

**T. C.**  
**SAĞLIK VE SOSYAL YARDIM**  
**BAKANLIĞI**  
**Yayınlarından**  
**No. 140**

# **Tıpta Yenilikler**

**Yazan:**

**A. ABAZA**

**Paris Hastaneleri Eski Entern ve Asistanı**

**Tercüme Edenler:**

**Dr. Nail Karabuda**

**Dr. Hamdi Dilevurgun**

**GÜVEN BASIMEVİ — İSTANBUL. 1948**

*Muhtesem Kandıran  
D. Vane Dini Dini'a  
huzet ve sevgilerle  
22-1-259  
N. Abaza  
Smie*

# Tıpta Yenilikler

Yazan:

**A. ABAZA**

Paris Hastaneleri Eski Entern ve Asistanı

Tercüme Edenler:

**Dr. Nail Karabuda**

(1 ve 2 nci kısımlar)

**Dr. Hamdi Dilevurgun**

(3-5 inci kısımlar ve  
streptomycin bahsine ilâve)



*Son harp esnasında gerek halk sağlığı, gerek klinik tababet alanında hem nazariye hem de tathikat bakımından sağlam ve faydalı bir çok gelişmeler meydana gelmiş bulunuyor. Fransız tabiplerinden A. Abaza'nın 1946 da yayımlanan «Acquisitions Médicales Récentes Dans Les Pays Alliés» adlı eserinde bu gelişmelerin en önemlilerini etraflı ve esaslı bir şekilde yazıldığı görülmekle mezkûr eserin «Tıpta Yenilikler» adıyla dilimize çevrilip teşkilâta dağıtılması kararlaştırıldı.*

*Ankara, ocak 1948*



## ÖN SÖZ

### HEKİMLİKTE TEDAVİ SAHASINDA KAZANÇLAR

Bu eser, 1940 ile 1945 yılları arasında İngiltere ve Amerikada neşredilen ve biraz da zorlukla tedarik edilebilen dağıntık tıbbî neşriyatın özetini, teksif edilmiş bir şekilde vermek düşüncesini gütmektedir.

Müellif, UNRRA teşkilâtında (Drug Chief of the epidemic control and Medical Intelligence Branche, Health Division, European Regional Bureau) olarak çalışması dolayısıyla tıbbî tedavi sahasındaki yenilikleri tetkik etmek mevkiinde bulunmuştur.

Eserde dört kısım vardır. Birincisi, Penisilin ve tatbikatına, ikincisi, yeni bir seri sulfamidli cisimlere hasredilmiştir. Üçüncü kısım antienfesyöz ve antiparaziter bakımdan yeni tedavi usullerinden bahsetmekte; dördüncüsü de endokrin ve beslenme hastalıklarında kullanılan yeni tedavi vasıtalarını bahis konusu etmektedir.

Eserin basımı mevcut şartlar dolayısıyla uzun bir zamanı aldığından dolayı, penisilin hakkındaki son neşriyat ayrıca bir ek halinde hazırlanmıştır.

Bibliografi 15 Mayıs 1945 tarihinde tamamlanmıştır.

Londra, 15 Ekim 1945



## Birinci Kısım

### PENİSİLİN

Penisilin 1929 tarihinde İngiliz Bakteriyoloğu A. Fleming tarafından bulunmuştur. Bu maddeyi ifraz eden *Penicillium Natotum* adında bir mantardır. Penisilin çok kuvvetli antibakteriyen hassalar taşımaktadır ve toksik olmayışı ona tedavi alanında sulfamidlere karşı büyük bir üstünlük sağlamaktadır.

1940 danberi teksif ve istihsalı için uğraşan H. W. Florey ile Oxford'dan bir grup bilginler tarafından tedaviye sokulmuştur. Bununla beraber şimdiki bilgilerimizin durumuna göre onu kimya bakımından saf olarak elde etmek henüz mümkün değildir. Böyle olduğuna göre dozajı da antibakteriyen tesirine dayanmaktadır. Bu tesir tercihli bir şekilde bazı bakteri ve mikro organizmalar üzerinde kendini göstermektedir.

Mide ifrazı tarafından tahrip edildiği için zerk yolu ile kullanılması zarureti vardır. Uzviyetten çabuk atılması, belirli fasılalarla tekrar edilecek zerkleri gerektirir. İlk önce harp şirürjisinde kullanılmış ve bu kullanılış bazı şirürji tekniklerinin değişmesini gerektirmiştir. Bundan sonra da tababetin öteki şubelerinde kullanılmaya başlanmıştır. Stafilokok, Streptokok, Pnömokok, Menengokok hattâ frengiye karşı kullanılmasından alınan neticeler çok parlak olmuştur.

Bütün tesir sahasına rağmen şimdilik bunun ancak bir merhale olduğu düşünülebilir, öyle bir merhale ki; penisilinin endüstriyel olarak istihsalı daha kolay ve bu maddenin sentetik olarak elde edilmesi mümkün olduğu zaman aşılmış olacaktır. Hattâ buna benzer başka maddelerin bulunmasıyla bu bakteriyostatik ve bakteriyosid tesire karşı hassas olan mikro organizma listesinin genişlemesi bile beklenebilir.

---

Penisilin, bilinen ilk antibiyotik madde değildir. Daha 1877 de, Joubert ve Pasteur bir şarbon kültürüne havadaki bakterilerin karışmasıyla birinci jermi üremesinin durduğunu farketmişlerdi. Daha sonra Emmerich ve Locw B. Pyocyanicus kültür vasatından, bazı patojen mikropların, hele bu arada Davaine ve Loeffler basillerinin üremesini durduran bir madde olan Pyecyanase'yi elde etmişlerdi.

Penisilinin bulunuşu bir tesadüf eseridir. 1929 da A. Fleming Londrada St. Marys Hospital da stafilokok üzerinde incelemeler yaparken kolonilerle dolu bir petri kutusunu odanın kararet derecesine bırakmıştı. Bu kutuyu bir kaç gün sonra tekrar eline aldığı zaman kültür sathının bir köşesinde bir mantarın bittiğini gördü. Böyle bir bulaşma her vakit görülen bir şeydir. Fakat işin şaşılacak tarafı olarak, Fleming bu rastgele bulaşma noktasının etrafında stafilokok kolonilerinin gaip olduğunu görmüştü. O, bu hâdisenin mânasını hemen kavradı. Mantarı bu defa kendisi tekrar ekerek gösterdi ki, bu organizma kültür vasatı içinde bazı jermi yok eden bir madde neşretmektedir. İşte onun Penisilinin adını verdiği madde budur. Bir çok mikro organizmaları tecrübeler yaparak çeşitli jermilerin iki sınıfa ayrılabilceğini gösterdi: bunların biri penisilino-sansibl, ötekisi penisilino-resistandır. Bundan başka Fleming tavşana zerke edilen penisilinin tamamen zararsız olduğunu ve hele beyaz yuvarlacıklar üzerine hiç bir fena tesiri olmadığını da gösterdi. 1923 de bahis konusu olan mantarın hüviyetini *Penicilium Notatum* olarak tesbit ediyordu.

1935 de Reid *Penicilium* grubundan çeşitli cins mantarların kültürünü karşılaştırarak inceledi. Bunlardan yalnız P. Not. antibakteriyen bir madde neşrediyordu.

Bununla beraber elde edilen bu maddenin sabit vasıflı olmayışı onun tedavide kullanılmasını güçleştiriyordu. Fleming, Maclean ve Graddock da onu, daha çok, mikropları ayırdetmek hususunda bir ajan olarak kullanıyorlardı.

İşte böylece, penisilin 1938 e kadar âdeta uyudu, ve o tarihte Dr. H. W. Florey ile Dr. Chain Oxford'da tabii antibakteriyen maddelerin tetkikini elde aldıkları vakit bunlardan yalnız penisilin ilgiye değer bir durumda idi. Meselenin önemini takdir eden bunlar, bütün bir araştırmacılar grubunu ve bilhassa:

Dr. Abraham, Prof Gardner, Dr. Heatley, Dr. Jennings, Dr. Sanders, Dr. Fletcher, Lady Florey'i aralarına aldılar. Böylece «Oxford grubu diye anılan topluluk meydana geldi.

Bu ekip ilk raporlarını 1940 da neşretti. Penisilini meydana getiren mantarın kültür şekli ile penisilini kesif hâlde istihsal metodu- nu tâyin, daha sabit milhlerin (tuzların) bulunduğunu izah ve niha- yet şimik formülle başlıca hassalarını tesbit için iki yıl gibi bir müd- det onlara yetiştirdi, bundan başka penisilinin antibakteriyen aktivite- sinin biyolojik titraji için bir usul ortaya koydular, ve onun çeşitli mikrop nevilerine karşı olan durumunu ve hayvan üzerindeki tok- sisitesini de incelediler, elde edilen neticeler Amerikada olduğu gibi İngilterede de teyit edildikten başka bazı noktalar üzerinde kesin belirtmeler bile yapıldı.

Daha 1941 yılında Florey ve grubu, penisilinin çok cesaret ve- rici neticeler sağladığını, ve insan üstünde 10 müşahedeyi neşretti- ler, yeni tedavi ajanının ihzarındaki güçlükler dolayısıyla Amerikan endüstrisi tahminen 1943 yılında bu yeni tedavi vasıtasını harp cer- rahisinde geniş ölçüde kullanılmayı mümkün kılabildi. (Pulver- taft, H. W. Florey ve Brigadier Cairns).

1943-1944 yılları içinde daha az aralıklarla başka raporlar birbi- ri arkası sıra neşredildi. Penisilin artık, şirürjide, tababette, ve bun- lara bağlı ihtisas şubelerinde kullanılmaya başlanmıştır. Fakat Ame- rikalı müelliflerin ortaya koydukları mühim istatistiklere rağmen, tatbikatı henüz insan ihtiyaçlarına gerekenin çok altındadır.

Penisilinin önemi o kadar büyüktür ki, bütün harp boyunca bir- leşik Devletler elinde, yaralıların hayatının kazanılması ve hastala- rın harp dışı kalma müddetlerinin kısaltılması bakımından, başlıca bir silâh olmuştur. Bu sebeple penisilin hakkında bazı noktaların neden hâlâ gizli kaldığı kolayca anlaşılabilir. (Endüstriyel olarak istih- sal ve sentez problemi). Şimdilik penisilinin bilânçosunu yapmak mümkün değil, ancak çok vaitler taşıyan bir tablosunu çizmek ka- bildir.

## BÖLÜM I.

### YETİŞTİRME, ÇIKARMA, SAFLAŞTIRMA UMUÎ HASSALAR

#### A. — Penisilin yapan mantarın gelişmesi

1) Kültür vasatı. — P. Not'un yetişmesi için çeşitli vasıtlar uy- gun gözükmüştür. Bunların en iyisi Czapeck-Dox tarafından tavsif edilen ve Clutterbruck tarafından tadil edilen sulu bir sentetik va- satıdır. Abraham, Chain ve başkaları tarafından verilen formül şudur:

Nitrate de sodium Na NO <sup>5</sup>	3,00 G.
Phosphate de sodium acide KH <sup>2</sup> PO <sup>4</sup>	1,00 "
Chlorure de potassium Kcl	0,50 "
Sulf. de magnésium Mgso 7H <sup>2</sup> O	0,50 "
Sulf. ferreux FeSo 4 7H <sup>2</sup> O	0,01 "
Glucose	40.00 "
Eau Q. S. pour	1 Litre

Çeşme suyu ile ılık su arasında fark yoktur.

Vasat otoklavda sterilize edilir. Buna Sabouraud vasatında üretilmiş P. Not. sporlarının tâkim edilmiş sudaki süspansiyonundan ekilir. 24 saat sonra şişenin dibinde hafif bir bulanıklık görülür ki, bu miçelyum'un meydana gelmesinin bir başlangıcıdır. Gelişme ilk üç gün içinde hazırlanır. Vasatın 1 cm. geçmiyecek kadar bir kalınlığı varsa kültür bunun sathına ulaşır. Beyaz renkli, kuru bir miçelyum yer yer bu sathı kaplamağa başlar. Bu hal önce kenarlardan başlayıp beşinci güne doğru artık bütün yüze yayılır. Bu sıralarda rengi de koyu yeşilimtrak maviye çalmağa başlar. Yedinci güne doğru manzara, suda ıslanmış yeşilimsi mavi bir çuha durumundadır. Sonraları yüzü buruşmağa başlar ve sarımtrak sporlarla örtülür. Miçelyum tabakasının rengi gittikçe donuklaşır, en sonunda griye döner. Altındaki sulu vasata gelince, bu da birinci haftadan sonra biraz daha artan ve chrysogénine boyasından ileri gelen esmer sarı bir renk almağa ve bu durumla birlikte penisilinin vasatın sulu kısımlarına yayılması başlar.

Mantarın dış görünüşündeki değişikliklere kültür vasatının PH'ındaki bazı değişmeler de katılır, başlangıçta 6-7 arasında olan PH, beyaz renkli miçelyumun meydana gelmesiyle beraber kültürün asiditesi üçüncü günü PH = 3 ü bulduğu için, çabucak düşmeğe başlar, sonra tekrar hızla yükselir ve beşinci gün (yeşilimtrak mavi renk safhası) 5 i bulur. İşte bu safhada penisilinin meydana gelmeğe başladığını anlamak mümkündür. Vasatın bu sulu kısmında sarı rengin artması ve penisilinin meydana gelişinin artmasıyla birlikte PH da gittikçe yükselir.

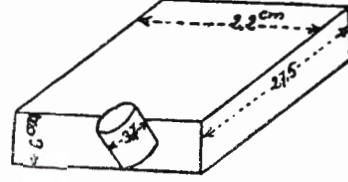
Sonraları vasatın alkalinizasyonu yavaşlar, Fakat PH=8, 8 i geçmez. En yüksek miktarda penisilinin bulunuşu, bu safhada biraz önce yâni PH'ın 7 yakınlarında bulunduğu sırada meydana konabilir. Böylece PH'ın ölçümesi, vasatın penisilinden en zengin bulunduğu zamanı tâyin etmek için en iyi bir vasıttır. Bu zenginlik safhası şöyle böyle 15'inci günde doğru olarak yer alır. Bu keyfiyet, penisilin

kesafetinin bir kaç gün için en üst seviyede kaldığı müddetçe böyledir; fakat hızla düşebilir de.

P. Not. kültürü çok ihtimam ister:

a) Bütün manipülasyonlar tam sterilite şartları içinde yapılmalıdır, çünkü havadaki mikroplarla en ufak bir bulaşma, müessir maddenin ifrazını hemen durdurur. Böyle bir durma P. Not.'a bir parazit aşılmasiyle de meydana gelir (Dobbs).

b) Mantar, anaerobi halinde yetişmez; fakat değişik oksijen kesafetlerinden de müteessir olmaz. Bununla beraber en iyi netice kültür iyi havalandırıldığı, ve vasatın derinliği 1,5-2<sup>c</sup> yi geçmediği zaman elde edilir. Abraham ve çalışma arkadaşları (cam veya kumdan) kültür vasatını satha yaymağa elverişli hususî bir şişe tarif etmişlerdir.



c) Yetişme en çok 22<sup>c</sup> de olur. (20<sup>c</sup> ile 26<sup>c</sup> arası) fakat 37<sup>c</sup> de de durur.

d) Gelişme başladıktan sonra artık şişeler bir kaç gün için kımlatılmamalıdır; yoksa mantar yüze doğru yayılacağına sulu vasatın iç kısmında top halinde yığılır ve penisilinin meydana gelmesi bir kaç gün için geri kalır. (Abraham ve ötekiler<sup>3</sup>. Reilly ve Waksman ise tersine olarak bazı suşların durgun vasatta ve yüz kısmında antibiyotik maddeler verdiklerine, bazılarının da çalkalanmış vasatlarda derinliklerde olmak üzere daha iyi yetiştiklerine işaret etmektedirler.

Böyle bir kültürün penisilin bakımından randımanı çok hafiftir ve 3cc. başına 2-4 ünite kadardır. (Daha ötede ünitenin mânâsına bakılacak). Mahlûl halinde penisilini havi olan bu kültür vasatına ham penisilin (crude penicillin) de denir.

2) Yapılan değişiklikler. — Bakteriyologlar çalışmalarını en çok iki nokta üzerinde otplamışlardır:

a) Penisilinin kültür vasatlarında meydana gelmesini hızlandırmak,

b) Bu vasatlarda yetişen penisilinin kesafetini artırmak.

Ortaya atılan başlıca değişiklikler şunlardır:

1) Yüksek aktivitesi olan penisilin sporlarının seleksiyonu: Çeşitli P. Not. suşları çok değişik miktarda penisilin ifraz eder. (Abraham. Chain ve arkadaşları; Mc. Kee, Rake ve Menzel). Bu biyolojik

hâdise şimdilik tam olarak izah edilememiştir. Bu durum sonraki kültür nesillerinde penisilin ifrazı kudretinin azalmasından yahut da, daha doğru olarak, aynı suşda çeşitli hassaları olan başka başka nevelerin bulunmasından ileri gelebilir. Foster, Woodruff ve Daniel yüksek kudretli suşların reansömansımının tahdidini ve bunların antibakteriyen tesirlerinin testleştirilmesini tavsiye etmektedirler. Çok aktif olarak kabul edilen suşlar sporları steril toprak veyahut da kum ile karıştırılıp alçak sıcaklık derecesinde kurutulduktan sonra saklanmalıdır. Bu kurutulmuş kültürler aktivitelerini sonsuz olarak muhafaza ederler.

2) Sulu vasatın kültür sırasında tazelenmesi: Abraham ve arkadaşları, miçelyum, olgun ve toplanmağa elverişli bir duruma gelir gelmez altındaki sulu tabakanın alınıp yerine tazesinin konmasını tavsiye ederler. Böylece aynı şişede vasatın 14 defa değiştirildiği olmuştur. Taze vasata eskisinden 0,1-1cm<sup>3</sup> kadar katmakla 10-15 gün olan tam olgunlaşma müddetini 5-6 güne indirilmektedir (Challinor). Yeni bir vasata 10 günlük eski bir kültür filtresinin eklenmesi 5-6'ncı güne doğru azami penisilin mahsulünü verir (Mc.Kee ve Rake).

3) Czapeck - Dox vasatının şimik terkininin değiştirilmesi:

— Bira mayası hulâsası eklenmesi: Abraham, kültürün yetişmesini hızlandırmak için bira mayası hulâsası eklemektedir; birinci vasat için gerekli kesafet % 10 ve değiştirme kültürü için %2½ dur. Challinor ve Mc. Naughton aynı kesafeti kullanmaktadırlar.

— Kullanılacak şekerin seçim ve kesafeti: glikoz yerine sakkaroz yahut da maltoz da kullanılabilir ve bu değişiklik penisilin mahsulünün miktarını azaltmaz, Abraham, Mc. Kee ve Rake içindeki madenî pislikler dolayısıyla enteressan olan, esmer renkli şekeri kullanmaktadırlar (Foster, Woodruff ve Daniel). Hobby, Meyer ve Chaffee fazla miktarda glikonik asit teşekkülünü ve PH'nın önemli derecede düşmesini önlemek için esmer şeker nisbetinin kesafetini azaltıyorlar. Taylor'a göre en iyi şeker % nisbetinde olmak üzere laktozdur.

