatlı buyonda üreterek Endo vasatında teerit metulları ile de çalıştık; fakat bu üç usul ile

de hiç salmonella ayıramadık. (Bu teşhiklerin tafsilâtı 2 numaralı cetvelde-
dir).

Bu mesaimiz esnasında dikkat nazaranızı çeken noktaları ve faydalı gör-
düğümüz değişiklikleri kaydetmek isteriz.

1. *Wilson - Blair vasatının hazırlanması hakkında* (1) : Gerek kullanılan
maddelerin markaları ve gerek hazırlama taccı, muvaffak olabilmek için çok
önemlidir. Liebig et hulâsasından buyyon yapmakta kullanılan pepton da
Bactopepton olmalıdır. Witte peptonla yapılan vasatlarda koloniler siyah

Cetvel 1

Sıra No.	Mucyane tarifi	Numunenin alındığı yer	Numune cinsi	Tipik Koloni (*)	
				Tetkik olunan	Salmon. eti
1	5.4.40	İnce suya dökülen lağam	Lağam	5	1
2	8.4.40	İnce su	Dere	1	0
3	7.5.40	İnce su	Dere	8	0
4	10.5.40	Bent deresi	Dere	2	0
5	20.5.40	Bent deresi	Dere	2	0
6	12.5.40	Toygar köprüsü	Dere	3	0
7	"	6 ci versan	Lağam	1	0
8	"	8 eli versan	"	5	2
9	"	4 cü - 5 ci versan	"	24	2
10	"	Çubuk deresi	Dere	1	0
11	"	Yenişehir temal suyu	Lağam	7	0
		Yakun		56	5

renk yapmamaktadır. Witte peptonu kullanıldığı zaman da sodyum sülfid mik-
tarını azaltarak salmonella kolonilerinin vasatta siyahlık yapmaları mümkün
kılınabilir. Yalnız sümü tebarüz ettirmek isteriz ki iki numaralı cetvelde taf-
silâtı görülen 12 - 28 inci muayeneler sodyum sülfidi az Witte peptonla va-
satla 29 - 40 inci muayeneler Bactopeptonlu vasatlarla yapılmıştır. Müshet ne-
ticelerin Bactopeptonla elde edilmesi bunun daha mücerrah olması hatıra
getiriyor.

Brillant yeşili Gröbler fabrikasının ve Bizmut sırat lamellis Merek fab-
rikasının olmalıdır.

Kristalize Ferrosülfatın ticarete bir maibillurili ve yedi maibillurili ge-

Sıra No.	Muayene tarihi	Numunenin alındığı yer	Numunenin cinsi	Farklı Tektiriler için		Wilson - Blair vasatında										
				Mikroskopla		Ekiyle karzı	Farklı mikrop. kültürleri için		Farklı mikrop. kültürleri için		Farklı mikrop. kültürleri için		YEKCN			
				T	S		T	S	T	S	T	S	T	S		
12	15.9.40	Bent deresi	Dere	2	0	Sathi	2	0							2	0
13	30.9.40	Çubuk deresi	Dere	2	0		2	0							2	0
14	.	Baraj ham su	.	1	0	.	.	.							1	0
15	1.10.40	Zonguldak içme suyu	İçme	6	0	.	5	0							1	0
16	8.10.40	Korkudeli içme suyu	.	4	0	.	.	.							4	0
17	14.10.40	Baraj ham su	Dere	3	0	.	3	0							3	0
18	.	Sitre yıkama suyu	.	3	0	.	2	0							2	0
19	.	Çubuk deresi	.	4	0	.	6	0							6	0
20	.	Bent deresi	.	2	0	.	0	0	1	0					1	0
21	.	Ziraat ın lağamı	Lağam	3	0	.	.	.		5	0				5	0
22	.	Bent D.X asfalt k. lağamı	.	2	0	.	.	.	2	0	9	0			11	0
23	21.10.40	Nevşehir yıldırım kıyumu	İçme	3	0	.	1	0							1	0
24	.	Dandrei	.	3	0	.	1	0							1	0
25	.	Bilgin	.	3	0	.	1	0							1	0
26	.	Kabaker	.	3	0	.	1	0							1	0
27	4.11.40	Bent D.Xİsmetp. m. kl.	Lağam	3	0	.	2	0							2	0
28	.	B. lağamı	.	3	0	.	.	.		8	0				8	0
29	23.11.40	İnce su	Dere	4	0	.	2	0							3	0
30	.	İncesuXDemirköy. lağamı	Lağam	3	0	Derin Sathi	2	0	4	0	8	0	5	0	17	0
31	.	" X Tuna cad. lağamı	.	2	0	.	.	.	21	18	2	C			28	18
32	2.12.40	Baraj ham su	Dere	0	0	Derin Sathi	2	0							2	0
33	.	Çubuk deresi	.	7	0	Derin Sathi	7	0	1	0	25	0			27	0
34	.	Bent deresi	.	7	0	Derin Sathi	7	0			33	0			33	0
35	.	Bent D.Xasfalt k.lağamı	Lağam	2	0	.	3	0	1	1					4	1
36	.	Bent D.Xİsmetp.m.B.l.	.	3	0	Derin Sathi	3	0							3	0
37	.	Ziraat ın lağamı	.	5	0	Derin Sathi	2	0							2	0
38	9.12.40	İnce su	Dere	1	0	Derin Sathi	2	0	6	0	10	0	4	0	20	0
39	.	İnce su Xtuna cad.lağamı	Lağam	2	0	Derin Sathi	.	.	7	0	7	1	4	1	10	2
40	.	İnce su XDemir köprüla.	.	1	0	Derin Sathi	.	.	2	2	8	0	7	0	15	0
Y E K C N				87	0		43	0	43	22	129	1	10	1	229	24