— Azotlu maddeler eklenmesi: Abraham bazı defa sodyum nitrat yerine pepton yahut tripsin veya pepsinle hazmedilmiş adale hulâsaları kullanır. Taylor vasata «amigen» (hazım anizimi tesiri ile hazmedilmiş ve % 75 nisbetinde amino asitlerle % 25 nisbetinde bi ve tripeptid'leri ihtiva eden kazein) ilâve eder ve böylece miçelyumda hızlı bir gelişme ile brlkte 5-8 nci günlere doğru âzami penisilin ifrazı elde etmektedir. Dana yüreği buyyonu ile penisili-

nin meydana gelişi erken olur; vasat mevcudiyeti, 2<sup>c</sup> derecede yirmi gün için sabit kalır.

— Madenî unsurlarda değişiklikler: Foster, Woodruff ve Daniel Czapek-Dox vasatındaki yabancı madenî modellerin (Zn, Fe, Cu, Mn) ehemmiyeti üzerinde ısrar ederler. Bu maddeler, PH'in alkalilikten asitliğe doğru dönmesi için gerekli şartları hazırlarlar ki, bu dönüş penisilin ifrazının başlamasıyla birlikte olur. İşte bu, çeşme suyunun inbik suyuna ve esmer şekerin de glikoza nazaran daha faydalı oluşunu izah eder. Kültür vasatının her litresinde lüzumlu âzami çinko miktarı 1-3 miliğramdır. Foster, Woodruff ve Daniel, FeSo ile Kcl den büsbütün vazgeçilebileceğini ilâve etmektedirler. Onlar için en iyi Na No<sup>2</sup> kesafeti % 0,6 dır ki bu da PH'in 8,2 ye doğru hızla yükselmesini mümkün kılar. Kocholaty Fe yerine Mn kullanır.

Nihayet, Challinor ve Mc Naughton de yüksek dozda potasyum tampon tuzlarını kullanmağı tavsiye etmekte ve böylece de sentetik vasatın formülünü değiştirmektedirler: Na No<sup>3</sup> = 3 g; Kcl = 0,5 g; MgSo<sup>4</sup>. 7 H<sup>2</sup> O = 0,5 g; FeSo<sup>4</sup>. 7 H<sup>2</sup> O = 0,01 g; KH<sup>2</sup> PO<sup>4</sup>. = 56,5 g; HPO<sup>4</sup>. 12H<sup>2</sup> O = 33,5 g; glikoz = 40 g; bira mayası hulâsası = 100cm<sup>3</sup>; inbik suyu = bir litreye çıkarmak için. Bunlar bu vasatla ve klasik formülle her cm<sup>3</sup> için 2 ünite yerine onuncu güne doğru 6 ünite elde etmektedirler. Czapek-Dox vasatının her litresine % 10 luk CaCO<sup>3</sup> mahlülünden 23<sup>sm</sup> miktarında eklemekle de aynı hız ve kesafette mahsul alınmaktadır.

3) Geniş ölçüde istihsal: Clifton usulü. — a) Clifton, şarap ve sidr'den endüstriyel usullerle sirke istihsalinden mülhem olarak tahta talaşı üzerinde yapılan bir P. Uot. kültürü usulünü tarif etmektedir. Bu usul mantarın kültürüne daha fazla bir havalandırma sağlamak gayesini gütmektedir, neticesi de çok çabuk olarak yüksek miktarda penisilin istihsaline varmaktadır.

b) Burada kullanılan cihaz 122<sup>sm</sup> yüksekliğinde (4 ayak), 5<sup>sm</sup> kutrunda, 91,5<sup>sm</sup> yükseklikte (3 ayak) kadar tahta talaşı ile dolu bir cam tüpten ibarettir. Bunun alt kısmında, üzerine talaşların konmasına mahsus, tahta parçaları vardır. Tüpün içinde hava cereyanı dolaşır. Tüpün üst ağzı iki delikli bir lâstik tıkaçla kapanmıştır: bu deliklerin birinden, steril pamuktan süzülen havayı getirecek olan boru geçer; ikincisi de geniş cidarlı bir kâpiller boru içindir ki bundan da bir depodan verilecek olan kültür suyu akacaktır. Alt ağza da mayile karışık havanın çıkması için bir boru geçirilmiştir. Bu sulu hava mahlûtu iki tüplü bir kavanoz içinde toplanır. Tahta ta-

laşları ve tütün içinden iki saat su buharı geçirilmek suretiyle cihaz takımıyla sterilize edilir.

c) Kültürün tekniği: Talaşları Czapek-Dox sentetik mayi ile rutubetlendirmek (bu mayide: % 4 glikoz, % 0,1 Difco maya hulâsası vardır), sonra da P. Not. sporlarını buraya ekmekten ibarettir. Sürekli akıtmaya, talaşlara yapılan ekimden 24 saat sonra başlanır. Bu akıtmanın temposu saatte 400-100sm<sup>3</sup> olarak ayarlanır ve hiç durmadan devam eder. Miçelyumun üreyip yetişmesi 5 inci güne doğru iyice başlar.

d) Neticeler: Bir defa penisilin meydana gelmeğe başlayınca muntazam olarak devam eder. Bunda elde edilen mahsul kesafeti mutata usullerle elde edilen miktarların aynidir.

e) Mahzurlar: Buradaki tekniğin tehlikesi, penisilin teşekkülünü hemen durduracak mahiyette, cihazın bir bakteri enfeksiyonuna maruz bulunması ihtimalinden ibarettir. Bununla beraber böyle bir cihaz hiç bir intan görmeden 15 gün işleyebilmiştir.

Bu şekilde seri halinde bir çok tüpler kurulabilir.

## B. — Çıkarma, Tasfiye

Czapek-Dox sentetik vasatının gördüğü tekemmüllere rağmen, penisilin bakımından randımanı henüz çok düşüktür; fazla olarak penisilin bunda hem sabit şekilde olmadığı gibi çabucak inaktive de olmaktadır Bu sebeple vasattan onun daha sabit bir şekilde elde edilmesine ihtiyaç vardı: bunlarda penisilin alkalen yahut da (alcalino-terreux) madenlerle teşkil ettiği tuzlardır. Bu istihsal usulleri aynı zamanda müessir maddenin fazla nisbette konsantrasyonunu da sağlamaktadır. Komplike usuller sayesinde ilk maddeden 1000 defa daha fazla antibakteriyen aktivitesi olan nihai mahsuller alınabilmektedir. Bundan başka bu lâbârotuvar teknikleri penisilini içindeki, saflığını bozan, başka maddelerden de kurtarmaktadır. Çıkarma ve tasfiye ameliyeleri iyice ileri götürülmezse, damar içine zerk edildiği zaman ateşli reaksiyon yapan, piretojen bir maddeyi ihtiva eden, bir mahsul alınmaktadır. Abraham, Chain... ve diğerleri... yeni usullerle bunu büsbütün ortadan kaldıracılabilmektedirler.

Bir çok penisilin çıkarma metodları tavsiye edilmiştir; fakat neşredilen yazılarda yalnız Abraham ve Chain'in usulleri etraflı olarak tarif edilmiştir.

1) Abraham ve Chain usulü. — a) Asit vasatta (PH=2) ve alçak ısı derecesinde müessir madde, lâboratuvar hararetinde çabucak tahribe uğradığı için, metodun esas penisilini kültür vasatından organik bir eritici (Eter, amil asetat) ile çıkartmaktan ibarettir. Organik eritici içinde penisilin bir çok günler sabit kalır. Sonradan pis maddelerden ve boyasından ayırmak için fosfat tuz tamponları yahut da PH 6-7 li su ile bir daha çıkarılır.

Hakikatte lâboratuvarda geniş ölçüde çıkarma, uzun şimik ve fizik reaksiyonlarla olur. Yüzlerce litre ham penisilini muamele edebilmek için hususî techizata ihtiyaç vardır. Teknik yanlışları yüzünden penisilin harap olabileceği için çıkarma ameliyesi çok naziktir. Değişmez şekilde muameleye tâbi tutmak, alçak hararete ve steril vasatta çalışmak zaruretleri dolayısıyla metodun zorlukları artmıştır. Yapılması gereken uzun reaksiyon serilerini burada tarif etmek güçtür.

b) İlk safhada, ham penisilin süzgeçten geçirilir ve 45° de soğutulur. Sonra fışkırtma tertibatı (gicleur'ler) ile asetat damille dolu kolonların içine dökülür, bu sütunlara girmeden önce de % 10 fosforik asitle çabucak karıştırılmak suretiyle PH'ı 2 ye düşürülerek asidifiye edilir. Kolondaki asetat damil, penisilini eriterek % 90-95 nisbetinde, içindeki yabancı maddelerden temizler.

İçinde penisilin bulunan 3 litre asetat damili ihtiva eden şişeler N/30<sup>[1]</sup> nisbetinde barit'li su ile 300<sup>sm</sup> su katılarak çalkanır. Böylece PH 6,2 — 6,4'e indirilir, burada reaksiyon 70° derece olur. Penisilin asetat damil'den suya geçer. Organik eritici madde 5 defa su ile yıkanır ve bu elde edilen 5 sulu hulâsa birbirine karıştırılır, bunlardan birincisi en kesifidir. Böylece koyu esmer kırmızı renkli bir mahlûl alınmış olur. İçinde bir parça daha penisilin bulunması muhtemel olan asetat damil yeniden çıkarma kolonuna boşaltılır. Esmer kırmızı renkli sulu mahlûl, boyasının büyük bir kısmını yoketmek için, süzgeçten geçirilip şarbon animal ile çalkanır, bir daha süzülür, şarbon suda yıkanır ve bu yıkama suyu süzölmüş ve bir kısım boyalarından ayrılmış olan mahlûle katılır, hepsi 40° derecede soğutulup mahlûle, hacminin 1/3'i miktarında eter eklenir. % 10 fosforik asit mahlûlünden de katılarak PH 1,9 a düşürülür. Penisilin etere geçer. Böylece birbiri ardınca 3 eterli çıkarma yapıp sonra üç mahlûl birbirine katılır.

İçinde penisilin bulunan eterli mahlûl, 40<sup>sm</sup> uzunluk ve 3,6<sup>sm</sup>

[1] N = Normal mahlûl.

kutruna alüminyumdan yapılmış bir emme kolunu içine konur. Eteri alüminyum emer ve aynı zamanda bazı katı parçacıkları da tesbit eder. Sarı boya kolon cidarından geçer. Penisilinin tamamı ise eterli mahlûl halinde alüminyum kolonun içinde kalır. Bu mahlûl başka başka renklerde 4 tabaka halinde durulur.

(1) 1<sup>sm</sup> kadar kalınlıkta koyu esmer portakal renginde bir tabaka. Bunda bir miktar penisilin vardır.

(2) Açık sarı renkli bir tabaka ki, penisilinin en büyük kısmını piretojen maddelerinden temizlenmiş olarak bundadır. Bu tabakanın kalınlığı 12-14<sup>sm</sup> dir.

(3) Değişik kalınlıkta sarı portakal renkli bir tabaka olup bu da bir parça penisilinle piretojen maddenin hemen tamamını ihtiva eder.

(4) İçinde hiç penisilin bulunmayan kızıl renkli bir tabaka.

(4) üncü tabaka atılır ve (1) ile (3) üncü tabakalar bundan sonraki kolon içinde saklanır, ve (2) numaralı tabakanın tasfiyesine devam edilir. Bunun için de, penisilin N/15 lik ve PH 17 olan bir fosfat - tamponun 600<sup>sm<sup>3</sup></sup> miktarı içinde çalkanır. Böylece 30 dakikalık bir muameleden sonra penisilini ihtiva eden sarı tabakayı renksiz tabakadan ayırmak için dekantasyon yapılır. Üç defa daha fosfatlı tampon mahlûlü ile çalkanır ve dört mahlûl birbirine karıştırılır.

PH=2 li organik mahlûl 40°c derecede tesir ettirilerek, penisilin, yeniden, sarı mahlûlden etere geçirilir.

Penisilin, N/30 luk baritli su kullanılarak, sulu kısma alınır. Tesirsiz olan pigman (boya) kısmı eterde kalır.

Sulu ve baritli mahlûlden, penisilin tekrar etere alınır.

Eterli mahlûl bu defa daha küçük ve 25<sup>sm</sup> uzunluğunda ve 2,5<sup>sm</sup> kutruna ikinci bir alüminyum kolon içine konur. Burada krumatoğram birincidekine benzer, yalnız (1), (3) ve (4) üncü tabakaların kalınlığı çok azdır. (2) nci tabaka aşağı yukarı 12<sup>sm</sup> kadardır.

Bu (2) tabaka üzerinde önce yapılan, sulandırma penisilini alma ameliyeleri yine fosfatlı tampon, eter ve baritli su ile, birbiri arkası sıra tekrarlanır. Yine sadece boyayı ihtiva eden bir mayi tabakası atılır.

Alüminyum kolonlarından geçirişle birlikte bütün ameliyeler devresi 5 defa tekrarlanır. Bitince de bütün penisilin kesafeti çok küçük hacimde olmak üzere istihsal edilmiş olur. Sonra bu kurutulur, böylece baryum tuzu halinde, açık sarı renkte saf penisilin tozu elde edilir. (Çıkarma sırasında baritli su yerine sut kullanmakla penisilinin sodyum tuzu teşekkül eder. İlh.....)

c) Baryum tuzunda daha bir hayli nisbette yabancı cisimler vardır. Bu bakımdan tasfiye iki metodla daha mükemmel hale konabilir.

a) Tuzun, bir alüminyum ve civa amalgamiyle, irca: 150<sup>sm</sup> su da bir gram penisilin baryum tuzu eritilir. Buna bir gram amalgam ve 15-20<sup>sm</sup> eter katılır, sonra N/o. lık bir Hcl mahlûlü eklenerek PH 7 olarak düzenlenir, sarı boyayı, irca reaksiyonu sırasında, alüminyum idrat dibe çöktürür. (Tersip eder). Bu irca 4 saat sürer ve sonunda yüze çıkan mayi hemen hemen renksizdir.

Süzme ve santrifugasyondan sonra mahlûl 4<sup>oc</sup> derecede soğutulur. Penisilin asetat damil ile toplanır ve süzöldükten sonra baritli su ile muamele edilir; en son olarak elde edilen mayi kısım kurutulur, böylece penisilin bir baryum tuzu istihsal edilir ki, rengi daha açık ve daha saftır.

B) Krmatoğrafik emdirmenin devamı. — Penisilin baryum tuzu her 3<sup>sm</sup> de 10 miligram nisbetinde olmak üzere eritilir. 5<sup>oc</sup> derecede ve PH = 2 asetatdamille penisilin çıkarılır ve mayi alüminyumdan kolona geçirilir. Böylece yalnız üst üste üç tabaka elde edilir:

- 1) Çok açık esmer tabaka,
- 2) Hemen renksiz tabaka,
- 3) Yeşilimtrak sarı tabaka.

Her üç tabakanın kalınlık nisbeti 1,27:12:1 dir. Yine bu üç tabakanın antibakteriyen aktivitesi 1:1,5:1 nisbetindedir.

(1) ve (3) üncü tabakalar ultraviyole ziyasında flüoressandır ki bu, (2)'nci tabakadan ayırdedilmesini kolaylaştırır.

(2)'nci tabakadaki penisilin toplanması bir fosfat - tampon mahlûlü ile çalkalama ve dekantasyon ile yapılır. Yeniden alüminyum kolondan geçirme ile de omojen ve hemen renksiz bir tabaka teşekkül eder.

Reaksiyonlar devresi tekrar edilir: Fosfat - tampon, asetatdamil ve baritli sulu mahlûl kurutulur. Sonunda elde edilen madde, penisilin çok saf ve pek hafif sarı renkli bir baryum tuzudur.

Y) Saflaşma derecesi. — Komplike olmasına rağmen, Abraham ve Chain metodu, aşağıdaki tablonun da göstereceği gibi ileri derecede bir saflaşmayı sağlar:

Oksford'da elde edilen en saf penisilin, miliğramda 1000 ünite ihtiva eder. (Chain, Florey) ve kristalize halde olur. Fakat, penisilin bu tasfiye işi çok ileri götürüldüğü takdirde, yine bu tabloda görül-

düğü gibi, müessir maddesinden mühim miktarda kaybedilmesine sebep olur.

Tedavide kullanılan en «saf» penisilin ancak % 30-40 nisbetinde müessir maddeyi ihtiva eder. (A. Fleming) geri kalanı bizzat penisilinden, bereket versin ki, hemen azıcık daha toksik olan inaktif maddelerden ibarettir. Beri taraftan, santimetre kübünde 100 üniteyi ihtiva eden bir penisilin de maksada yetmektedir. (Garrod).

2) Meyer, Chaffee ve Hobby usulü. — Bu usul kloroformla istihsal esasına dayanır. Kültür vasatı 3-4 PH üzerine ayarlanır, sonra amonyak sulfatı ile işba edilir. Penisilin bundan, kloroform ilâvesi suretiyle çıkarılır. Kloroformlu mahlûlden de 7,2 PH'lık bir fosfatlı tuz tampon eklenerek, penisilin toplanır. Kloroformla çıkarma ve tuz tamponla toplama tekrarlanır. Boyalar kloroformlu tabakada kalır.

Bu reaksiyonlar serisinden sonra konsantre hulâsalar elde edilir ki bunlardan da penisilin iki şekilde tecrit edilir.

a) Petrol eteriyle (Presipitasyon) suretiyle serbest asit halinde. (Burada penisilin kalın, sarı renkli, «belki taş gibi» kristaller şeklinde görülür).

b) Bir kloroform-benzol mahlûlünün kuru olarak amonyak gazı ile işba suretiyle, amonyakal tuz halinde. (Amonyakal penisilin tuzu mikrokristalin sarı bir tozdur).

3) Catch, Cook ve Heilbron usulü. — Kromatografik usul: Penisilin, kültür vasatından organik bir eritici ile çıkarılır. (Eter, asetatdamil). Bundan sonra, alt kısmı organik olmayan bir bazı (alkali idratı yahut alkalino-terrö idrat) ihtiva eden, ve donmuş penisilinden teşekkül eden bir kolona geçer. Mahlûl ile baz mekanik olarak birbiriyle karışır. Böylece % 25 alkalino-terrö karbonat ihtiva eden bir presipite meydana gelir ki bundan da, milligramında 500-700 ünite ihtiva eden yüksek saflıkta bir penisilin stornsiyum tuzu elde edilir («Penisiline ek» e de bakılacak).

### C. — Saflaştırılmış penisilin fizik, Şimik, optik hassaları,

Saf penisilin, kendisinden alkalino-terrö yahut alkalın tuzların (Na, K, NH<sup>4</sup>Ag, Ca, Ba yahut Sr.) ayrılması imkânı elde edilmiş olan, organik bir asittir. Tedavide kullanılan müstahzarlar Na ve Ca tuzlarıdır.

Penisilin, kendisine elverişli bulunmayan tesirlerden korunması gereken ve pek sabit olmayan bir maddedir.

Organik asit yahut tuz şeklindeki penisilinin başlıca fizik ve şimik vasıfları şunlardır:

1) Görünüş. — Penisilin açık sarı renkli bir toz halinde görünür, bunun daha koyu renkli olanları içinde daha yüksek nisbette yabancı maddeler bulunurlardır. Penisilin tuzları organik asit şeklindeki tozdan daha ince fakat aynı renkte mikrokristalin bir toz halinde bulunur. Yalnız baryum tuzu şeklinde olanı beyazdır (Abraham, Chain).

2) Erime (Abraham ve Chain). — Serbest asit suda, eterde (PH = 7 de kısmen, PH = 2 de tam olarak), alkolda, asetonda, etil ve amil asetatda, cyclohexane'da ve dioxane'da çok kolay erir, benzolde, kloroformda, karbon tetraklorürde daha az erir. Alkalin mahlüllerde hiç erimez. Tuz şekilleri, suda, etilik alkolda, erir, fakat lâboratuar sıcaklık derecesindeki absolü etilik alkolda erimez. Sulu mahlülleri şu katyonlarla (Ca, Sr, terres rares, Zn, Cd, Hg, Rb, Ur, Ni, ag yahut stiriknin, brucine, kokain, morfin, kinin, çinkonin, akridin, proflavin, metil mavisi, malaşit yeşili ile) presipite vermez. Buna karşılık Fe ferrik ile presipite meydana gelir.

3) Havanın ve sıcaklığın tesirleri. — Serbest asit Higroskopiktir (rutubet çekici) ve havaya maruz bırakıldığı zaman aktivitesini çabucak kaybeder: çok gayrisabittir, ki tedavide kullanılmayışı da bundan ileri gelir. Eterli mahlül halinde yahut amil asetat içinde, oda derecesinde bir çok gün sabit kalır.

Na, K ve NH<sup>4</sup> tuzları çok Ca tuzu daha az higroskopik ve Ba tuzu ise de hiç higroskopik değildir ve kuru halde antibakteriyen kudretini 8 aydan fazla muhafaza edebilir.

Penisilin tuzlarının sulu mahlülleri sabittir ve antibakteriyen aktivitelerini aşağıdaki şartlar altında tutarlar:

— Havadan korunduğu takdirde

— 5,5 ile 7,5 arasındaki bir PH'da

— Alçak sıcaklıkta. Ba mahlülü antibakteriyen kudretini 20° derecede aylarca, 25° derecede haftalarca muhafaza eder; fakat 37° derecede 24 saat içinde 100° derecede 30 dakikadan az bir zamanda kaybeder.

Nihayet bu tuzlu mahlüller 56° derecede bir saat ısıtılmakla tahribe uğramaz. Bu bilgilerin, tedavide kullanılan müstahzarların saklanması bakımından çok büyük önemi vardır.

4) Oksitlendirici ve irca edici ajanların tesiri. — Asit ve tuz şek-  
lindeki penisilinler Fehling mayiini irca etmez.

Her iki şekilde — biyolojik aktivitenin kaybolması ile birlikte —  
oksijenli su, potasyum permanganat ve alkalen ferrosiyandırle çok  
kolayca oksitlenir.

Buna karşılık yine her ikisi de redüktör ajanların tesirine iyi  
karşı koyarlar.

5) İnaktive edici ajanlar. — Asit ve tuz penisilinler şu madde-  
lerle karşı karşıya gelince inaktive olur:

— Sulandırılmış asitler, bazlar (anilin ve kininden başka). Eter-  
liyahut kloroform-benzollü bir mahlûldeki penisilin, kuru  $\text{NH}^4$  tesi-  
riyle teressüp eder.

— Primer alkollar ve etilen-glikol (bunlarla inaktivasyon  $50^{\circ}\text{c}$   
ve  $70^{\circ}\text{c}$  de lâboratuar derecesinden daha çabuk olur.)

— Bazı madenî katyonlarla ve hepsinden çok Cu, Pb, Zn ve Cd  
il olmak üzere, Ni, Hg ve Ur.

— Bazı antiseptikler.

— Bazı setonik reaktifler (hydrazine, Na, - Hydroxyl amine).

Şu halde penisilini, tesirini yok eden maddelerden koruyarak  
kullanmak gerekmektedir. Meyer, Chaffee ve Hobby  $\text{NH}^4$  tuzunun  
asetilasyonu yahut da benzoilasyonu ile penisilin tuzlarının sabitli-  
ğini ayırmaya çalıştılar.

6) Optik aktivite. — Penisilin kuvvetle dextrogyre'dir (Meyer,  
Chaffee ve Hobby.)

Ba tuzu şekli de dekstrojir'dir (Abraham ve Chain), fakat Sr  
tuzu optik olarak inaktiftir (Catch, Cook, Heilbron).

7) Şimik terkip. — a) Kanitatif şimik tahlil. Abraham ve Chain  
boşlukta  $100^{\circ}\text{c}$  derecede kurutulmuş Ba tuzu için aşağıdaki tahlil ra-  
kamlarını veriyorlar:

% c = 44,3; H = 4,85; N = 4,13; Ba = 22,0; c — 11,6 Me: P. S  
yahut halojen yoktur.

Penisilin çıkarma ameliyesinin çeşitli safhalarında mevcut c ce H  
miktarları değişmez; N'in yüzde nisbeti saflık derecesi ve antibakte-  
riyen aktivite derecesiyle birlikte artar.

b) Şimik formül.

— 1) Abraham ve Chain  $\text{Ba N}^2 \text{H}^{10} \text{H}^{22} \text{c}^{24}$  formülünü (molekü-  
ler ağırlık 645) yahut  $\text{Ba N}^2 \text{O}^9 \text{H}^{30} \text{c}^{23}$  yi teklif etmektedirler. Catch,  
Cook ve Heilbron buna çok yakın bir başka formül ileri sürmekte-  
dirler:  $\text{NSR O}^{24} \text{H}^{34} \text{c}^{11}$ ; Meyer, Chaffee ve Hobby de asit şekli için  
 $\text{NO}^6 \text{H}^{19} \text{c}^{14}$  (yahut  $\text{c}^{14} \text{H}^{17} \text{No}^5 + \text{H}^2\text{O}$ ) olarak yazmaktadırlar.

— 2) Penisilin yahut onun alkalın tuzlarında bir N atomu vardır. Materyel çok saf ise Ba'nın mevcudu 640 moleküler ağırlığa tekabül eder.

— 3) Abraham ve Chain molekülde şu grupların bulunduğunu ileri sürüyorlar:

- 1 Karbonil grubu
- 1 Karboksilik grubu
- 2 Asetilabl grup.

c) Spektrografik tahlil. — Holiday'in spektrografik tahlilleri çok saf bir Ba penisilin tuzu (miligramda 480 ünitelik) müstahzarının  $247 \lambda$  ma ve  $300 \lambda$  ma  $\lambda$  uzunluğundaki dalgalar için iki imtisas bandı gösterdiğini meydana koymaktadır. Catch ve arkadaşları Sr tuzu hakkında  $265 \lambda$  ma  $\lambda$  uzunluğundaki dalgalar için bir banddan bahsetmektedirler. Holiday, sepktrografik tahlile göre, Ba tuzunun aşağıdaki terkipte olduğunu ileri sürüyor.

— Polisübsitüe idroaromatik bir cyclique yapı.

— Spektrografik imtisası gerektiren kromofor'a bağlı olmayan asidik (muhtemel olarak karboksilik) gruplar.

— İşba edilmemiş trisübsitüe -a- $\beta$  bir setonik grubun bulunuşu ihtimali.

8) Penisilin molekülünün çatlama (fissuration) tecrübesi. — Catch, Cook ve Heilbron şu maddelerle çok hafif olarak inaktivasyon etmek suretiyle penisilin molekülünü çatlatabilmektedirler: çok sulandırılmış asitler alkali yahut organik bazlar (anilin, metilanilin, dimetilanilin yahut P. nitralinine).

Bununla da şunları tecrit ediyorlar:

a) Suda eriyen renksiz bir asit. Bu asidin diyaliz'ine devam edilirse eterde eriyen ve erimeyen başka asitler elde ediliyor; bu sonuncular ninhydrine ile müsbet bir reaksiyon vermektedir, bunlar peptid'lerdir.

b) ( $c^{16} H^{18} O^5 H^2O$  yahut)  $c^{16} H^{20}$  formülünde bir boya. Bu boya iki renkli reaksiyon verir:  $NO^3 H$  ile kiraz kırmızısı renginde geçici bir reaksiyon, glasyal asetik asitle dilüe edilmiş  $SO^4 H^2$  mahlûlü ile koyu kırmızı bir reaksiyon. Boyanın iki imtisas bandı vardır:  $261 \lambda$  ma ve  $397 \lambda$  ma. Penisilin Al/Hg amalgami ile muamele edilince artık bu iki renkli reaksiyonu vermez olur ve formülü de  $c^{16} H^{20} O^5$  dir, yâni irca olmuştur.

c)  $c^7 H^{12} O$  şeklinde mânası karanlık bir formülü olan işba edilmemiş ve az miktarda aldehyde'le birlikte bir acétaldehyde.

9) Penisilin esterleri. — Abraham ile Chain'in neticesiz tecrü-

belerine rağmen, Amerikalı müelliflerden Meyer, Hobby ve Chaffee penisilinin aşağıdaki esterlerini hazırlamağa muvaffak oluyorlar: Metil, etil, normal - bütül ve benzohdryl. Bunu penisilin serbest asidi üzerine, karşılığı olan, diazoik mürekkebinin tesir ettirmek suretiyle yapmaktadırlar.

Penisilinin esterleri, asit veya tuz penisilinlerden daha sabittirler. Asitlerle harap olmazlar. Benzinde çok münhaldirler, fakat nötr veya hafifçe alkalın tampon mahlûllerde erimezler. Kuru  $NH^4$  tesiriyle bir kloroform benzindeki mahlûlü teressüp vermez.

Penisilin esterlerinin tedavideki tatbikleri henüz tecrübe safhasındadır.

## BÖLÜM II.

### ANTİBAKTERİYEN AKTİVİTE BİYOLOJİK TİTRAJ İN VİTRO AKTİVİTE İN VİTRO TECRÜBELER

A. — Biyolojik titraj. Oksford ünitesi (yahut Florey ünitesi)

Penisilin üzerinde çalışan bilginlere daha başlangıçta, onu ölçmek lüzumu kendini göstermişti.

Penisilin henüz şimik olarak saf bir halde ayıramadığı için, çeşitli müstahzarları — ne kadar saflaştırılmış olursa olsun — yine yüksek miktarda saf olmayan maddeleri ihtiva eder. Şu halde bir gram penisilinin antibakteriyen tesiri, elde mevcut eşantyonlara göre, çok geniş ölçüde değişebilir. Bunun için de şimdilik penisilinin ağırlık fade edecek şekilde dozajı imkânsızdır.

Bu maddenin dozajı ancak antibakteriyen aktivitesi bakımından tesbit edilebilir. Yapılacak olan şey biyolojik bir titrajdır; bundan da maksat standard bir penisilin ünitesi tâyinidir. Fakat şunu her halde belirtmek lâzımdır ki, burada bahis mevzuu olan indi bir şeydir: Oksford ünitesi (U. O.) yahut Florey ünitesi (U. F.) adını da alan ünite, stafilokok aureus H (yahut kültür tipleri İngiliz millî kolleksiyonunun N° 6571 i) olarak tanınmış olan stafilokok dorenin bir suşuna karşı penisilinin menedici tesiri bakımından tâyin edilmiştir.

Penisilinin biyolojik titrajı, bir çok durumlarda gereklidir ki bunlar üç bölümde hulâsa edilebilir.

a) Tecrübeye yahut tedaviye mahsus bir penisilin müstahzarının muayyen bir ağırlığının (gram yahut miliğram) ünite bakımından zenginliğini ölçmek. Böylece herhangi bir kısım müstahzarın aktivitesinin devam süresini ve stokların saklanma şartlarının tesirini kontrol ilh... mümkündür.

b) Tecrübelerin tesirlerinin incelenmesi: çeşitli mikro organizmaların hassaslık derecesi, penisilin insan ve hayvan organizmasındaki biyolojik cyclus. Bu inceleme tababette tatbik kaidelerinin ortaya konmasını sağlamıştır.

c) Tedavi bakımından aktivitenin pratikte lâboratuvarla kontrolü. Penisilin hastanın hümlerindeki konsantrasyonunu mürakabe işi, onun klinikte kullanılması için gereklidir. Penisilin biyolojik titraji için çeşitli usuller vardır. Fakat bunların hepsinin esası birdir: bu, bilinmeyen kesafette bir penisilin nümunesinin antibakteriyen aktivitesini, kesafeti belli başka bir penisilin nümunesine kıyaslayarak ölçmekten ibarettir.

Çeşitli tekniklerin kıymetleri başka başkadır. Asıl güçlük çok küçük penisilin konsantrasyonlarının ölçülmesinin gerekmesindedir. Foster ve Wodruff iyi bir titraj metodunda bulunması gereken şartları şöyle tarif ederler:

1) Çok küçük miktarları ölçebilecek kadar hassaslık; 2) ameliyenin istendiği vakit tekrarlanabilmesi; 3) bildirilen neticelerin umumî tasvibi kazanması; 4) işlemedeki sadelik. Yalnız penisilin antibakteriyen aktivitesinin ölçülmesi (çünkü eriticinin içinde başka antibakteriyen maddelerin bulunulması ihtimali yahut bizzat bu eriticinin bakterisid tesiri bir yanlışlık sebebi olabilir.) Hakikette böyle bir metod hem uzun ve ince, hem de çok küçük penisilin miktarlarını ölçebilecek ve her şeyden önce lâboratuvarında bir ilmî araştırma metodu olacaktır; sade ve çabuk herhangi başka bir metod da ancak tıbbî tatbikin neticelerini biyolojik olarak takibe yetecek bir metod olabilir.

### I. — Titraj usulleri

Biyolojik titraj usulleri üç tiptedir:

- 1) Mayi yahut katı vasatta seri halinde dilüsyonlar metodu.
- 2) Turbidimétrique metod,
- 3) «Oksford Cup» denilen metod,

1) **Seri halinde dilüsyonlar metodu.** — **Mayi vasat:** kültür buyyosunda seri dilüsyonlar. — Burada bakteriyoloğlar tarafından iyi

bilinen bir teknik vardır. Dilüsyon dereceleri gittikçe artan iki seri tüp hazırlanır: Birinci seri penisilin kesafetleri belli bir ölçü derecesi işini görür; ikincisi penisilin konsantrasyonu bilinmeyen bir eşantyonla yapılmıştır; her iki seriye test işini gören bikrobun aynı miktarından ekilir, sonra etüvde 37°c de 12-48 saat bırakılır. Bu müddetin sonunda iki seri tüpte bakteri gelişmesinin durduğu nokta kaydedilir. Bunlar konsantrasyonu belli olan dilüsyonlara kıyaslanmak suretiyle öteki tüpler serisinin aktif madde bakımından konsantrasyonu hesap edilir.

A. Fleming mayi vasat olarak peptonlu su kullanır: Pepton (Evans) 1, g; Nacl = 0,5 g; glikoz = 1, g; andrade endikatörü = 1sm<sup>3</sup>, su 100sm<sup>3</sup>, için. Tüplerde 5sm<sup>3</sup> besleyici vasat vardır. Bir öze (3sm) miktarında stafilokok avreus kültüründen (24 saat evvel hazırlanmış olan, et suyuna ekilir. 25 saat etüvden sonra içinde kırmızı renk meydana gelen tüp reaksiyonun son noktasını (end point) gösterir. Bu renk mikrop gelişmesini ve vasatın PH'nın değişmesini gösterir. A. Fleming son bir yazısında test mikroorganizma olarak menedici tesirile daha çok hassas olan streptokok emolitiği kullanmaktadır. Böyle mikrop gelişmesinin durmasını son nokta olarak kullanan buna benzer daha başka teknikler Hobby, Meyer, Chaffee; Schmidt, Mayer, Mc Kee, Rake ve Menzel tarafından da tarif edilmiştir.

Rammelkamp, kültür vasatı olarak dana boynu kullanır. Bu zat bir seri küçük tüpler içinde tanınmamış bir penisilin nümunesinden derece derece değişen bir dilüsyon hazırlar, bu buyyon tüplerinden birincisinde bu nümuneden 0,2sm<sup>3</sup> vardır. Birbiriyle kıyaslanabilecek şekilde % 0,85 fizyolojik mahlül halinde ve her santimetre mikâbında 20 Oksford ünitesi ihtiva eden bir seri tüp hazırlanır. Burada kullanılan organizma A grubundan bir emolitik streptokoktur. Dilüsyon, her santimetre mikâbında 1000-10000 mikroorganizmalık bir kesafet elde edilecek şekilde hesaplanmıştır. Bura aynı zamanda endikatör işini görmek üzere % 1 hématies de eklenir. 18 saat etüvde bırakılır, sonra emoliz noktası tetkik edilir. Bütün bu manipülasyonlar steril olarak 5°c derecede yapılır. Bu usul müesir maddesi ölçülmek istenen bütün organik mayilere (kay LıCR, idrar reşhalar) tatbik edilir.

Wilson test olarak streptokok emolitik —<sup>B</sup> grup A yı kullanır ve seri halindeki dilüsyonlara 0,8sm<sup>3</sup> keçi hématies'si ekler. Bu usül, 3-3½ saatlik etüvde bırakma ve santrifügasyondan sonra emoliz noktasını kaydetmek suretiyle çabuk netice almayı sağlar. Wilson streptokokların daha önceden teşekkül etmiş bir emolizin'i ihtiva et-

mesi hususunda ısrar etmektedir: Bunların basit ağarda üretilmesi ve kullanımından hemen biraz önce et suyu ile yıkanması lâzımdır.

Foster ve Woodruff sığır yüreği enfüsisyonu ile stafilokok doreyi kullanır. Bir gecelik etüvden sonra (end point), vasatın yeknesak şekilde bulanık olacak yerde üstünde berrak bir mayı bulunan bir mikrop sedimanı teşekkül etmesi için gereken, üremenin yeter derecede geciktiği dilüsyona tekabül eder.

Seri halindeki dilüsyonlar metodunun bazı mahzurları vardır: 1) yanlışlık payı % 50 yi bulacak derecede az hassastır, 2) steril teknik ve eşantiyonlara ihtiyaç gösterir, 3) son noktanın okunması güçtür çünkü bu nokta mikrop gelişmesini tam olarak durduran ve hiç durdurmeyen dilüsyonlar arasında herhangi bir yerde bulunabilir.