1) T = Tektir olunan koloni adedi
2) S = Tektir olunan solmen a adedi

killesi vardır. Bir ovalülürüli olan şekil bulunamazsa yedi mahülürüli olan kullanılabilir yalnız kullanılacak ferrosülfat kesafetini buna göre tashih etmelidir.

2. *Ekim tarzı hakkında*: En emin neticeler veren muhtakkak ki plâgım sathına 3 - 5 damla nümüne damlatıp bir bagetle yaymaktır. Fakat içindeki jern miktarı az sularda bu tarzın muvaffakiyet temin edemeyeceği veya çok vasat sarfını mücip olacağı bedihidir. Muayene edilecek nümüne miktarını azaltmak için orta derecedeki sularda vasat üzerine 1.5 - 2 cc. nümüneden koyup Faust - Heim cihazında kurutmak şayanı tavsiye bir usuldür. Büyük miktarlarda nümüne muayenesi icap ettiği hallerde, meselâ içme suyu tetkiklerinde, en iyi çare derin ekme usulü (jern sayılmasında olduğu gibi crimiş vasatla su nümunesini karıştırıp plâklara dökme) şayanı tavsiyedir. Bol nümüne tetkiki, kolonilerin münferit düşmelerinin sathı ekşe nisbetle daha mükemmel olması bu usulün faydalarından; derin kolonilerin pek vasıftar olmaması, kirli sularda sık düşen kolonilerin hüüyememesi ve vasıflarının iyi teşekkül edememesi de malzurlarındandır.

3. *Wilson - Blair vasatındaki kolonilerin esafı hakkında*: Teeritte muvaffak olabilmek için koloni esafını iyi hilmek ve tanımak çok önemlidir.

Bizen sathı kolonilerin esafı, etrafındaki madeni refle ve kaidesindeki siyah lekeden ibaret değildir. İyi teşekkül etmiş bir sathı kolonideki esafı vasıflar şunlardır:

a — Koloninin plâk üzerine bıraktığı müdevver, siyah silinmesi mümkün olmayan leke.

b — Lap veya mikenskopla hakıldığı zaman görülen dâzım gözle görülecek kadar aşikârdır. *çift konturlu manzara*: Bu plâktaki siyah lekenin, koloni kutemundan küçük olmasından tevelliüt etmektedir. Teerit esnasında aşikâr olup lâboratuvar suşları ile yapılan teerübelerde veya yeni teerit olunan suşların nütenkip pasajlarında bu manzara aşikâr değildir.

c — Koloninin şeffaf ve renksiz olması: İyi teşekkül edenlerden koloniler yeşildir.

d — Koloninin etrafındaki siyah, parlak madeni refle.

Bunlar içinde en esaslı vasıf kaideindeki silinmeyen siyah lekedir. 2 numaralı cetvelde görüldüğü gibi teerit edilen 23 sathı kolonide de bu vasıf vardır. Ve leke bırakmayan koloniler arasında salmonellaya rastlanmamıştır. Bununla beraber bu vasıf karakteristik değildir. Aynı cetvelde görüldüğü üzere leke bırakan 133 koloni salmonella çıkmamıştır. Şu hale göre leke bira-

kan kolonilerden % 13 ü salmonelladır. Bunları sonra gelen önemli vasıf çift kouturlu manzara'dır. 23 sahî koloniden yalnız birisinde mevcut değildir. Bu manzara kaidedeki siyah lekeden daha karakteristiktir. Bu şekildeki kolonilerin % 59 si salmonelladır. Bu vasıfa kalınının renksiz ve şeffaf oluşu da eklense bu nisbet önemli bir dereceye yükselir. Üzerinde çuk durulmuş olan madeni reflere gelince bizece bu vasıflar içinde en kıymetsizidir. Salmonella olmayan ve diğer vasıfları göstermeyen bir çok kolonilerle görüldüğü gibi pek çok salmonella kolonilerinde de görülmektedir.

Kolonilerin bu vasıfları gösterişimeleri üzerine müessir olan faktörler hakkında da fikrimizi söylemek isteriz. Bunlar: vasatın hazırlanmasındaki muvaffakiyet derecesi, suşların kabiliyeti, kolonilerin sıkılığı ve üreme müddetidir. İyi teşekkül edemeyen salmonella kolonileriyle evvelâ madeni refle ve sonra sıra ile renksizlik, çift kouturlu manzara ve leke kaybolmaktadır. Bunun dolayî plâğı tetkik ederken salere madeni refle ve siyah leke ile iktifa etmüyerek luy ve mikroskop ümesiyle renksiz, şeffaf, çift kouturlu kolonileri görmek ve luyları da tetkik etmek muvaffakiyetin şartlarıdır.

Derin kolonilere gelince bunların esaslı vasfı siyah olmalarıdır. 2 numaralı evvelde görüldüğü üzere siyah derin kolonilerden 20 tane tetkik edilmiş hundan yalnız bir tanesi salmonella çıkmıştır. Binaenaleyh pis sularda derin usulle salmonella teridi için çok koloni tetkiki mecburiyeti vardır.

5. *Wilson - Blair vasatı ile ayrılan suşların idantifikasyonu hakkında:* Wilson - Blair vasatındaki salmonella kolonilerini değil yalnız, madeni refle ve siyah leke vasıfları, çift kouturlu ve renksiz, şeffaf oluşları da teşhise kifayyet edebilecek kadar kalî değildir. Wilson - Blair vasatında salmonella olduğu tahmin edilen suşların idantifiye edilmesi nudaakkak lâzımdır.

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda bu husus için Russel'in triple-sugar agarı (1) kullanılmıştır. Biz aşağıda kaydettiğimiz düşüncele Russel vasatı yerine Çift şekerli Endo vasatını (2) ikame ettik:

(1) Vasat ilzarı hakkında tafsilât almak isteyenler Türk Hıfzassıhha ve Tıbbiyyet-i Emraz Merkezinin Cilt 2, No. 2 sında Dr. Talat Özün ve Cilt 2, No. 3 de Prof. Dr. Servet K. Tokgözü ve Dr. Saüt Çabık'ın yazılarını müracaat edebilirler.

(2) Çift şekerli Endo vasatının hazırlanması: Ph. 5.6 olan hayyom % 3 jeloz, % 2 laktöz, % 2 sakkaroz ilâve edilerek hazırlanan vasatın her yüz santimetre mikâluna 3 cc. ekolunur füksin konarak plâklara dökülür. Dekolore füksin mahfûlü Emboda oluşu gibi 0.5 cc. 1/10 süzülmuş alkolik füksin mahfûlüne laze hazırlanmış 1/10 sufyom sülfüt koyarak hazırlanır.

a — Wilson - Blair plâğundaki koloniler sıkışık düşerse (ki bu hal kirli sularla ekseriya vâkidir.) koloninin temiz olarak alındığı şüpheli kalacağından bu suş doğrudan Russel vasatına ekilirse neticeye itimat olunamaz. Halbuki alman koloni bir petri kutusuna tek koloni düşecek şekilde ekilirse bu ihtimal önlenir.

b — Bu maksadı, aynı zamanda laktoza müessir suşların tasfiyesini temin için, Endo vasatını kullanmak istedik. Fakat sularda salmonella grubundan olmayan ve laktoza tesir etmeyen pek çok bakteri vardır. Ve bunların mühim bir kısmı sakkarozu müessir olmaları ile kabili tasfiyedir.

c — Plâklarda üreyen kolonilerin evsafını tetkik mümkündür. Ve hizec bu nokta salmonella kolonilerini tanıyan bir göz için, Russel vasatının rüçhan noktası olan gaz tevlidinden daha önemlidir.

d — İleri muayeneler için elde temizliğinden emin olduğunuz, hol mikrop bulundurmamak imkânını elde etmek.