**Katı vasat,** gittikçe azalan kesafette penisilini ihtiva eden ağar kutuları üzerinde titraj: Preparasyonlar test işini gören bir mikroorganizma ile satıh üzerine ekilir, bir gecelik etüvden sonra mikrop kolonilerinin teşekkülünü durduran kutuya penisilin bakımından kesafeti önceden belli olan bir seri kutu ile kıyaslanmak suretiyle bulunur.

Çok uzun ve ezgili, aynı zamanda bir çok ağar kutuları kullanılmasını da gerektiren bu usul fazla olarak bazı kerre çok tedrici ve okunması güç olan inhibition (mikrop üremesini durdurma) noktasının okunmasını güçleştirir.

2) **Turbidimétrique usul.** — (Foster; Foster ve Wilker, Joslin; Lee, Foley, Epstein ve Wallace).

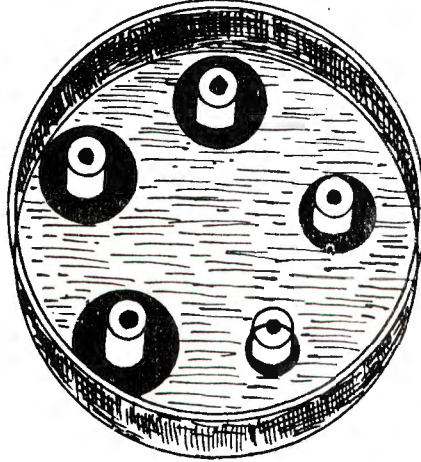
Bu, fotometrik cihazın vücudunu gerektiren optik bir metodur. Esası, stafilokok dore ekilmiş çeşitli fakat belli kesafette penisilini ihtiva eden tüplerden geçen ışık miktarları arasındaki nisbeti gösteren bir logaritma münhanisi kurmaktan ibarettir; şu da bilinelidir ki, turbidité'si kültür buyyonunun müessir madde bakımından zenginliği ile maküs olarak mütenasiptir. Herhangi tanınmayan eşantiyonlardan penisilin kesafeti, şeffaflık derecesi okunduktan sonra bu münhaniden bulunur.

Bu metodun oldukça büyük bir kesinlik ve açıklığı vardır. Fazla olarak, hele stafilokok dore yerine Bacillus Adherans kullanıldığı vakit çabuk neticeler verir: okuma 3-5 saatlik etüvden sonra mümkün olur.

Pope (Heatley tarafından bildirilen) Papaine ile hazmettirilmek suretiyle elde edilen ve % 0,2 glikozu ihtiva eden bir vasata ekilen

stafilokok doreyi kullanmaktadır. Bu vasat, hemen hemen şakuli durumda uzun bir merkez bölgesini ihtiva eden sigmaidal bir münhaninin kurulmasını mümkün kılar. Bu da penisilin konsantrasyonlarının çok vazih olarak okunmasını sağlar.

3) «Oxford Cup» (yahut Oxford üstüvaneleri) usulü. Bu usul ilk defa olarak 1941 de Abraham, Chain, Florey... İlh... tarafından tarif edilmiştir. Garrod ve Heatley, Foster ve Woodruf, Schmidt ve Mayer bunun günlük kullanım için en pratik metod olduğunu kabul ederler.



(Şekil 2)

a) Usulün esası. — Bu, Fleming tarafından bulunan ağız ağız üzerinde «delikler» yahut «oluklar» tekniğinden alınmadır. «Oxford Cup» metodu ağızla dolu bir petri kutusuna test işini görecektir olan mikroorganizma ekilir. Ağızın sathına porselenden yahut camdan, test olarak hazırlanacak olan penisilin önceden belli konsantrasyonuna doldurulmuş olan, bir çok kısa üstüvaneler (İngilizcede Cup) sokulur. Kutu etüve konur. Bu kutu sonra yeknesak olarak bakteri kolonileriyle örtülmüş olarak bulunur, yalnız her üstüvanenin etrafında penisilin ağızın içine işlediği ve mikrobun gelişmesinin durduğu bir saha bundan müstesnadır. İçinde kültür bulunmayan bölgenin kutru, ilgili üstüvaneyi dolduran mahlûlün penisilin bakımından kesafeti ile mütenasiptir. Belli miktarda penisilin ihtiva eden bir çok tüplerin inhibition bölgelerinin genişliğini kıyaslamak suretiyle sonuncu üstüvaneyi dolduran penisilin mahlûlünün kesafeti bulunur.

b) Ağarın terkibi. — Bu hususta herhangi bir kültür ağarı kullanılabilir. Heatley Şu formülü tavsiye eder: Et hulsas (Lemco) = % 1; Evans'ın bakteriyolojik peptonu = % 1; NaCl = % 0,5; ağar = % 2, (100 santimetre bikb eŐme suyu için). Bu zat. normal bir mahlln 0,02-0.1 miktarına muadil bir kesafet elde edecek Şekilde PH = 6,5-7,0 lik tampon fosfat tuzu da eklemektedir. Bu tampon tuzu keskin kenarlı inhibition bölgeleri verir, hem de inhibition bölgesinin etrafında, okumayı güçleŐtiren ve kısm bir inhibitiondan ileri gelen vuzuhsuz bir halenin teşekkülüne mâni olur. (Abraham, Chain ve otekiler). Heatley aynı zamanda. % 0,0025 kesafetinde fenol kırmızımsı da endikatör olarak eklemektedir. Schmidt ve Moyer Şu formülü teklif etmektedirler: Bactopepton 5, g; levr hulsas 1,5 g; sığır eti hulsas 1,5 g; oerlose (ticarî idrate glikoz) 1, g; NaCl 3,5 g; % 1 ve PH7 = 500<sup>sm<sup>3</sup></sup> lik tampon fosfat! 1000<sup>sm<sup>3</sup></sup> için inbik suyu. % 0,85 tuzu ihtiva eden bu vasat kültürün sathta omojen Şekilde gelişmesini sağlar.

c) Test organizmalar. — Mutad olarak kullanılmakta olan organizma Staphylococcus aureus'tür; fakat neticelerin yeknesaklığı için gelişi güzel herhangi bir suş kullanmamak gerekir. İngilterede, (kültür tipleri millî kolleksiyonunda) No. 6571 katalog sayısını alan (Oxford'un) Staphylocoque'u kullanılmasına karşılık Birleşik Amerikada bu hususta «Food and Drugs Administration» ın 209 sayılı ve yukarıda adı geçen kolleksiyonda da 6718 katalog numarasını alan staph - aureus kullanılmaktadır. (Garrod ve Heatley). Foster ve Woodruff bu iş için bir Bacillus subtilis kullanıyorlar. Bir M. Cubtilis eŐidi de C. G. Pope tarafından kullanılmaktadır. (Bunu Garrod ve Heatley bildirmiştir); bu zat bununla inhibition noktasını üçüncü saatin sonunda okuyabilmektedir.

d) **Ağar kutularına ekme.** — Bunun için di petri kutuları kullanır, iki ekme usulü kullanılabilir:

a) Eritilmiş olan ağarın kutulara akıtılmadan önce ekilmesi; ağar bundan sonra kutulara steril pipetlerle taksim edilir.

b) Kutularda önceden donmuş olan ağar'ın üzerine, buyyonda ki bir kültürün 1/10 yahut 1/1000 nisbetindeki dilüsyonundan dke rek sonra bu mayiin fazlasını atmak suretiyle ekme.

Ekimde kesafetin büyük ehemmiyeti yoktur, çünkü penisilinin inhibition kudreti, sulfamidlerin tersine olarak, mevcut mikroorganizmaların adedinin fazlalığından hissedilecek Şekilde müteessir olmaz.

Ağar kutuları, 1-2 saat kadar 37°C derecede bırakılarak iyice kurutulmalıdır.

Ağar tabakasının kalınlığı, neticelerin standardizasyonu için, 3 ve 5 milimetre arasında olmalıdır.

e) **Üstüvaneler.** — Bunlar iki uçları açık cam veya porselen tüplerdir. Bu tüpler, aynı ağar kutusuna konan buyyon üstüvanelerin aynı olması şartıyla değişik ebadda olabilir. En uygun boylar 8-10 milimetre yükseklik ve 7 milimetre dış kuturdur. Abraham, Chain... İlh... üstüvanelerin ağar üzerine tesbitini kolaylaştırmak için, ağızlarının yontulmuş olmasını tavsiye ederler. Bu mutlaka lâzım değildir; tüplerin yerine konması önden ısıtmak suretiyle temin edilir. Mutad olarak bir kutunun sathına, birbirinden eşit uzaklıkta olmak ve kutu çevresinde bir daire teşkil etmek üzere 6 dan 8 üstüvaneye kadar dikilir.

f) **Testleştirilecek mahlüllerin hazırlanması.** — Testleştirilecek mahlüller evvelden hazırlanmadan kullanılabilir yahut da 6,5-7.0 = PH olan ve normal bir mahlülün 0,02-0,1 ine muadil dilüsyon halindeki fosfat tampon tuzu ile yapılır.

Mahlüller steril olmayabilir çünkü mikrop bulaşması üstüvanelerin içinde kalır.

Biyolojik titraj testleştirilecek mayinin PH'ından müteessir olmaz, yalnız şu şartla ki, bu, 5 ve 8,5 arasında bulunmalıdır. Bunun gibi eter, kloroform yahut amil asetatın bulunuşu da tesirsizdir. (Abraham, Chain... İlh...).

Üstüvaneler üst ağzına kadar bir pastör pipeti ile doldurulur.

g) **Etüve koyma.** — Ekilmiş ve üstüvaneleri de yerleştirilmiş olan ağar kutuları, staph. aureus için 37 °c ve B. subtilis için 30°C dereceye konur. Bunlar bütün gece etüvde bırakılır (12-16 saat). Bu müddetin sonunda ve üstüvanelerdeki mayinin büyük bir kısmının kaybolduğu ve her birinin, içinde mikrop üremesinin durmuş bulunduğu, daire şeklinde bir bölge ile çevrildiği görülür.

h) **Inhibition bölgelerinin ölçülmesi.** — Bu iş, 12 - 16 saat sonra, kutular etüvden alınarak, yapılır. Üremesi çabuk olan B. subtilis ile okuma 3-5 inci saatlerde mümkündür. (Pope).

Eğer kutu etüve konmadan önce bir kaç saat buzlukta alıkonmuş ise, staph. aureus için inhibition bölgesi daha büyüktür. (Schmidt ve Moyer). Bu bölgenin çevresinin ölçülmesi ya doğrudan doğruya kutu üzerinde ve milimetrelere bölünmüş bir cetvelle doğ-

rudan doğruya, yahut da, kutuyu, üzerine iyice ışıklandırılan, taksimat çizilmiş siyah bir zemin üzerine, ziyaya karşı koyarak indirect şeklinde yapılır.

i) **Standart bir münhaninin kurulması.** — Kesafeti belli penisilin mahlûlleri ile inhibition bölgelerinin kuturları (milimetre olarak) arasındaki münasebeti izah eden bir münhani meydana getirmek mümkündür. (Garrod ve Heatley; Thomas, Leveine ve Vitaliano). Bundan sonra herhangi bir bilinmeyen penisilinın incubation sahasının kutrunu bu münhani üzerine koyup bundan da kesafeti ünite olarak bulmak kolaydır.

j) **Yanışlık sebepleri.** — Biraz yukarıda verilen teknik tafsilât dışında, Foster ve Woodruff, şahit olarak kullanılacak ve testleştirilecek mahlûllerin hazırlanması için bir saatten fazla vakit sarfedilmemesini ve üstüvanelerin doldurulması zamanı ile kutuların etüve konması arasında vakit kaybedilmemesini tavsiye ederler. Kolayca anlaşılır ki, birinci ile sonuncu üstüvanenin doldurulduğu arasında uzun bir zaman geçecek olursa penisilin ağar'ın içinde birinci üstüvane tarafında yayılmağa başlar ve böylece neticeleri yanılır.

Dozajın iki, üç, dört petri kutusu üzerinde yapılmasıyle neticelerin kesinlik ve vuzuhu artar. Ancak bu, hazırlık zamanını uzatır. F. ve W. kutuları buzlukta saklamayı ve hazırlık tamam olunca hepsini aynı zamanda etüve koymayı tavsiye ediyorlar. İyice hazırlanmış bir kutuyu etüve koymadan önce 23 saat buzlukta tutmak mümkündür. Bu, neticeyi hiç değiştirmez.

Schmidt ve Moyer mutlak surette birbirinin aynı olan tecrübe şartları altında çalışma keyfiyeti üzerinde ısrarla durmaktadırlar. Çünkü inhibition bölgesinin kutru aynı penisilin dozu için, ağar tabakasının kalınlığı, vasatın PH'ı, ekilen basilin kesafeti, buzluk ve etüvde bırakma müddetleriyle değişebilir.

k) **Metodun kesinliği.** — Oxford üstüvaneler metodu yeter derecede kesinlik verir. Bu usul, belli olmayan bir penisilin dilüsyonu için seri halindeki dilüsyonlar metodunda olduğu gibi bir bölgeyi değil, spesifik bir kıymeti ölçmeği mümkün kılmaktadır. (Foster ve Woodruff).

Schmidt ve Moyer bu metoda, stah. doré için % 15-20 kadar bir yanışlık payı verir. Foster ve Woodruff da B. subtilis ile % 15 derecesinde = bir kesinlik vermektedir. Heatley, titraj'ın iki, üç, dört kutu üzerinde yapılmasına göre, yanışlık emsali (coefficient)  $17,6 \pm$  ve  $20,3 \pm 24,9 \pm$  olarak hesap edilir.

1) «Oxford Cup» usulünün değişiklikleri. — Dowdy ve Vincent; Vincent ve Vincent üstüvanelerin yerine, testleştirilecek penisilin mahlûliyle ıslatılmış kalın kâğıttan yuvarlak disk'ler kullanır ve bunların ekilmiş olan ağar'ın sathına yerleştiriyorlar. Bu değiştirme lâboratuar işlemlerini kolaylaştırır: filhakika bir dakikada böyle 6 disk yerleştirilebilir.

Epstein, Foley, Perrine ve Lee bir çok petri kutusu yerine Pyrex maddesinden yapılmış küvetler kullanmayı tavsiye ederler.

Fleming de üstüvaneler yerine ağar'ın sathında içi boş bir tüple zımba gibi açılmış basit delikleri kullanmaktadır.

## II. — Oxford ünitesi

### (Biyolojik penisilin ünitesi)

Buraya dadar hulâsa edilen bilgiler şimdi bize Oxford ünitesi (U. O.) yahut bulan âlimin adına izafetle Florey ünitesi (U. F.) denen üniteleri tarif etmek imkânını vermektedir.

Biyolojik penisilin ünitesi,  $1\text{sm}^3$  su içinde eritildiği zaman, üstüvaneler metodu ile tecrübe, Oxford lâboratuarlarında saklanmakta olan standart penisilin nümunesinin verdiği tam olarak benzer şekilde bir inhibition bölgesi veren, penisilin miktarıdır. Bu bölgenin kutru umumiyetle  $24\text{mm}$  dir.

Bir penisilin preparasyonunda 100-1000 yahut 10000 ünite var olduğu zaman, onun, orijinal penisilin nümunesinden 100, 1000, 10000 defa daha geniş bir inhibition bölgesi meydana getirdiği anlaşılır.

Bir taraftan Oxford'un orijinal penisilin nümunesine öte taraftan da bu tecrübelerde kullanılan H işaretli hususi stafilokok dore suşuna tabi olduğu için bu etalonlamanın ne kadar indî olduğunu görmek güç bir şey değildir; bununla beraber pratikte kâfi gelmekte ve penisilin biyolojik ünitesini tâyin hususunda en basit çare olarak kalmaktadır. Florey ve Jennings « $50\text{sm}^3$  et suyu hulasasında eritildiği zaman test olarak kabul edilen bir stafilokok dore suşunun gelişmesini tam olarak durdular (inhiber eden) penisilin miktarı» olarak başka bir tarif ortaya koymağa çalıştılar. Pek çok aykırılıklara müsait olması itibariyle bu metod pratik değildir.

1944 Ekim ayında Londrada, Milletler cemiyetinin ijiyen şubesinin himayesi altında ve Sir Henry Dale'in başkanlığı altında milletler arası bir komisyon toplandı, bunun gayesi penisilin standart-

dizasyonu ve milletlerarası bir ünitenin tarifi idi. The Lancet'in neşrettiği kısa bir yazıda şu tarif okunmaktadır: «Milletlerarası ünite, milletlerarası standard nümunesinin 0,6 mikrogramını ihtiva eden penisilinin spesifik aktivitesi olacaktır». Standard ise şu saf penisilin olacaktır: miliğramında 1660 U. O. bulunan sodyum tuzu. (Sir A. Fleming'in şahsî tebliği).

### III. — Penisilinin hümör ve exsudat'larda titraji

Penisilinin hümör ve exsudat'larda titraji ayrıca güçlükler arzeder; bilhassa kan bahis mevzuu olduğu zaman. Bunları aşağıda gösteriyoruz:

1) **Cerahat, mafsal yahut plevra exsudat'ı, sefalo-raşidiyen mayi.** — Penisilinle tedavi görmekte olan vak'alardan gelen bu mayiler, ağır kutuları metodu ile, bulunuşlarının meydana çıkarılması kolay, bir çok miktarda aktif maddeyi ihtiva eder. Alınan neticeler yakındır, çünkü başka faktörler katılıp bu neticeleri karıştırır:

1) Cerahatın lüzûcî oluşu; 2) Penicillinase (daha öteye bakın) yahut başka antibakteriyen aktiviteli maddeler ifraz eden (Garrod ve Heatley) başka bakterilerin bulunuşu.

2) **İdrar.** — Penisilin, tedavideki hastaların idrariyle fazla miktarda itrah olunur; fakat sonradan aktivitesini o kadar çabucak kaybeder ki dozajına imkân kalmaz. İşte bunun için, idrarın hemen çıkmasını müteakip, mümkün olduğu kadar çabuk olarak dozajını yapmalıdır.

Eğer idrarın saklanması gerekiyorsa, içinde bulunan penisilini muhafaza etmek için üç usul tavsiye edilmiştir:

— Seitz bujilerinden süzmek (Rammelkamp),

— Kloroformla çalkayıp soğutmak (Garrod ve Heatley),

— PH = 2,5-3,0 derecesinde asidifikasyondan sonra amilasetatla penisilini çıkarma; santrifüjde amilasetatı ayırıp penisilinli bir tampon mahlûlü elde etmek (Garrod ve Heatley).