Bu sayede bir ameliye ile Wilson - Blair vasatında üreyen şüpheli kolonilerin hem temizlenmesini, hem aralarında laktoz ve sakkarozu müessir suşların tasfiyesini ve hemde koloni evsafını tetkik imkânını bulduk.

Wilson - Blair vasatında tipik evsaf gösteren, çift şekerli endo vasatını kızartmayan suşlara da gram boyası, hareket muayenesi ve salmonella «O» serumları ile probe aglütinasyon yaparak teşhis usul ittihaz ettik.

Tahkik etmek istediğimiz, «Sulardan salmonella tecridi kolay ve mümkün müdür?» meselesi olduğundan idantifikasyon bu merhalode bırakmayarak ikna edici biyökim ve serolojik tetkikler de yaptık. Bunun için çift şekerli Endo plâğın kızartmayan gram menfi bakterileri: mannit laktoz, sakkarozu tesir, gaz tevlidi, kükürtlü hidrojen tevlidi, endol tevlidi, oksijen ihtiyacı gibi en mühim evsafı tayine yarayan, gerek bu mesaimiz ve gerek diğer çalışmalarımız esnasında yaptığımız bine yakın muayene sonunda cumiyetle karar vermeğe elverişli olduğu kanaatına vardığımız. Braun - Silberstein vasatına (3) ektik. Burada salmonellaya müşabih evsaf gösteren suşlardan ruç nötrlü vasata da ektik aynı zamanda mezkûr vasatın A tipünde mikrop müstahlebi yaparak test salmonella «O» grup serumları ile aglütinasyonlarını yaptık. Bulunan paratifo B suşlarının tiplerinin tayini mevzuumuz haricinde olduğundan bu tetkikleri yapmadık.

--- (3) Braun - Silberstein vasatı hakkında bilgi edinmek isteyenler İstanbul Seririyatı Mremsunun 1939 senesinin 12 ücü sayısına müracaat edebilirler.

Isolierung von Salmonellagruppen aus Waessern und Abwaessern in der Umgebung von Ankara

Von Dr. Nusret Fişek

Mithilfe des Wilson - Blair - Nachrbodens wurden 40 verschiedene verdächtige Wasserproben aus frei fliessenden Bächen, Trinkwaessern und Abwaessern auf das Vorhandensein von Typhus- und Paratyphus Bazillen untersucht.

Auf dem Wilson-Blair - Nachrboden gut gewachsene Kolonien haben folgende Eigenschaften:

1) In der Mitte der Kolonie sieht man einen runden, schwarzen, mit der Gese nicht abstreifbaren Fleck.

2) Bei Lupen - oder Mikroskopievergrößerung, manchmal auch bei Betrachtung mit blossen Auge erscheint die Kolonie als doppeltkonturiert. Dies kommt dadurch zustande, dass der Durchmesser der Kolonie grösser ist als der Durchmesser des zentralen dunklen Fleckes.

Dieses Phaenomen tritt bei älteren Laboratoriestämmen und bei den Passagekulturen von Stämmen aus Wasser und Abwasser nicht auf.

3) Die Kolonien selbst sind durchsichtig und farblos und haben ein metallisch glänzendes Aussehen.

Wenn der Nachrboden nicht gut vorbereitet, oder die Belüftungszeit zu kurz war, die Kolonien zu dicht gewachsen sind, oder Stämmen angehören, die unangenehm züchtbar sind, kommen die oben genannten Erscheinungen 1 - 4 nicht zustande.

Die auf den Wilson - Blair - Nachrboden entstandenen und aufgrund dieser Merkmale verdächtigen Kolonien wurden zunächst auf Saccharose haltigen Endo - Agar übertragen und nicht auf Russelnachrboden.