3) **Kan.** Asıl güçlük şuradadır. Kandaki penisilin kesafeti çok düşük olabilir, meselâ kültür buyyonundaki her dilüsyon, onun kesafetini mutad metodlarla bulunması kabil hadden aşağı düşürebilir,

Bu hususta üç metod tarif edilmiştir:

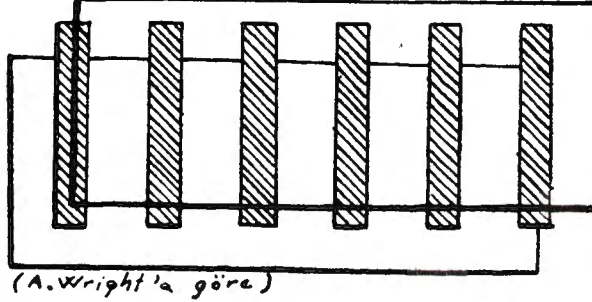
a) Rammelkamp'ın emolitik streptokok karşısında hématie'ler metodu — ki daha yukarıda görülmüştür.

b) A. Fleming'in «slide cell» metodu.

c) A. Fleming'in kapiler tüpler metodu.

b) A. Fleming'in «slide cell» metodu. — 1923 de Sir A. Wright tarafından tarif edilen bu metod, A. Fleming tarafından 1943 de kan-da penisilin dozajına tatbik edilmişti; bu sonuncu bilgin son bir ya-zısında bunun tekniğini değiştirmiştir.

Bu metodun iyi tarafı bir taraftan çok az miktardaki penisilin-lerin mevcudiyetini meydana koymasý, öte taraftan da, parmak veya



şekil 3. — Bir «Slide-cell» in şematik görünüşü

kulak sayvanına yapılan küçük bir pikürle alınan az miktardaki kan-la dahi yapılmasının mümkün olmasındadır. Böylece istendiği kadar da tekrarlanabilir.

— Bunun techizatı çok sadedir: Adi bir lâm alınır ve bu, sıcak parafine batırılış kâğıtlarla (0,2mm kalınlığında) dikey (şakuli) vaziyette altı şeritvari bölmeye ayrılır; sonra bu, alevde ısıtılmış ikinci bir lâmin, kâğıt bandların bulunduğu yüze tatbik edilmesi su-retiyle kapatılır.

Altı bölmeden her biri aşağı yukarı 50 mm<sup>3</sup> liktir. Bunların hep-si steril olacaktır.

— Test organizma: Fleming ilk stafilokok dore'yi seçmişti ki bu, münasip bir dilüsyonla ekildiği takdirde, bir iki lâm arasında ayrı koloniler halinde üreyordu. Sonraları, A. Fleming çok kuvvetli emo-lizin ifraz eden bir emolitik streptokok suşunun faydalarını anlat-mıştır.

— Endikatör: İnsan kanı endikatör işini görmektedir. Bunun için bir «O» grubunu seçmek uygun olur, böylece globüllerin, hasta-nın serumu ile aglütine edilmesi önlenmiş olur. Lökositlerin strep-tokokları eriten hususî bir kudreti bulunduğu için, test olarak kul-lanılan kândaki beyaz yuvarlacıkları önceden ya şöylece almalı ya-hut da inaktive etmelidir: 1) kanı pamuktan süzerek (1928 Fle-

ming); 2) 30 dakika 50° derecede ısıtarak; 3) kanı üç günden fazla saklayarak; 4) 1/1000-1/2000 kesafetine kadar «liquoid» ilâve ederek. En iyisi olan bu son muamele, kanın önceden defibrine olmasının önüne geçer.

Bu kana 5mm<sup>3</sup> miktarında olmak üzere et suyundaki 24 saatlik emolitik streptokok kültüründen ilâve edilir.

Testin tekniği: 25mm<sup>3</sup> ni ölçebilen mikropipetlerle parafinli lâmlara ihtiyaç vardır. Lâmin üzerine her biri 25mm<sup>3</sup> hacminde olmak üzere bir seri fizyolojik serum damlaları konur. Birinci fizyolojik serum damlasına hastanın serumundan 25mm<sup>3</sup> eklenir. Böylece elde edilen karmadan 25mm<sup>3</sup> miktarı pipete çekilir, bu da bir damla fizyolojik serumla karıştırılır ve böylece son dilüsyona kadar devam edilerek en son 25mm<sup>3</sup> miktarı atılır. Bu manevralar serisi nihayet hastanın, 1/1; 1/2; 1/4; 1/8cm<sup>3</sup> hacmine tekabül eden bir seri dilüsyonunu vermekle neticelenir. En son fizyolojik serum damlası şahit işini görür.

Her dilüsyona streptokokla enfekte edilmiş şahit kandan 25mm<sup>3</sup> miktarında ilâva edilir.

Dilüsyonlar 2 mikroskop lâmı arasındaki hücrelere konur. Bunları doldurmak için altındaki lâmı aşağı doğru 1 milimetre kadar kaydırmak ve böylece meydana gelen açıklığa mikropipetin ucunu koymak kâfi gelir; doldurduktan sonra lâm yine yukarı doğru kaydırılır, sonra hücreler, eşit miktarda parafin ve huile de paraffine mahlûtu ile mumlanır (ısıtılıp pipetle lâmin etrafına akıtmakla), bu sonuncu ameliyeyi çok dikkatli yapmak lâzımdır, çünkü ufak bir açıklık bırakılırsa preparasyon etüve konduğu zaman kurur.

— Neticelerin okunması: Hücreler ufki olarak 37° derecede etüve konup bir gece bırakılır, ertesi gün, ışık üstünden gelmek üzere yine ufki vaziyette olarak lâmlar tetkik edilir.

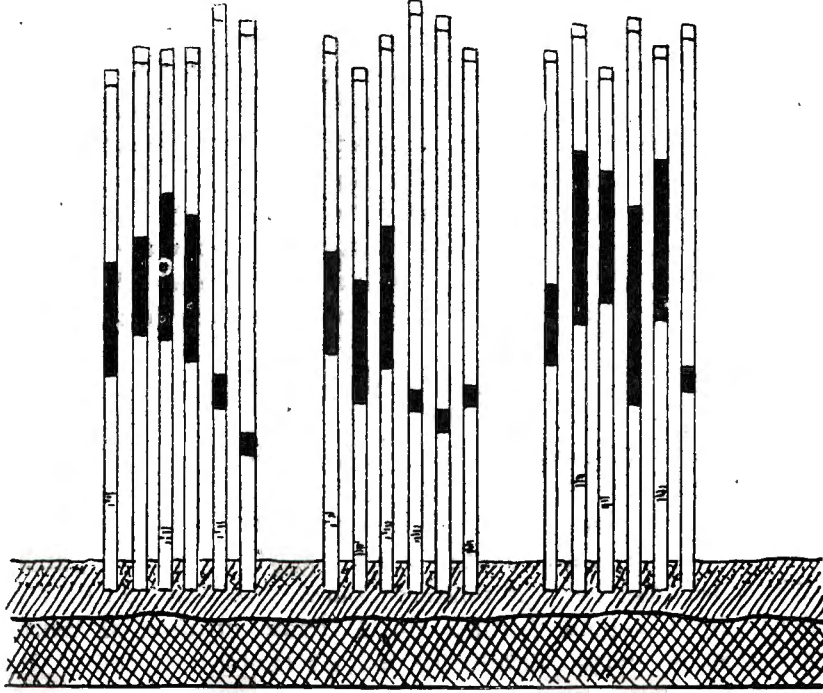
Hastanın kanındaki serum yeter miktarda ise hücredeki kanın manzarası değişmemiştir. Jermlerin serbestçe teşekkül ettiği hücrelerde kan tam olarak emolize olmuştur. Reaksiyonun son noktası çok vazih ve okunması da kolaydır.

c) **A. Fleming'in kapiler tüpler metodu.** — Yukarıdakinden daha az kesin fakat teknik bakımından daha kolay olan bu metod bir hastayı takip için çok iyi tatbik edilebilmektedir.

— 0,8mm lik tüpler elde edecek şekilde, alevde cam çekilir, sonra bunlar aşağı yukarı 7,5 santimetrelik parçalar halinde kesilir.

— Seri dilüsyonlar tıpkı «shide-cell» metodunda olduğu gibi hazırlanır. Burada mahlûta saf kan yerine, fizyolojik serumla 5 defa sulandırılmış kan ilâve edilmesinde fayda vardır.

— Kapiler tüpler, hâd zaviye şeklinde alt uçları (kan-serum) mahlûtuna değdirilerek osmose suretiyle doldurulur. Mayiin tüpün orta kısmına çıkması için hafifçe sallanır, sonra her iki ucu alevde kapatılır. Tüpler plasticine içine sokulur ve böylece ufki vaziyette bir gece etüvde bırakılır.



Şekil 4. — Fleming'in kapiler tüpleri.

Tüpler ertesi gün siyah bir zemine karşı tutularak tetkik edilir ve emoliz olup olmadığına bakılır. Burada iyi bir usul, tüpleri etüvden çıkardıktan sonra 1-2 saat kadar dikey vaziyette dinlendirmektir: Böylece erimemiş olan hématie'ler sedimente olacak ve daha net bir son nokta verecektir.

#### IV. — Penisilinün ispençiyari müstahzarlarda titrajı

1. **Ensüflasyon tuzları.** — Kuru haldeki penisilin gibi titre edilir.
2. **Merhem ve kremler.** — Bu müstahzarlar mayi olanlardan daha az asit vasıflıdır. Bunun için de antibakteriyen aktivitelerinin daha sık sık titre edilmesi gerekir. Kaba bir titraj Oxford-Cup metodu ile yapılabilir, bunun için üstüvane bir parça kremle ağzına kadar doldurulur.

Daha ince bir titraj yapılmak istenirse penisilinin, bir fosfat tampon mahlûliyle çalkanmak suretiyle kremden çıkarılması lâzım gelir ki, buradan bir eritici vasıtasıyla alınıp mayi halinde titre edilir. (Garrod ve Heatley).

### B) Penisilinin invitro yahut tecrübe hayvanı üzerinde tâyin edilen antibakteriyen tesiri

A. Fleming'in tecrübeleri göstermiştir ki, mikroorganizmler penisilinin tesirine karşı hassas yahut da mukavim olabilirler. Herhangi bir jermine penisiline karşı hassaslığını belirtmek için iki yol vardır.

a) İnvitro, içinde penisilin bulunan bir vasıta ekilen jermine durumunu tetkik ederek,

Penisilinin mikrop gelişmesini durdurduğu dilüsyon dercesi ne kadar yüksek olursa tetkik edilen bakterinin hassaslığı da o nispette fazla olur.

b) İnvitro, tecrübe hayvanı üzerinde penisilinin bir enfeksiyon jermine aşılardan hayvanı koruyup koruyamadığını tesbit ederek, penisilinin nötrale edebildiği öldürücü dozu ifade eden rakam, jermine hassaslığının ölçüsünü gösterir.

1) **Antibakteriyen aktivitenin invitro olarak ölçülmesi.** — Bu hususta kullanılan usuller, penisilinin biyolojik titraji için kullanılanların aynıdır, yalnız şu farkla ki, bu tecrübeye bilinmeyen eleman, penisilin kesafeti yerine aşılardan jermine hassaslığıdır. Şu halde şu metodlardan biri seçilebilir:

a) **Seri halinde dilüsyonlar metodu.** — Bu, penisilin miktarı belli ve derece derece alçalan kesafetler teşkil üzere mayi vasatla dolu tüplerden ibarettir. Bu tüpler, hassaslığı ölçülecek jermine inoculé edilir; içlerinde mikrop üremesine mâni olan en hafif kesafet penisiline karşı hassaslığın ölçüsünü gösterir.

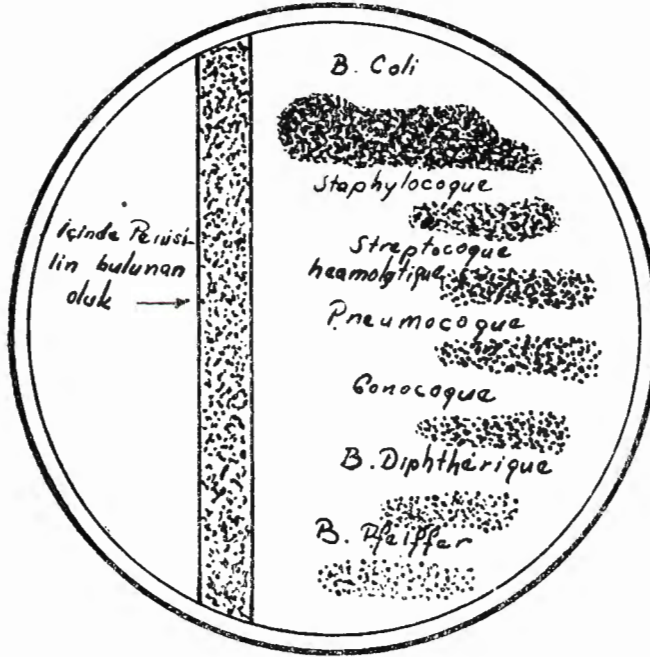
b) **Ağar kutuları metodu.** — Üstüvanelerde penisilin bakımından derecesi belli dilüsyonlar vardır ve bu vasatın sathına hassaslığı ölçülecek jermine ekilir.

A. Fleming, bu metodun daha sadeleştirilmiş bir değişik şeklini vermiştir: bir defa da bir çok bakterilerin birden hassaslığını incelemesi mümkün kılmak gibi bir üstünlüğü olan ağar üstünde gouttière'ler metodu.

Bir petri kutusu içinde dik vaziyette ağar ağar şeritleri kesilip çıkarılır ve bunların yerine, içinde belli kesafette penisilin bulunan eritilmiş ağar akıtılır. Ağar'ın üstüne bir veyahut bir kaç organizma, penisilini ihtiva eden ağar oluşuna diklemesine (amut vaziyette) gelecek sıralar halinde ekilir.

Penisilin, içinde bulunduğu oluktan etraftaki katı vasat kısımlarına doğru yayılacaktır.

Penisiline karşı dayanıklı olan bir jerm, olukla temasa gelinceye kadar devam edebilecektir, halbuki hassas olan organizma bu oluktan daha bir hayli uzakta üremesini durdurur; bu inhibition bölgesinin milimetre olarak uzunluğu, incelenen bakterinin hassaslığının derecesini gösterir.



(Şekil 5)

c) **Çeşitli mantarların antibakteriyen aktivite tesirleri.** — Bilinmeyen bir mantarın antibakteriyen maddeler ifraz edip etmediğini tetkik için, A. Fleming, onu, bir ağız kutusunun çevresinde (muhihi kısmında) yetiştirilmesini ve aynı zamanda bu kutuya (âdetâ araba tekerleğinin parmakları gibi) ortada fungus'a doğru uzanan bandlar halinde çeşitli jermelerin ekilmesini tavsiye eder. Bu yetiştirilen mantar, antibiotique bir madde ifraz ediyorsa mikrop kolonilerinin mycelium'dan muayyen bir uzaklıkta, üremeleri duracaktır. Yok eğer ifraz etmiyorsa onunla temasa gelinceye kadar üreme devam edecektir.

2) Penisiline karşı dayanıklı organizmalarla hassas organizmaların listesi. — Abraham, Chain, Florey ve çalışma arkadaşları 1941 de jermelerle, onlara karşı inhibition sağlayan penisilin dilüsyonları derecelerinin listesini vermişlerdir.

Bakteri çeşitleri	İncelenen suşların sayısı	İnhibition tesiri yapan dilüsyonlar		
		Tam	Kısmî	Hiç
Gonokok	6	2.000.000	2.000.000	2.000.000
Menengokok	1	1.000.000	2.000.000	4.000.000
Staph. Aureus	4	1.000.000	2.000.000	4.000.000
Strepto. Pyogenes	3	1.000.000	2.000.000	4.000.000
B. anthracis	1	1.000.000	2.000.000	4.000.000
Actinomyces bovis	1	1.000.000	2.000.000	4.000.000
Tetanos basili	1	1.000.000		
Clostridium Welchii	1	1.500.000		
" septique	1	300.000	1.500.000	7.500.000
" oedematiens	1	300.000		1.500.000
Strepto. Viridans	2	625.000		3.125.000
Pneumococcus	6	250.000	500.000	1.000.000
G. diphteriae (mitis)	1	125.000		625.000
" (gravis)	1	32.000	64.000	128.000
Salmonella Gartneri	1	20.000	40.000	80.000
" typhi	2	10.000	30.000	90.000
Pneumococcus	3	9.000		27.000
Strepto-anaerobie	1	4.000	8.000	16.000
Proteus vulgaris	3	4.000	32.000	60.000
Strepto. Viridans	1	4.000	8.000	16.000
Pasteurella pestis	2	1.000	100.000	500.000
Salm. typhimurium	1	1.000	8.000	16.000
Salm. paratyphi B	2	1.000	5.000	10.000
Bact. dysenteriae shiga	1	2.000	4.000	8.000
Brucella abortus	1	2.000	5.000	8.000
" melitensis	1	1.000	2.500	10.000
Strepto-anaerobie	1	4.000	< 4.000	4.000
V. Cholerae	5	1.000	1.000	1.000
Bact. coli	5	1.000	< 1.000	1.000
Bact. Friedlanderi	1	1.000	< 1.000	1.000
Ps. Pyocyanea	2	1.000	< 1.000	1.000
Myco. tuberculosis	1	1.000	< 1.000	1.000
L. icterohemorrhagiae	1	3.600	< 3.600	3.600

Bu birinci liste daha şimdiden şu iki noktayı belirtmektedir:

1) Mikrop neveleri penisiline karşı çok başka hassaslık göstermektedir. Gram alan bakteriler umumiyetle hassas, almayanlar ise hassas değildir.

2) Aynı nevi mikroplarda çeşitli suşlar başka başka hassaslık gösterebilirler. İşte bunun içindir ki, yukarıki tabloda çeşitli suştan anaerobik streptokoklarla pnömokoklar başka başka seviyelerde görülmektedir.

	Dayaniksız organizmalar		Dayanıklı organizmalar	
	Gram +	Gram —	Gram +	Gram —
Bakteriler	<p>Strepto. pyogenes</p> <p>Staph. aureus</p> <p>Pneumococcus</p> <p>Strepto. viridans</p> <p>B. anthracis</p> <p>Corynbacterium diph- teriae</p> <p>B. tétanique</p> <p>Clostridium Welchii</p> <p>” septique</p> <p>” odeamatiens</p> <p>” histolitica</p> <p>” sordelli</p> <p>” novyii</p> <p>B. sporogenes</p> <p>B. subtilis</p>	<p>Gonokok</p> <p>Menen- gokok</p>	<p>Mycobacterium tüberculosis</p> <p>Strepto. faecalis (enterocoque)</p> <p>Staph. albus (bazı suşları)</p>	<p>Salm. typhi</p> <p>” Gartneri</p> <p>Vibrio El Tor</p> <p>Salm. enteridis</p> <p>Pasteurella pestis.</p> <p>Vibrio cholerae</p> <p>Bact. coli</p> <p>Bact. dysenteriae</p> <p>Ps. pyocyanea</p> <p>Proteus vulgaris</p> <p>Br. abortus</p> <p>Br. melitensis</p> <p>Br. suis</p> <p>B. friedländeri</p> <p>Hemophilus enflu- (Pfeiffer) enza</p> <p>Hemophilus pertu- sis.</p> <p>” Ducreyi</p> <p>Aerobacter aéro- genes</p> <p>B. pleuropneumo- niae ret</p>
Levür mantarlar	<p>Lactobacillus</p> <p>Erysipelotrix rhusopatique (domuz rouget'si)</p> <p>Actinomyces bovis</p>		<p>Monilia albicans</p> <p>” kruzeri</p> <p>” candida</p>	
Spirochetalar	<p>Leptospira icterohemorrhagiae</p> <p>Treponema pallidum</p> <p>Borrelia novyi (hummayi ra- cia)</p> <p>Spirillum minus (fare ısırığı humması)</p> <p>Spirillum angine (de Vincent)</p>			
Çesitli mikro- organiz- malar	<p>Rickettsia typhus muris</p>		<p>Plasmodium (sitma)</p> <p>Tripanosoma levisi</p> <p>Toxoplasmose</p>	
Virüsler	<p>Ornithose</p> <p>Psittacose</p>		<p>Lymphogranulomatose inguinale</p> <p>İnfluenza A</p> <p>Vaccinia</p>	

Klinikte mühim olan bir nokta vardır: yalnız tedavisi ele alınacak olan enfeksiyonun bakteriyolojik teşhisi kâfi değildir; penisiline karşı hassaslığını inceleyebilmek için, bahis mevzuu olan suşun tecridi de gerekir.

H. W. Florey, Hobby, Meyer ve Chaffee; Dawson; Hobby ve başka müellifler tarafından neşredilmiş olan ve çeşitli jermilerin in vitro yahut hayvan üzerindeki hassaslıklarını mukayese eden listelerin karşılaştırılması suretiyle penisiline karşı hassas olan ve olmayan mikroorganizmaların bir tablosunu meydana getirmek mümkündür. (38 inci sahifeye bakınız).

Bu experimental tablo, stafilokok, streptokok, pnömokok, gonokok, menengokok, gazlı gangren, aktinomikoz ve frenginin penisiline tedavisinde elde edilen, ve ileride hulâsa olarak bahsedeceğimiz, neticelerle de teyit edilmiştir.

Yalnız bazı jermeleri ilgilendiren hususları bildirmek lâzım:

a) **Staph-aureus.** — Sulfamidli cisimlerin tesiri şüpheli ve zayıf olduğu halde penisilin pek çok hafif dilüsyonları bile staph-aureus'un gelişmesini inhibé etmektedir. Çok saf bir penisilin müstahzarı 1 : 50.000.000 nisbetindeki bir dilüsyonla mikrop gelişmesini hemen durdurur. (Florey ve Jennings).

İn vitro olarak kana karıştığı takdirde penisilin, mahlûtuñ baktericide kudretini olağanüstü bir şekilde artırır: 1<sup>sm</sup>³ miktarında total kan 5 stafilokoku öldürür, fakat içine 3 O. U. miktarında penisilin katılmış olan 1<sup>sm</sup>³ kan bir kaç milyon jermi lyser edecektir. (Rammelkamp ve Keefer). Bununla beraber bütün stafilokok suşları aynı hassaslıkta değildir. Mc Kee ve Menzel, bir çok jerm çeşitlerini tetkik ederken görmüşlerdir ki, bir MC suşu penisiline karşı, standard H suşundan 15 defa fazla dayanıklıdır. Jefferic stafilokoklu hastaların % 5 inde tecrit edilen jermiñ Pénicillino-résistanz olduğunu kabul ediyor.

b) **Streptokok.** — Bu mikrop penisilin tesirine karşı en hassas olanlar arasındadır. Hakikatte bu hassaslık bahis mevzuu olan cinse bağlıdır:

Emolitik streptokok (Garrod) çok hassastır ve tabii olarak dayanıklı suşlara rastlamak çok istisnaî bir şeydir. 1941 de bulabildikleri gibi az saf bir penisilinle Abraham, Chain ve arkadaşları milyonda bir konsantrasyonla mikrop gelişmesinin tam bir inhibition'unu elde etmişlerdir. Dawson, Hobby, Meyer, Chaffee, mayi vasatın her santimetre mikâbında 0,03 mikroğram penisilin 10<sup>-2</sup> di-

lüksyonlu ve santimetre mikâbında 200-400 jerm ihtiva eden bir emolitik streptokok kültüründe mikrop gelişmesini durdurduğunu iddia ederler. İnvitro olarak kan, kendi bactéricide kudreti sayesinde santimetre mikâpta 17 jerm öldürdüğü halde her santimetre mikâp kana 0,3 O. U. miktarında penisilin katıldığı zaman mahlûta her santimetre mikâpta 17 milyon streptokok öldürmek kudretini verir. (Keffer ve Rammelkamp). İnvitro olarak Dawson ve Hobby ile başkaları fareyi  $10^2$  dilüksyonlu bir virulent emolitik streptokok kültüründen  $1\text{sm}^8$  miktarında yapılan zerke (ki milyonlarca öldürücü doz demektir) karşı 0,75 miliğram (= her miliğram 150-200 O. U.) penisilinle (hattâ bu madde bulaştırıcı zerkten 8 saat sonra bile yapılsa) koruyabilmektedirler. Penisilin emolitik streptokok fibrinolytique tesirini yoketmektedir. (Netter ve Will).

Streptocoque viridans ve anaerobie, tecrübe edilen suşa göre çok değişik hassaslık göstermektedir (Abraham ve Chain) buna karşılık Mc Kee, Rake ve Menzel, Strep. viridans'ı her vakit dayanıklı bulmaktadırlar. Dawson, Hobby ve Lipman'a göre ise invitro, Strep. Vir. umumî olarak hassastır.

— Strep. faecalis (entérocoque) umumiyetle hassas değildir. (A. Fleming; Bronstein, Mc Kee ve Rake). Helmholtz ve C. Sung 24 suşu tetkik etmişler ve bu mikrobu nisbeten hassas fakat staph. aureus'dan 60 defa daha az hassas bulmuşlardır.

— Strep. lactis tam olarak gayri hassastır. (Bronstein).

c) **Pneumocoque.** — Nisbeti çok değişik olmakla beraber bu jermin hassaslığı çok fazladır. (Abraham ve Chain). Penisiline karşı hassaslık pnömokokun tipine bağlı değildir. Bazı suşlar da penicillino-résistant'dır.

Hobby, Meyer ve Chaffee penisilinın bactéricide tesirinin pneumocoque'da emolitik streptokoka nisbetle ve bu mikropta da staphylocoque'a nisbetle daha fazla olduğuna işaret etmektedirler.

d) **Gonocoque ve Méningocoque.** — Çok hassas bakteriler olan gonokok'un gelişmesini saf penisilin 1 : 50.000.000 gibi bir dilüksyonda inhiber eder. (Florey ve Jennings).

Dawson, Hobby, Meyer ve Chaffe, invivo olarak 1.800 Oxford. ünitesindeki miktarın, fareyi menengokok kültürünün  $10^{-5}$ — $10^{-6}$  dilüksyonluk  $1\text{sm}$  miktarındaki zerke karşı korunduğunu görmüşlerdir. 100 ünite penisilin de yine fareyi 100.000 öldürücü dozluk menengokok'a karşı korumaktadır. (Miller ve Foster).

Gonokok ile menengokok'un pratik olarak penicilino-résistant suşları görülmemiştir.

e) **Gazlı gangren jermeleri.** — Clostridium nev'i penisilinin inhibatrice tesirine karşı çok hassastır.

é) Hac, penisilini clostridium Welchii (perfringens) ile enfekte edilmiş 1000 fare ve 20 kobay üzerinde tecrübe etmiştir. Bu zat en uygun dozlarla hayvanlarda % 98 koruma temin etmiştir ki, bu netice sulfamitlerle elde edilene göre çok daha yüksektir. Dowby, Sewell ve Vincent köpekler üzerinde çalışarak clostridium novyi'yi penisilinin tesirine karşı Clot. Welchii, Clost. septicus ve sordelli'den daha az hassas bulmuşlardır.

f) **Gram negatif jermeler.** — Tifo ve paratifo A ve B basilleri penisiline karşı kısmen hassaslık göstermemektedir. İnhibition için gerekli dilüsyonların tetkiki, tedavi dozlarının şimdiki istihsal nisbet ve imkânlarıyla telifi kabil olmayacak derecede yüksek olması gerektiğini göstermiştir.

— Tung 15 Bruncella suşunu inceleyerek nisbeten hassas 8 çeşit bulmuştur (bunlar her santimetre mikâbda 0,1-0.5 O. U. nisbetinde bir kesafetle inhibe olmaktadır), buna karşılık 7 suş tam olarak dayanıklı olup bunlar her santimetre mikâbında 10 O. U. ihtiva eden bir vasatta bile gelişebilmektedir.

— Bact. coli'de böyle tam olarak gayri hassastır ve 1 sm<sup>3</sup> ında 60 O. U. sı ihtiva eden kesafetlerde pekâlâ gelişebilmektedir. (Helmholz ve Sung).Enfekte idrarlarda bulunan, başka gram negatif basilleri tetkik etmişler ve bu arada Aerobacter aerogenes'de penisiline karşı aynı dayanıklılığı ve Proteus ammoniae de ise nisbi bir hassaslık bulmuşlardır.

— Çeşitli dizanteri basilleri hassas değildir. Nitekim Hémophilus influenzae (Pfeiffer basili); pertussis (Bordet-Gengou basili), (hattâ A. Fleming, Bordet-Gengou vasatına, boğmaca mikrobu kolonilerinin gelişmesini kolaylaştırmak için penisilin katmaktadır); ducreyi «Pereyra ve Landy) de aynı şekilde hassas değildir. Hassas olmayanlar arasında kolera vibrion'un veba basili, Friedländer basili ve fare pnömonisi basili (Towel ve Rice) ilh... de vardır<sup>[1]</sup>.

— Penisilinle tedavi edilen harp yaralarını çok defa Coli basili

---

[1] Son zamanlarda Mortera, Feiner ve Levenkron in vitro olarak Hémophilus ducreyi'ye ait 5 suşun hassaslığının bir test stafilokok suşunkine muadil olduğu kanaatindedir.

gibi enfekte eden *B. pyocyaniqne* ile *Proteus*'un da dayanıklı olduklarını kaydetmek gerekir.

g) ***Mycobactérium Tuberculosis***. — Bu jerm bütün müelliflerce tam olarak dayanıklı bulunmuştur. (Abraham ve Chain; Herrell; Robbinsan).

h) ***Actinomyces Bovis***. — (Yahut *Hominis*)'in bazı suşları hassas bazıları değildir. (Abraham ve Chain; Herrell; Garrod).

i) ***Spirocheta*'lar grubu**. — Mahoney ve arkadaşları 1943 de iyi neticeler alarak tedavi ettikleri dört primer frengi vak'asıyla büyük alâka ve hayret uyandırmışlardır.

Bir çok müellifler, penisilinin antispirochétosique tesiri hakkında tecrübe tetkiklerine koyulmuşlar ve çok ilgi veren neticeler almışlardır.

*Treponema pallidum*: Mc Kee, Rake ve Menzel frengi spirochéta-sını  $sm^3$  de 240 O. U. lik bir konsantrasyon'a karşı refrakter bulmaktadırlar. Dunham, Hamre, Mc Kee ve Rake enfekte tavşan husyesinin fizyolojik serumda ezilmesi suretiyle bir *treponema* süspansiyon'nun mobilité'sini inceleyerek, ültramikroskop da spirocheta'ların çoğunun harekettten kaldıklarını görebilmek için her  $sm^3$  mayide 800-1000 O. U. lik bir kesafete varmak gerektiğini göstermişlerdir. Bu bilgiler klinikle de uygun düşmektedir, çünkü Amerikalı sifilograf'lar çok yüksek dozların kullanılmasında ısrar etmişlerdir.

*Borrelia novyi* (rekürant humma spirocheta'sı): Heilmann ve Harrell invitro olarak penisilinin spiril öldürücü tesirini görmemişler; fakat buna karşılık hayvan üzerinde çok aşikâr bir tesir kaydetmişlerdir. İki günde 1000. O. U. penisilin yapılan farelere  $0,3sm^3$  miktarında enfekte fare kanı zerkedilmiş ve bunlardan yalnız % 4 ü öldüğü halde şahit farelerin % 75 i ölmüştür. Lourie ve Collier enfekte farede tesir bakımından penisilinin arsenikten aşağı kalmadığını göstermişlerdir. Eagle ve Magnusson B. Novyi ile enfekte farede tedavi dozunun kiloğram başına 400.000 ünite olduğunu söylüyorlar ki insan için bu doz 25 milyon üniteye tekabül etmektedir!

*Leptospira icterohemorrhagiae* Heilman ve Herrell  $2-3sm^3$  miktarında ikterli kobay kanı zerkedilmiş fareleri 7 gün müddetle 800 O. U. penisilinle tedavi ederek hiç bir hayvanı kaybetmemişler, halbuki tedavi görmeyen farelerde % 91 ölüm kaydetmişlerdir. Tedavi gören 32 hayvanda 9 rechute görülmüş, bunlarda ikinci bir peni-

silin tedavisi ile iyi olmuşlardır. Alston ve Broom bu çalışmaları te'kit etmişlerdir.

**Spirillum minus** (fare ısırtığı humması ajanı): Lourie ve Vollier bu spirocheta'ları penisiline karşı çok hassas buluyorlar, çünkü 5-10 O. U. su enfekte farelerin kanında spirilleri hemen yok ediyor ve 100-500 O. U. de kesin şifayı temin ediyor.

j) **Rickettsia**. — Moroggue, Pinkerton ve Greef piliç embryon'ı allantoide'i üzerinde pasajla yaşatılmış fare tifosunun Rickettsia'sı ile fareleri enfekte edip sonra da penisilin zerketmek suretiyle bunlarda ölüm nisbetini azaltabilmektedirler. Rickettsia ile enfekte edilmiş piliç yumurtasının doğrudan doğruya sarısının torbasına penisilin enfekte etmekle de bu inhibition temin edilebilmektedir. (Greef ve Pinkerton).

k). **Virüs**. — Mc Kee, Rake ve Menzel'in lymphogranulomatose virüsünün penisilin tesirine karşı tam şekilde gayri hassas olduğunu göstermelerine karşılık Heilman ve Herrell bu maddeye karşı hassas bir filtran virüsün ilk misalini vermektedirler. Bunlar Ornithose hastalığının virüsü (ki insanda atipik bazı pnömoni şekillerinin âmil olması mümkündür) ile aşılınmış fare beyini zerkedilen fareler üzerinde tecrübeler yapmışlardır. 1000 ünite, hayvanların % 95 ini koruduğu halde bu tedaviyi görmeyen farelerde ölüm nisbeti % 88 olmuştur. Psittacose virüsü de aynı şekilde hassastır. (Heilman ve Herrell). Halbuki A tipindeki influenza ajanı ile Vaccinia'lar hassas değildir. (Andrewes, King ve Van Den Ende).

1) Şunu da ilâve ederek bu bahsi bitirebiliriz: Lourie ve Collier, Augustine, Weiman ve Mc Alister (Trypanosome) larla sıtma ve toxoplasmose âmillerinin penisiline karşı hassas olmadıklarını göstermişlerdir. Bu madde fareye yapılan sarcome gref'lerinin gelişmesini durdurmamaktadır. (Lewis). (Mikroorganizmaların expérimantal hassaslığını eütüdü için Penicilline'in ek kitabına da bakınız).

3) **Penisilinın antibakteriyen tesirinin mekanizması**. — a) Müelliflerin çoğu penisilinın tesirinin her şeyden önce bactériostatique ve ikinci derecede de bactéricide olduğunda mutabıktırlar. Penisilinın kendisine karşı hassas bir mikrop üzerindeki tesiri durursa bakteri gelişmesi derhal yeniden başlar. Abraham, Chain ve arkadaşları kuvvetli penisilin mahlûlleri içinde bile bakterilerin nefes alması (Warbourg-Barcoft cihazıyla ölçmek suretiyle) devam etmektedir. Buna karşılık protoplazma'nın bazı unsurlarına tesir yapan bir çok

antiseptikler bu nefes almayı çabucak durdurmaktadır. Bactériostaque tesir, daha çok cellulaire inkısam safhasında kendini gösteren, bir gelişme yavaşlamasından ibarettir. (Hobby, Meyer ve Chaffee). Aynı müelliflere göre penisilinin tamamen bactériostatique olan birinci safhadan sonra bazı jermeler üzerinde ve bilhassa staphylocoque'a karşı bir liyrique tesiri vardır. Miller ve Foster méningocoque ile lyse hâdiseleri görmüşlerdir. (Hiç bir vakit bactéricide olmayan sulfamidlerin aksine). A. Gardner penisilin tesiriyle bakterilerde morfolojik değişmeler müşahede etmiştir. Bunlar tam olmayan fissürasyonlar (çatlamlar), basiller için mikrop cisminde uzamalar (Cl. Welchii, S. typhi, B. Coli ve daha başkaları.) koküslerde yuvarlağın büyümesi staphylocoque, streptocoque). Bunlar gösteriyor ki, penisilinin gelişmede sebep olduğu bozgunluklar, bu madde tesiri ile geciken cellulaire dagılma ve ayrılma zamanında meydana gelmektedir.

Bu bilgilerden doğan pratik netice hastalarda penisilin tatbikini uzatılması keyfiyetidir; böylece sonradan kendisine düşen, intan jermelerini tahrip işini görmesi için organizmanın kendi müdafaa vasıtalarını düzenlemesine kadar dokularda bactériostatique tesir temin edilmiş olur.

Bu bakımdan penisilin sulfamidlere yaklaşmaktadır; fakat bunlardan birincinin ötekine karşı üç değerli üstünlüğü vardır:

1) Penisilin lökositleri ve organizmanın başka tabii müdafaa vasıtalarını bozmaz; 2) tesiri cerahat, serum veya dokuların autolysat'ları karşısında zail olmaz; 3) Penisilinin müessirliği inhibe edilmesi gereken mikrop adedine bağlı değildir. Nihayet bu maddenin toxicités'si yoktur.

**b) Penisilin lökositler üzerine tesiri.** — Na ipokloriti ve flavine mahlülleri lâkositlere pek çabuk toksik tesir yaptıkları ve çeşitli sulfamidlerin 1/500 mahlülleri orta derece toksik olduğu halde 1/500 nisbetindeki penisilin dilüsyonu hiç bir zarar vermez ve lökositler hareket ve canlılıklarını muhafaza ederler. (Abraham ve Chain). Şunu hatırlatalım ki, 1/50.000.000 penisilin dilüsyonu stafilokok ve streptokoklara tesir etmeğe kâfidir.