Die Gründe, die gegen die Verwendung des Nachrbodens von Russel nach dem von Wilson - Blair angegebenen sprechen, sind die folgenden:

a) Wenn die Kolonie auf dem Wilson - Blair - Nachrboden dicht gewachsen sind, ist es schwierig auf dem Russel - Nachrboden Reinkulturen zu erhalten; dagegen ist es auf dem Doppeltzucker haltigen Endo - Agar sofort klar, ob die einzelnen Kolonien rein sind oder nicht.

Wenn die Kolonien ursprünglich nicht rein sind, lassen sie sich auf dem Endo - Agar - Nachrboden leicht reinigen.

In Anseer der Gasbildung bietet der doppeltzuckerhaltige Endo - Agar - Nachboden noch andere Unterscheidungsmöglichkeiten.

Der Zusatz von Saccharose erleichtert die Unterscheidung verschiedener nahestehender Gruppen.

In Wasser finden sich mehr Saccharose spaltende Stämme als solche, die auf Milchzucker wirken.

Zur Identifizierung von auf Laktose haltigen Endo - Agar gewachsenen Salmonellaartigen Stämmen wurde auch noch der Braun - Silberstein'sche - Nachboden benützt. Zur Prüfung der Agglutination verwenden wir Emulsion in V Röhren.

Die Prüfung der oben genannten Wasser Proben direkt auf Endo - Agar, Malachitgrün - Agar und Tetrathionat - Agar ergab stets ein negatives Resultat.

Aus den 40 untersuchten Wasserproben wurden 229 als Typhus - oder Paratyphus verdächtige Kolonien gezüchtet, die in 23 Proben nachgewiesen wurden.

Lekeli Tifo Teshisi Hakkında (*)

Dr. F. Nafiz Uzluk

Düblselen Kürperchen «Düble Güseymelerinin» lekeli tifonun erken teshis vasıtası olduğu hakkında Münchener Medizinische Wochenschrift'in yıl 1942, № 22, S. 495 içinde H. Rehdorfer'in bir raporu çıkmıştır. «Bu rapor da tercüme edilmiştir. Geçen yıl yaz aylarında Rusların hıttan temizlenmesi için Grodno'da aynı addaki yurttan Rehdorfer tarafından bulunmuş olan usulün tetkik ve muayenesi hakkında bize verdi. Lekeli tifo şüpheli kişileri yakalamak kolaylığını aşağıdaki muayene usulleri vasıtasıyla yaptık:

1 — Kişiyi taraftan geçirilmekte olanlara tercüman vasıtasıyla mühetej tabii: «Kıvrım başı ağrıyor» diye sordu. «Baş ağrısı lekeli tifonun bulalibir bulunan mülüm bir üzüldür».

2 — Baş ağrıyauların hacaret derecesi koltuk altından ölçülür.

3 — Hacaret derecesi 38,0 olan hastalar ayırdır.

4 — Ayıklanmış olan hastaların mühetej lekini taraftandan muayenesi yapıldır.

5 — Klinik esaslara dayanarak lekeli tifo şüphesi hasil olanlarla teshis usul ile aydınlatılmış olur:

a) Gramloeytlerde Düblselen Kürperchenlerin mikroskopta ishahı «bu yama Manson usulü iledir. aşağıda nıta bakınız!»

b) Kaulicke - Steur usulü ile kuru kan - Agglutinationı.

c) Weill - Felix Reaktionı.

Son senelerde hıttassa umumî valilik «Generalgouvernement» salıcasında Weill - Felix Reaktionına tülil edilmiş şeklini gösteren kuru kan - Agglutinationı büyük bir muvaffakiyetle tatlık edilmekte olup bu usulün klâsik method karşısında daha üstün olduğunu bize göstermiştir. Ancak bir Bakterioloji laboratuvarında yapılabası kabul olup muayene edilecek maddelerin evvelâ Hafızasıba Enstitüsüne gönderilmesini icap ettiren ve ekseriya uzmea heklemesi gereken vakıttan tasarruf ettiriyor. Weill - Felix Reaktionını müşahid ob-

(*) Yukarıdaki yazıya, Dr. H. Muehler'in M. m. W. 1944, № 11 deki makalesinden teükeye gövüldü. ...

most için numuniyetle 1 - 3 gün beklemesi isap ederken talimatnamesine uygun olarak yapılan bir kuru kan Agglutinationı 12 - 24 saat gibi daha erken olacak neydena gelmesi nadir değildir. «Başlangıç Üraju 1 : 100». Biz her iki Reaksiyon için «Krakın Lekeli tifo ve Virüs» araştırma Enstitüsünün» Kuru Vak'alarını muvaffakiyetle kullanıyoruz. İşbu (1, 2) mutayene metotları ile her türlü 1 ümü günü pratikçe ürazdan salın bir teşhis koyuyoruz.