**c) Serum, kan, cerahat, nesic autolysat'ları ve pepton bölünüşünün tesirleri.** — Abraham, Chain, Florey ve arkadaşlarının tecrübeleri organik maddelerin bölünüşünün, sulfamidlerde olanın aksine, penisilinin antibakteriyen tesirini yoketmediğini göstermiştir. Y. Bigger insan serumunun penisilin üzerine tesirini tetkik ederek, pe-

nisilin serum mahlûtunu uzun müddet etüvde bırakmakla (72 saat) antibakteriyen hassaya karşı inhibiteur bir tesir müşahede etmiştir. Fakat burada bu tesiri yaratan etüvün sıcaklığı olması düşünülebilir.

d) **Penisilinin bactériostétique tesiri inhiber edilecek olan mikro-organizmaların sayısı ile ilgili degildir.** — Kültür vasatı sm<sup>3</sup> mayide milyonlarca jerm olduğu halde bile, 1:1.000.000 nisbetindeki dilüsyon stafilokok ve streptokoklara inhibition yapabilmektedir. (Abraham, Chain). Bu mühim bilgi, sulfamidlerin tesirsiz kaldığı, çok yüksek derecede enfekte yaralarda penisilinin lokal tesirini izah eder.

Sulfamidlerde bulunmayan bütün bu hassasların topluluğu penisilini, ideal antiseptiğin tarifine çok yaklaşan, bir madde gibi göstermektedir.

4) **Penisilino-rezistans.** — a) İlk önce tabii bir penisilino-rezistans vardır. Yukarıda, gram negatif olan jermelerin çoğunun penisiline karşı hassas olmadığını gördük. Umumî olarak hassas olan mikropların içinde de bazı suşlar dayanıklıdır. Böyle suşları, stafilokoklar, bazı streptokoklar (anaérobie, viridans) yahut pnömokoklarla gonokoklar, menengokoklar ve clostridialar arasında kolayca bulmak kabildir.

Bereket versin ki, sülfamido-rezistan olan bir jerm aynı zamanda mutlaka penisilino-rezistan (yahut bunun aksi) değildir. Hattâ klinik ve tedavide mühim bir keyfiyet olarak durum tam tersinedir.

b) Bundan başka bir de sonradan meydana gelme bir penisilino-rezistans vardır. Abraham, Chain ve arkadaşları, inhibition yapmağa kâfi olmayan nisbette bir penisilin dilüsyonu içine staph. aureus ekmek ve bu kültürü derece derece artan başka konsantrasyonlara yeniden ekmek suretiyle 16 hafta sonra rezistan bir suş yaratmak mümkün olduğunu göstermişlerdir. Bu suş başlangıçta 1/1 milyonluk bir dilüsyonla inhiber olduğu halde sonra 1/1000 kesafetinde mükemmel surette üreyebilmektedir. Stafilokok'un penisiline karşı intibakı inhibition unsurunu nötralize eden bir enzyime'in teşekkülüne bağlı değildir. Rammelkamp ve Maxon, Schnizer, Camagni ve Buck invitro olarak, aynı teknik ile, penisilino-rezistan suşlar elde edebilmişlerdir. Bunlardan ilk ikisi, eksik penisilin tedavisi görmüş 14 hastadan 4 vak'ada penisilino-rezistan stafilokoklar tecrid edebilmişlerdir. Mc Kee ve Honck da invitro olarak derece derece artan penisilin kesafetleri tekniği ile dayanıklı streptokok ve pnömokok I. II. III. suşları bulmuşlardır. Fakat başlangıçtakinden 6000

defa daha dayanıklı stafilokoklar meydana getirmek mümkün olduğu halde aynı sayıdaki pasajlardan sonra streptokoklarla pnömokok III ler ancak 30 defa daha rezistan olabilmekte, pnömokok I ve II ler sadece 6 defa daha dayanıklı bir hâle gelebilmektedir.

Sonradan meydana gelme penisilino-rezistans yalnız invitro olarak değil, nadir olmakla beraber, invitro olarak da görülebilir. (Rammelkamp ve Maxon). Böylece anlaşılıyor ki, klinikte tedavinin başından itibaren penisilini yeter miktarda kullanmak ehemmiyetli bir meseledir.

Dunham, Hambre, Mc Kee ve Rake tavşanda tecrübe için meydana getirilen frenginin tedavisinde az miktarda penisilin kullanmanın dayanıklı Treponema pallidum suşları yarattığını göstermişlerdir.

Bazı jermilerin penisiline karşı dayanıklılık kazanması keyfiyeti bir takım biyolojik ve morfolojik değişikliklerle birlikte meydana gelmektedir:

— Büyük yuvarlak cisimlerin ortaya çıkmasıyla beraber olarak mikrap pleiomorfisme'i; stafilokokta: kültürlerde esmer portakal renginde bir pigment ifrazı (Spink, Ferris ve Vivino).

— Patojen kudretin azalması. Penisilino-rezistan duruma getirilmiş stafilokok  $10^{-1}$  dilüsyonla artık fareyi öldürmez olur, halbuki başlangıçtaki suş  $10^{-7}$  dilüsyonla öldürmektedir (Mc Kee ve Honck); aynı jerm insan serumunun bakterisid tesirine karşı da 400 defa daha az dayanıklı hale gelmektedir (Spink, Ferris ve Vivino).

Bu virülans kaybetme keyfiyeti daimî gibi görünmekte ve mikrobun sonraki nesillerine de intikal etmektedir. Y. Bigger ise tersine, penisilino-rezistans'ın geçici olduğunu düşünmektedir: penisilin stafilokokun inkısamına ve artışının azalmasına sebep olur, o suretle ki, muayyen nisbette bir kısım (% 1) artık inkısam etmez ve inhibitiondan kurtulur. Penisilin tedavisinin muvakkat olarak durdurulması yeniden mikrop inkısamını sağlar ve rezistans da kaybolur.

Hulâsa olarak denebilir ki sonradan olma penisilino-rezistans karşılık olarak meydana gelen, patojen kudretin azalmasıyla telâfi edilir, sonradan kazanılmış sulfamido-rezistans'da görülmeyen bu hâdisenin büyük bir épidémiologique ehemmiyeti vardır: penisilino-rezistan duruma gelmiş ve yüksek bir patojen kudret kazanmış mikroplarla épidémie'ler meydana gelmesi tehlikesini ortadan kaldırmaktadır.

5) **Pénicillinase.** — Bazı jermilerin kışbî yahut tabii penisilino-

rezistans'ları penisilini tahrip edecek kabiliyette bir maddenin meydana gelmesiyle ilgili değildir.

Yalnız Hobby ve Dawson emolitik streptokoktan, penisilinin tesirini, invitro olarak, yokeden bir madde çıkarabildiklerini beyan etmektedirler.

Bununla beraber Abraham ve Chain, bir de Harper gösterdiler ki:

— Gram müsbet olan mikrokokusler,

— Gram müsbet olan coliforme bazı basiller bilhassa paracolon bakterileri, penisilini, penicillinase adını verdikleri, bir enzyme ifraz etmek suretiyle tahrip etmektedir.

Harper bu maddeyi, paracolon basilini ağar kutularına ekerek ve mikrop kültürünü aseton ve su ile alarak istihsal etmektedir. Böylece meydana gelen précipité aseton ve eterle yıkanır, bu eterli süspansiyon, à vacuo olarak, kurutulur.

Abraham ve Chain ise bunu, bir coli basili süspansiyonunu Booth ve Green'in tarif ettikleri mikrop ezici bir presle ezerek suretiyle elde ediyorlar.  $0,2\text{sm}^3$  coli basili hulâsası  $0,8\text{sm}^3$  suda 1 miligram penisilin ihtiva eden bir mahlül ile karıştırılırsa, bu karma  $37^\circ$  derecelik etüvde 3 saat kaldıktan sonra Stroph. aureus'e karşı antibakteriyen tesirini tamamiyle kaybeder. Enzyme Pénicillinase evsafındadır:

1) 90 derecede ısıtmakla beş dakikada harap olur; 2) papaine'e yatırılmakla da harap olur! cellophane zarları arasında dialyser edilemez. 8-9 PH da tesiri en yüksek haddini bulur.

Coli basili ile paracolon basilinin pénicillinase ifraz etmeleri dolayısıyla penisilinin rektal yol ile kullanılmasını imkânsız kılar.

Bondi ve Dietz pénicillinase yapan jermelerin bir listesini vermişlerdir. Bu jermelerin çoğu gram menfi bakterilerdir. Şu nokta mühimdir ki, B. dysenteriae müstesna olmak üzere bunların ekserisini patojen olmayan neviler teşkil etmektedir. Penisiline karşı olan dayanıklığın pénicillinase ifrazındaki kolaylıkla bir ilgisi yoktur.

Pénicillinase'ın lâboratuarda aşağıdaki hususlarda faydaları vardır:

— Penisilin tedavi görmekte olan hastalarda Hémoculture yapabilmek maksadiyle, kanda bulunan penisilinin inhibiteur tesirini nötralize etmek için,

— Ağar kutularına katıldığı takdirde (50 derecede eritilmiş  $70\text{cc}$  ağar için  $1\text{sm}^3$  su içinde  $10\text{m}^{\text{g}}$  kurutulmuş paracolon basili kültürü)

lokal olarak penisilinle tedavi edilen yaraların bakteriyolojik tetkikini mümkün kılar.

— Tedavide kullanılacak penisilin preparasyonlarının stérilité testlerini yapmak için Lawrence lâboratuvarında penisilin tesirinin inhibition'unu bir clarase<sup>[\*]</sup> mahlûliyle (% 4) elde etmektedir; Stanby ise bu maddenin tesirini sabit bulmaktadır.

6) **Penisilin ve sulfamid.** — Tekrar edelim ki, penisilin cerahat, kan ve hücrelerin antolysat'lariyle inhiber olmaz, lökositleri tahrip etmez, birçok mikroplar karşısında tesirini gösterir, halbuki sulfamidlerde bu hassaların hiç biri yoktur.

a) Penisilinle sulfamidlerin antibakteriyen tesirlerinin mukayeseli etüvü bir çok tecrübeciler tarafından yapılmıştır. Hémoiytique streptokok için Dawson ve Hobby ile arkadaşları penisilini sulfamidlerden bin defa daha ziyade müessir buluyorlar. Mc Kee, Rake ve Menzel sulfathiazol ile penisilin tesirlerini stafilokok ve pnömokok üzerinde ölçmüşlerdir: 1) Kültür vasatının her santimetre mikâbındaki 100.000 mikropluk bir artış penisilin kesafetinin 2 den 4 defaya kadar artırılmasıyla inhiber edilebilmiştir, halbuki aynı şartlar altında sulfathiazol inhibition tesirlerini kaybetmektedir; 2) 40 saatlik etüvden sonra penisilin kültürün kesin olarak sterilizasyon'unu sağlayabilmektedir; sulfathiazol ise mikrop gelişmesini sadece geciktirmekte ve etüvden çıkarılan kültürde mikroplar tekrar üremeye başlamaktadır. Şu halde penisilin tesiri sulfamidlerinden pek çok daha yüksektir. (Abraham, Chain, Florey).

b) Synergique tesir: (Penisilin ve sulfamid birlikte). — Y. Ungar stafilokok ve streptokok üzerinde çalışmak suretiyle, invitro olarak göstermiştir ki, penisiline küçük zerrelere halinde sulfapyridine ilâvesiyle (kendi kendine bakteri imha etmeğe yetecek kadar küçük dozlar) birincinin bactériostatique tesiri artmaktadır. Bu cihet in vivo olarak fare üzerinde sabit olmuştur. Hobby ve Dawson ise böyle bir birlik tesirin bulunuşunu kabul etmemektedirler.

Y. W. Bigger aynı hâdiseyi, sulfapyridine'e tercih ettiği, sulfathiazol'ü katmakla stafilokoka karşı in vitro olarak bulmuştur. Bu zat staphylococc'lerde penisilinle sulfathiazol'ün bu müşterek tesirlerinin kullanılmasını tavsiye etmektedir.

Bu tecrübe gösteriyor ki, penisilinle sulfamidlerin birbirlerine zıt tesirleri olmak şöyle dursun, bilâkis tamamlayıcı tesirleri var-

---

[\*] Clarase Birleşik Amerikada Takamine lâboratuvarları tarafından izhar olunan bir hazım enzime'idir.

dir. Bu karışık tedavi usulü harp yaralılarının lokal tedavilerinde geniş bir tatbik sahası bulmuştur. (Penisilinin tesir mekanizması ile rezistans incelemeleri bakımından «penisiline ek» kitabına müracaat).

### C) Toksikite

1) **Öldürücü doz.** — Hayvan üzerinde, tedavi dozu ile toksik doz arasında çok büyük bir fark olduğunu tecrübe göstermiştir: Şu halde penisilinin, çok az toksisite'si bulunmak gibi bir meziyeti vardır.

Hatırlamalıdır ki, 1,5 miligramlık ciltatlı penisilin (Na tuzu) zerki 20 garmlık bir fareyi bir milyonluk strepto. hémolytique öldürücü dozunun inoculation'una karşı koruyabilir. Penisilinin bu hayvan üzerindeki toksisitesi o kadar azdır ki; Chain, Florey ve Gardner bunun veridine, hiç bir zarar görmeden, 10 miligram zerkedebilmişlerdir. Van Dyke de fareye, her kilogram başına 2 Gr. 32 demek olan 3.800.000 O. U. gibi muazzam bir dozu, kristalize sodyum tuzu kullanmak suretiyle, hiç zararsızca zerketmiştir. Hobby, Meyer ve Chaffee de 32 miligramla (ki kilo başına 1, gr. 8 gibi büyük bir dozdur) farelerin ancak yarısını kaybetmişlerdir. Hamre ve arkadaşları, hayvanın ölmesi için miktarın kilo başına bir gramı bulması lâzım geldiğini söylüyorlar; ve tavşan, fare ve kobaydan her birinin hassaslığını aşağı yukarı diğerlerinkine uygun buluyorlar. Robinson beş gün sırtı sıraya kilo başına 192.000 O. U. zerkettiği halde fare ölmemiştir. Demek oluyor ki, öldürücü doz toksik dozdan çok uzak bulunmaktadır.

2) **Anatomik âfetler.** — Mevzuu: saflaştırılmış penisilin (Na tuzu) müstahzarları hayvanın zerke edilen yerinde reaksiyon vermez. Bazı ticarî müstahzarlarla, Hamre ve arkadaşları, maddenin saf olmasından ileri gelen, ödem ve lökositler enfiltrasyon gib i şiddetli reaksiyonlar tesbit etmişlerdir.

— Umumi: Toksik dozlardan ölen hayvanlarda görülen lésion oldukça şiddetli bir akciğer konjestiyon'undan ibarettir (Hobby, Meyer, Chaffee). Chain, Florey ve Gardner 1940 da verit içine 10 miligram zerk suretiyle feda ettikleri hayvanlarda «Böbrek tubuli» lerinde oldukça aşikâr bozukluklar görülmüştür ki. bunları artık saf müstahzarlarla tekrar bulamamaktadırlar.

3) **Her müstahzar tuza mahsus toksisite.** — Welch, Grove, Davis ve Hunter farelere vena içine her birinde aynı miktarda zerketmek

ve böylece L. D. 50 (yâni farelerin % 50 sini öldüren vasati doz) u tayin etmek suretiyle penisilin'in çeşitli Alkalim ve Alkalino-terreum tuzlarının mukayeseli tetkikini yapmaktadırlar.

L. D. 50 nin ihtiva ettiği penisilin ünitesi olarak hesap edilmek suretiyle gittikçe artan toksisite dereceleri:  $Na < Mg < NH^4 < Sr < Ca < K$  dir. Fakat aynı ağırlıkta Mg de Sr e karşılık 4 defa daha fazla O. U. bulunduğuna göre, Cation miligramı olarak hesap edilir. Dereceleri:  $Na < NH^4 < Sr < Ca < Mg < K$  olur. Aynı toksisite dereceleri çeşitli Cation'ların acétate'lariyle yapılan tecrübe ile de bulunmaktadır. Demek oluyor ki toksisite her şeyden önce, penisilin tuzları preparasyonlarında kullanılan cation'larla ilgilidir.

Welch, Price, Nielsen ve Hunter fareye vena yoluyla kilo başına 100.000 ünite Ca,  $NH^4$ , Na ve Mg tuzu zerkediyorlar. Na ve  $NH^4$  tuzları bu «emniyet test» ini kolayca geçiyor. Ca tuzu ise daha toksiktir (fare başına öldürücü doz, Ca için 3.500 O. U olup buna karşılık Na nınki 21.000 dir). Fakat böyle olmakla beraber yine kullanılabilir durumdadır; Na tuzu ise her zaman hayvanı bir kaç saniyede öldürmektedir.

Pratikte rekabet tedavide kullanılabilen iki tuza inhisar etmektedir: Ca ve Na. Ca nın Na ya karşı her ne kadar daha az hygrosco-pique (rutubet çekici) ve bu sebeple muhafazası daha kolay olmak gibi bir meziyeti varsa da daha fazla toksik görünmektedir. Florey ve Jennigs farelerde vena'ya 10 miligram zerkten sonra (ölüm olmaksızın) büyük bir umumî reaksiyon buluyorlar. Deri altına 20 miligram zerkle, nekroz'a kadar giden, lokal reaksiyon görülüyor. Bu şiddetli mevzii reaksiyon Ca nın pansıman halinde lokal olarak kullanılmasını tahdit etmektedir. Bununla beraber, son zamanlarda Florey bu Ca üzerindeki düşüncesini düzeltmiş ve Herrell, Nichols ve Heilman bunu ciltaltı yoluyla Na yı kullandıkları kadar kullanmaktadırlar.

**4 Hayvanda Physio-pathologie.** — Van Dyke miligramda 1.650 O. U. ihtiva eden bir kristalize sodyum tuzu ile tecrübeler yaparak aşağıdaki müşahedelere varmıştır:

— Penisilin emolitik bir ajan değildir. Tuzlu mahlûl halinde olduğu zaman tavşanın eritrositleri tarafından adsorbe olmaz.

— Bira mayasının, ördek Hématie'lerinin yahut tavşanın tissulairre kültür halindeki karaciğer hücrelerinin iksijen sarfiyatını bozmaz.

— Tecrit edilmiş kurbağa kalbinin daldırıldığı, kullanılan çok yük-

sek kesafette müessir maddeyi ihtiva eden bir mahlûl sadece kalb vuruşlarının dolgunluğunu biraz azaltır, fakat intizamına zarar vermez.

— 1/5.500 nisbetindeki bir penisilin kesafeti, mahlûle daldırılan bir tavşan barsak veya rahmi parçasının hareketlerini değiştirmez ve bunlardan birincisinin acétylcholine'e ve ikincisinin de ipofiz arka lob'u hulâsasına verdiği karşılığı bozmaz.

### BÖLÜM III.

#### PENİCİLLIUM NOTATUM'DAN ÇIKARILAN PENİSİLİNE YAKIN MADDELER

Bazı tecrübeciler P. Notatum kültürülerinden, penisilinden başka, tabii antibakteriyen maddeler elde etmeğe muvaffak oldular.

Bu maddelerin topladığı alâka inhibition hassalarının penisilinin müessir olmadığı mikroorganizmalar üzerine olmasından ileri gelmektedir.