Öyle ise ilk 3 günde Lekeli tifo hastalığını nasıl teşhis ederiz? ve böyle bir vak'a bir teşhis mümkün mü?

Biz bu suale bugün makul olarak büyük bir ihtimal ile, evet diyebiliriz. İlk defa Döhle tarafından Kızılta. Preisich yönünden Lekelitifida Gramboeylerin Plasmasındaki Eiuselilos-kürpöchenler Lekelitifonun teşhisindeki büyük ehemmiyetini Rehler göstermiş olmakla kıymet kazanmıştır. Lekelitifida bu Döhle küsümlerinin yüzde yüz ishat edilmesidir. Kızılta görünüşü, fakat Kızıltaaki seriri leyla tamamıyla başkadır. Keza diğer hastalıklarda dahi bu «Eiuselilos-kürpöchenler» sayısı gördüğünü muhtelif olarak bulunmasa yukarıdaki hakikatı değiştirmez. Biz bu küsümleri az sayıda olarak üzere diğer bir vak'a numuneli hastalıklarda - küsümler tarafından yakalanmış olan parçali ve Stah nüveli lökoeylerin yüzde 20 sinin asla görünüşünü görmekle - Rehler'in buluşlarına nevaluk eylediğini anladık. Karın tifo sende 1 vak'a. Paratifo, B. ve merkezi prionunin'de herlerinden ikişer vak'a. ve büyük sayı Lekelitifida olmak üzere 10 vak'a. Vak'aların 1/3 den fazlasında Gramboeylerin içerisinde Eiuselilos-kürpöchenler vardı.

Her bir vak'ada bunlar, ciddi bir hastalık olduğunu göstermişler, tıbbi tedavikene ve tedavinin yönünü önceki anlatmakta. Lekeli tifo teşhisini ise çok-çok bir ihtimal ölçüsü ile bildirmektedir.

Rehler'e göre Lekelitifidalarında ateşin yükselmesinden sonraki ilk 12-36 saat içerisinde muhtazaman Lökoeyler Pentoplasmasında güzükün Döhle küsümleri bir hakikat olup biz de yüzlerce vak'ada tasdik eyledik. Diğer taraftan eğer Seroloji, bilhassa kuru kan - Agglutinationı dahi müşahid zühur etmese, buluş nadir olmayarak, teyit edilmiş olur. Mikroskopik ve serolojik muayenede, Lekelitifo teşhisini eksiksiz olan bir çanla birbirini tamamılar.

Bu küçük tehliğin, hıhassa Lökositifonun erken teşhisi için ehemmiyeti haiz olup şimdiki kadar malîyeti bilimsiyen Döhlsehrin Körperchenler hâdisesinin yeniden denemesi için merak ve alâka uyandırması temenni olunur.



Çomak çekirdekli akınyar. protoplazmasında kıvrılmış saç gibi görünen cisimler, makalede adı geçen teşekküldür.

NOT :

Manson boyası:

2 gr. Bleu de methylen (med. pur. Höchst)

5 gr. Borax

100 cc. Mukattar su.

Mukattar su kaynatılır. içrisine Borax atılır, eritilir, sonra metilen mavisini bu sıcak suya dökülüp eritilir. Bu ana mahlül olup kullanılabacağı zamanda bundan bir kaç damlası 10 cc. mukattar suya damlatılır, pencereye tutulunca demirleri görülecek kadar şeffaf olmalı. Bu lam üstüne dökülür, bir kaç saniye sonra yıkanır. Tecrihesizler koyu hoyamayı severler, yanlışır. Dr. F. N. Uzluk, Bakteriologide kullanılan Üretmeyeleri ve Boyalar, 1943, s. 117.

Lekeli tifonun serolojik çabuk metod ile teşhisi için kuru antigen kullanılması (*)

Dr. F. Nafiz Uzluk

Weil - Felix (WFR) reaksiyonunun yapılması için dayanıklı bir bakteri müstahleli üstüne ilk ilgi veren muharrir Czépai (1) dir. 1917. Hemen bundan sonra diğer taraflardan da bir çok neçriyat yapıldı. E. Weil ve A. Felix (2) 1918 de intişar eden talimatname «Merkblatt» da devamlı bir müstahlep noktai nazarinin kat'i olarak aleyhinde bulundu. Bundan sonraki zamanda reaksiyonu yalnız canlı bakteriler ile yapılıcağı, ültiüs bakteri ile imkânsız olduğu ileri sürüldü. Weil - Felix reaksiyonunda kullanılan devamlı emülsiyonun hazırlanmasında aşağıdaki yol bulundu: Bir taraftan istina müddeti devamlı haçka haçka olan emülsiyonlarla maksada vasıl olacak tecrübeler yapıldı, diğer taraftan, önceden kısmen ısıtarak ve muhafaza maddesi katarak bakteri müstahleli yapıldı. En tanınmış Bien'in teşhis için kullandığı olup R. Otto (3) nun bir çok yıllar sonra muayene etmekte olmasına rağmen dayanıklı olduğunu göstermesidir.

Lekeli tifo teşhisinin sürat metodu ile konulması için devamlı emülsiyon meselesi tekrar yeniden büyük ehemmiyet kazandı. Bunun için de iptidai şartlar dahilinde dahi her zaman yapılması el altında olan devamlı bir antigen bulunması lazımdır. Hallman (4) ısıtarak ültiüdüğü, asid lenikli, formülü bakteri emülsiyonların çabuk reaksiyon için uygun olduğunu işaret ettiği halde, Steiner (5) kendi muayeneleri ile 75 de ültiüdüğü «Protens X 19» emülsiyonlarını kullanacak iyi netice almış. Bunların iyi dayanması için % 20 alkol apsollü ilâve etmiştir. Hallmanın iyi sonuç vermeyen tecrübelerini ısıtarak, basillerle yapmış, istinamın tipler ve geçen müddetin dahi Agglütinasyonphenomeni üstüne muvazi giden tesiriü muhmiyetle tespit etmiş ve muvaffak olmuştur. Sachs (6) ve başkaları tarafından tespit edilen Agglütination gecikmesi hâdisesi, çabuk reaksiyon üstüne esaslıca zarar vermektedir. Steiner'in çalışmalarında ise bu şekilde zarar verdiği hakkında malûmat bulunmamaktadır. Yeniden ise Tietz ve Carlé tarafından kurutulmuş Protens X 19 basilleri ile hazırlanmış kuru - kan agglütinasyonu yapılması tavsiye edilmekte ve

(*) Yukarıdaki makale Dr. Walther Ahrens, Assistent am Hygienischen Institut der Universität Halle-Wittenberg'in Archiv für Hygiene 1942, Bd. 128 den Türkiye'ye çevirilmiştir.

Buna nazaran taze ve kuru kültür kullanarak yapılan Lekeli Tifo Agglutination Reaksiyonunda zaman itibariyle pek az geciktirme yaptığı intibahı ummü olarak vermektedir. Keza, Reaksiyonun titrajında dahi chemmiyetsiz tesir yapmaktadır. Kuru Antigen, şimdilik 3 ay müddetle kudretini muhafaza eylediği anlaşılmaktadır.

Kısaldımı:

Kuru Antigen emulsiyonu hazırlanmasıyle yapılan işbu 66 lekeli Tifo vak'ası taze bakteri kültürü mukayese-esinde aşikâr bir fark olmadığın ve kullanılacağını göstermektedir. Şimdilik 3 ücû ayında bulunan kuru Antigenin Reaksiyon hassası henüz vardır.

Literatur

1. K. Csépai, W. kl. W., 1917, I, 1202 -- Ders, M. m. W., 1919, I, 99, —
 2. E. Weil U. A. Feßl, M. m. W., 1918, I, 17. — 3. R. Otto, Hdt. d. path. Mikroorg. VIII, 2, 1105 (1930). — 4. L. Hallmann, Dtsch. Mil. Arzt 1942, Heft 3, 196. — 5. W. Steiner, M. m. W., 1942, I, 33. — 6. Sachs, D. m. W., 1917, II, 964. — 7. Tietze u. Carlé, Dtsch. Mil. Arzt 1942, Heft 6, 399. — 8. W. Steiner, Z. Imm. Forschg., 1942, Bd. 101, 102. — 9. J. W. Wilson, Z. Bakt. Ref. 1924, Bd. 75, 159. — 10. W. Ahrens, Arch. Hyg., 1912, Bd. 123.
-