Yalnız ne yazık ki bunlar penisilin kadar toksisitesiz görülmemekte ve henüz tedavi tatbikatına lâayık görülmemiş bulunmaktadır. Bunların incelenmesi antibiyotik maddelerin tesirleri hakkında bilgiler verebilir ve dolayısıyla bizi penisilinin tesirleri bakımından aydınlatabilir.

#### A) Penisilin B.

Roberts, Van Bruggen ve arkadaşları tarafından tarif edilen B. Penisilini P. Notatum'un ifraz ettiği antibiyotik maddelerden bir yenisidir. Lipidique eriticilerde erimez, fakat kültür vasatından Benzoïque asitle adsorption suretiyle kolayca elde edilebilmektedir. Saflaştırıldığı zaman protein reaksiyonu vermektedir. B. penisilini in vitro olarak + gram bakterilere olduğu kadar — gramlara karşı da varlık göstermektedir. Fareye karşı toksiktir.

1) **İstihsal.** — B. Penisilini Fleming'in P. Notatum'un orijinal suşunun sentetik (Czapek-Dox) vasatına ekilmesiyle elde edilir. Eğer vasatın PH 1 4 civarında ise, maddenin meydana gelmesi onikinci gün âzamî haddini bulur.

2) **Saflaştırma.** — Kültür vasatı 3,5 PH üzerinden ayar edilmek suretiyle ameliyeler alçak sıcaklıkta yapılır; kültürün her litresi için benzoïque asitle işba edilmiş alkolden 20<sup>sm</sup> eklenir. Bir précipité meydana gelir, bu da filtre edilip iki defa asetonla yıkanır, santrifüje edilir ve kurutulur.

Bu asetonla elde etme ameliyesine devam edilmek suretiyle daha ileri derecede bir saflaştırma sağlanır.

3) **Şimik hassalar.** — Madde, protein reaksiyonu veren sarı bir tozdan ibarettir. B. penisilini kuru halde 5-6 ay sabit kalır. Sulu mahlül halinde de 3,0-6,8 PH la 25 santigratta bir ay stabledir. Bu haddi aşan PH lar onu çabucak inaktive eder, glacial asetik asitle formik asitle ve alkolle teması da aynı tesiri yapar. Buna karşılık oksijenli suya, Na<sup>2</sup> SO<sup>3</sup> e (pH = 7,3 yahut HCH (pH = 3,9) e dayanır. Sulu mahlüllerden % 50 aseton mahlülüyle ve % 66 metilik alkolle presipite edilmesi kabildir.

4) **Bactéricide tesir.** — Roberts ve Chain tarafından verilen ve çeşitli bakterilerin gelişmesini inhibé eden dilüsyonların tablosu şudur:

Mikroorganizma	Gram + yahut —	(n milyon kültür kısmına bir kısım saf materyel) Antibakteriyen madde kesafeti							
		0,8	1,6	3,2	6,4	12,8	25,6	51,2	0
Escherichia coli suş 1...	—	—	—	—	+	+	+	+	+
Escherichia coli suş 3...	—	—	+	+	+	+	+	+	+
Aerobacter aero- genes suş 2	—	—	—	—	+	+	+	+	+
Aerobacter aero- genes suş 5	—	—	—	+	+	+	+	+	+
Proteus Vulgaris	—	—	—	—	—	—	+	—	+
Salmonella enteri- dis	—	—	—	—	—	+	+	+	+
Salmonella para- typhi	—	—	—	—	—	—	+	+	+
Ebertella typhi	—	—	—	—	—	—	+	+	+
Brucella abortus	—	—	—	—	—	+	+	+	+
” melitensis	—	—	—	—	—	—	+	+	+
” Suis	—	—	—	—	—	—	+	+	+
Bac. subtilis	+	—	—	—	—	—	+	+	+
Staph. aureus	+	—	—	—	—	—	—	—	+
Diplococcus pneu- moniae	+	—	+	+	+	+	+	+	+

Demek oluyor ki penisilin B gram müsbet bazı bakterilerle (pnömokok III müstesna) gram menfi bakterilerin çoğunu ve bilhassa tifo, paratifo basillerini, Brucella grubunu; salmonella enteri-

dis'i inhibe etmektedir. Bu sonuncu jerm yalnız % 1 glikoz muvacehesinde inhibe olmaktadır: Bu hâdise, antibakteriyen tesirin, şekerin oksidasyonu ile H<sup>2</sup> O<sup>2</sup> nin serbest kalması sayesinde olduğunu düşündürür.

5) **Toksisite.** — Penisilin B toksiktir. 25-30 gramlık bir fareye deri altına 0,25 miligramlık (= 30.000 - 50.000 U.) zerk 3 - 24 saat içinde ölümü intaç eder. Bu bakımdan toksisite, uzviyette birikmesinin bir tesiri yoktur; çünkü günlerce sırtı sıraya enjekte edilen küçük miktarlara hayvan pekâlâ dayanabilmektedir.

Maddenin toksisitesini yoketmek için yapılan tecrübeler muvaffak olamamıştır.

## B) Pénatine

W. Kocholaty tarafından tarif edilen Pénatine, P. notatum'den birinci asidite safhasında, kaolin üzerinde adsorption suretiyle elde edilen, igroskopik sarı bir tozdur. Protéinique terkipli, ve moleküler ağırlığı yüksek olan penatin'de penisilinden daha fazla antibakteriyen kudret vardır. Bu tesir çok gram menfi bakteriler üzerinde görülür. İnhibition tesirini ancak dextrose muvacehesinde gösterir. Mutedil miktarda da olsa hayvan için toksiktir.

1) **İstihsal.** — Penatin sentetik bir Czapek-Dox vasatına P. notatum sporları ekilmesiyle meydana gelir: sentetik vasat çok saf olmalıdır; herhangi bir esmer şeker yahut lövür katılması maddenin teşekkülüne mâni olur. Âzamî teşekkül, yedinci güne doğru pH = 3,5-4,0 la ve pellikül'ün buruşmağa başladığı ve alt kısımdaki mayiın rengi tam sarı olduğu ve sporulation'un henüz başlamadığı sırada, görülür.

2) **Saflaştırma.** — Yedince gün kültür vasatı filtre edilir ve buzluk hararet derecesinde soğutulur, sonra her litre için 8 gr. kaolin ile karıştırılır ve yavaşça çalkanır. Bir gecelik dinlendirmeden sonra üstte yüzen mayi atılır ve kaolin soğuk inbik suyu ile yıkanır. Tekrar bir gece dinlendirilir ve sonra N/5 nisbetindeki phosphat-tampon'la iki elution yapılır. En sonra kaolin, santrifügasyonla bertaraf edilir. Geri kalan sarımtrak renkli ve penatini ihtiva eden tampon tuzundan bu madde, % 60-70 lik dioxane ile buzlukta 1-2 saat bırakılarak presipite ettirilir. Elde edilen bu tortu su ile yıkanıp santrifüje edilmek suretiyle sarı renkli bir sulu mahlûl tecrit edilir, bu da (à vacuo) boşlukta kurutulabilir.

3) **Şimik hassalar.**— Penatin az derecede hygroscopique sarı bir tozdur; suda, sarı bir mayı teşkil etmek suretiyle, erir, (bu sarı rengi yapan pigment'in antibakteriyen tesiri kaybettirmeden ayrılması mümkün olamamıştır). Organik eriticilerin bir çoğunda erimez. Asitlere dayanır (pH = 2 ile buzlukta 24 saat); aseton ve metilik alkollere ve alkalin mahlüllerle inaktive olur.

Penatin proteinik maddelerin reaksiyonunu verir. (Buiet, Milon), moleküler ağırlığı yüksektir. Sellofan tüplerde dialysé olmaz.

Bu vasıflar gösteriyor ki, bu madde penisilinden bambaşka bir maddedir, bu yeni bir test olarak N ihtiva eden bir asittir moleküler ağırlığı azdır ve organik eriticilerde erir.

4) **Bactéricide tesir.** — Penatin gram müsbet bakterilerin gelişmesini durdurur. Çok kuvvetli dilüsyonlar halindeki bir çok gram menfi bakterilerin gelişmesini inhiber eder.

— 1 : 42 milyon dilüsyonluk tifo basilini

— 1 : 25 milyon dilüsyonluk B. anthracis

B. melitensis

B. abortus

Salmonella paratyphi

— 1 : 25 milyon dilüsyonluk B. coli.

Penatin'in bu inhibition tesiri ancak dextrose muvacehesinde olur: demek ki, bir enzyme gibi tesir ediyor.

5) **Toksisite.** — Tavşanda vena yoliyle verilen 16,5 milyonluk doz hiç bir toksik tesir yapmaz. Kobayda orta derecede bir toksisite görülür: beş gün müddetle zerkedilen 10-20 miligramlık doz hiç bir zarar vermediği halde 50 miligramlık, hayvanda hararet yükselir ve zerk yerinde ödem yapar. 25-500 miligramlık dozlarda umumî tezahürlerle birlikte ciddi lokal reaksiyon yapar, fakat hayvan ölmez.

### C) Notatine

Coulthard; Birkinshaw ve Raistrick, mayii konsantre etmek ve sonra aseton veya tannik asitle presipitasyon yaptırarak suretiyle P. Notatum kültüründen başka bir antibiyotik madde daha tecrit ediyorlar. Bu, chamois renkli, suda eriyen organik eriticilerde erimeyen ve flavoprotéine teamülü veren bir tozdur. Antibakteriyen kudreti birçok gram müsbet ve gram menfi bakterilere karşı çok yüksek, fakat hayvana karşı çok toksiktir (Chain). Penatinin aynı yahut ona pek yakın olması muhtemeldir.

1) **İstihsal.** — Sentetik vasat üzerinde P. Notatum kültürleri 1/5 volüme kadar konsantre edilir ve sonra aseton yahut tannik asitle presipite ettirilir.

Brüt madde sonradan tannik asitin teşkil ettiği kompleksten itibaren rejenerasyon suretiyle saflaştırılabilir.

2) **Şimik vasıflar.** — Bu madde chamois renkli, suda erir bir tozdur. Sulu mahlûlün aktivitesi 60 santigradda çarçabuk tahribe uğrar, 2 nin altında 8 in üstünde olan bir pH da da aktivite zarar görür.

— % lik formülü C = 50,0; H = 6,7; N = 11,8 ve P = 0,58 dir.

— Protein reaksiyonları verir ve bu reaksiyonlardan bazısı onun flavoprotein sınıfına konmasını uygun gösterir.

— Spectrographique tahlil üç tane maxima imtisas çizgisi gösterir: ( $\lambda$  280,  $\lambda$  375,  $\lambda$  465 m  $\mu$ ) ki bunlarda onu sarı enzyme'e yaklaştırır. Proteinik olmayan kısımda (spectre d'absorption) u riboplavin'inkine çok yakındır.

3) **Antibakteriyen tesir.** — Saf Notatin müstahzarlarının anti-biyotik kudreti çok yüksektir ve Staph. aureus üzerine 1 : 1.000.000 dilüsyonda tesir eder. Notatine, Strepto-emolitik, pnömokok, tifo, paratifo A. B. basilleri ve B. thyphi-murium, V. cholerae, B. anthracis ve Proteus vulgaris üzerine çok kuvvetli dilüsyonlar da tesir eder.

— Antibakteriyen tesir ancak muayyen şartlar altında kendisini gösterir:

— Oksijen mevcudiyeti,

— Glikoz mevcudiyeti,

— Kıymet verilecek derecede catalase'in bulunmayışı.

Anlaşıyor ki Notatin oksijen karşısında, H<sup>2</sup> O<sup>2</sup> teşekkülü ile birlikte glüköz'u glükonik asid'e çeviren bir «glucose aéro-déhydro-génase» dir. Antibakteriyen aktivite her şeyden ziyade H<sup>2</sup> O<sup>2</sup> nin serbest kalmasından ileri gelmektedir.

#### D) Pénicidine

N. Atkinson tarafından tarif edilen pénicidine, bazı penisilin suşlarının mutad sentetik vasatta yetişmesile meydana gelmekte ve buradan petrol eteri ile çıkarılmaktadır. Şimik terkibi belli olmayan ve protein teamülleri vermeyen bu antibiyotik madde K M no<sup>4</sup> ile

doze edilebilir. Penisidin'in tifo basiline karşı büyük bir antibakteriyen kudreti vardır.

1) **İstihsal.** — Tadil edilmiş olan Czapek-Dox vâsâtı suş (9) penisilin sporelerini ile, anşömanse edilir (Atkinson). Toplama, beşinci gün alttaki mayinin değiştirilmesinde sonra 8 inci gün yapılır.

Volüm 1/10 e kadar konsantre edildikten sonra eterle çıkarma yapılır, dilüe bir asitle tekrar alınır ve eterle extraction işi tekrarlanır.

Eterli solüsyon boşlukta kurutulur. 3-4 volüm'lük petrol eteri eklenir, böylece bir bulanıklık meydana gelir ve bu bulanıklık alt tarafa soluk sarı renkli yağ manzaralı bir tabaka halinde çöker ki bunda saf olmayan penisidin vardır.

2) **Şimik ve fizik vasıflar.** — Erime: Penisidin kloroformda, benzinde, eterde, etilik alkolda, sulu madeni asitlerde erir.

— Sıcaklık: Hararete karşı nötr solüsyon halinde oldukça dayanıklıdır (pH = 7 de tebahhur «évaporation» ve eterde iki saat kaynatılmakla harap olmaz).

— Asitlerle (sulu H<sup>2</sup> SO<sup>4</sup> yahut HCl) ve esaslarla harap olur. (Millon ve Buirot) ve FeCl<sup>3</sup> le de renkli teamül vermez. Küçük miktarda NaOH % 10 ile R. U. V. de sarı flüoresans yapar.

— Sellofan tüplerinden çabucok dialysé olur ve kömürle onu masseder.

3) **Dosaj** — Penisidin % 1 KMnO<sup>4</sup> mahlûlünü dekolore eder, bir mahlûlün aktivitesi, doğrudan doğruya dekolore olan KMnO<sup>4</sup> dilüsyonunun volüm'ü ile mütenasiptir. Bu reaksiyon kemmî ve keyfî bir test işini görebilir.

4) **Antibakteriyen tesir.** — Penisidin gram müsbet ve menfi bir çok bakteriler üzerine şiddetle tesir eder. En enteresan hâdise bunun tifo basili üzerine olan inhibition tesiridir.

— Petrol eterindeki penisidin solüsyonu 1/100.000 kesafetindeki tifo basillerini inhibé eder.

— Strepto-emolitik paratifo B; typho-murium basili ile koli ve C. diphæriæ mitis gibi başka bakterilerde daha hafif dilüsyonlarda inhibe olurlar.

5) **Toksisite.** — Bildirilmemiştir.

#### E) Acide pénilique

Duffin ve Smith; Oxford, Raistrick ve Smith (Florey ve Jennigs

tarafından zikredilen) bir brüt ve çok aktif penisilin kültürü pH<sub>2</sub> de tutulursa mayiin rotatoire kudretinin bir âzimi hadde kadar yükseldiğini göstermişlerdir.

Penisilinin eterle extraction'u mahlûlün yeni bir maddeden ile-ri gelen rotatoire kudretini azaltmaz; bu madde penilik asit olup bütilik alkol ile elde edilir. Penilik asit, parlak rhombôédrique şekil- de ve 175 santigradda gaz çıkarmak suretiyle dekompoze olan kris- taller halinde görülür. Sulu solüsyonların Ninhydrine'le mavi renk verir fakat demir perklörürü ile penisilinin mavi rengini vermez. Penisidin amino-açide'lerin bazı teamüllerini gösterir. Ultraviyole şalarında soluk mavi bir fluoresans yapar.

Bu madde doğrudan doğruya penisilinin kendisinden iştikak eder görünmektedir, çünkü onun Ba tuzundan çıkarılabilir.

Penilik asidin ne ifade ettiği henüz anlaşılmamıştır.

## F) Pénicillamine

Abraham, Chain, Baker ve Robinson penisilinden penisilamin adlı bir base (esas) çıkarmağa muvaffak olmuşlardır. Bu madde prote- inik ve kristalize halde olup formülü muayyendir. Ninhydrine ve demir perklörürü ile şiddetli bir teamül verir. Ne ifade ettiği henüz anlaşılamamıştır.

1) **İstihsal.** — Penisilamin, penisilinin Ba tuzundan 100 santig- radda bir saat N/a lık sülfürik esitle idroliz yapılp sonra bundan kesif bir HgCl mahlûliyle presipite ettirmek suretiyle elde edilir.

Sonra Hg, H<sup>2</sup> S ile alınır ve daha sonra mahlûl oda sıcaklığında ve alçak tazyikle evapore edilerek mütecanis iğneler halinde penisi- lamin meydana gelir.

2) **Şimik vasıflar.** — Formül: C<sub>3</sub> H<sub>1</sub> O<sub>4</sub> NHCl (yahut C<sub>3</sub> H<sub>2</sub> O<sub>2</sub>N. HCl.H<sup>2</sup> H):

— Aminoacide'lerin bazı reaksiyonlarını verdiği gibi bir de Ni- hydrine ile mavi teamül verir.

— Fakat buna karşılık başka bazı reaksiyonlar onu aminoacide' lerden ayırıp aminé şekerlere ve ascorbique asid'e yaklaştırır. De- mir perklörürü ile koyu mavi bir renk verir, bu renk oksidasyonla pek çabuk solar; Fehling miyariyle yeşil reaksiyon verir; anoniakal gümüş sülfatı ile ve soğuk asid mahlûlü halindeki iyotla irca edilir.

3) **Antibakteriyen tesir** ve signification'u henüz bilinmemek- tedir.

## BÖLÜM IV.

### FARMAKOLOJİ

Penisilin tedavisinin gayesi organizmanın bütün doku ve bütün tümörlerinde, uzviyetin kendisine musallat olan intan jermlelerini altédebilmesi için yeter kuvvet ve müddetli bir bakteriyostatik tesiri devam ettirmektir. Tedavi bakımından tatbiki ile ilgili kaideleler, penisilinın insan ve hayvan organizmaları üzerindeki tesirini şu noktalardan incelenmesi ile meydana çıkmaktadır:

- Tatbik yolu.
- Verilen miktar.
- Tedavi şekli ve bütün tedavi müddeti.
- Arada ortaya çıkabilen ikinci derecede faktörler.

Bu tecrübe incelemeleri, en iyi tedavi usulünü tarif etmek gayesini gütmekte ve aynı zamanda henüz istihsali yeter miktarda olmayan kıymetli bir maddenin israfını önlemek gayretindedir. Bundan başka bir de tesir yapacak kudretten aşağı yahut penisilino-rezistans yaratması mümkün olan miktarı belirtmeğe de uğrazmaktadır.

İşte bu düşüncelerle penisilinın çeşitli tatbik yollarına göre biyolojik safhalarını, kullanılan miktar ve aralıkları ve nihayet arada görülebilen ikinci derecede faktörleri gözden geçireceğiz.

#### A. — Sindirme borusu

1) **Ağız yolu.** — Ağız yolu ile verilen penisilin mide ekşiliği ile tahribe uğrar (Abraham ve arkadaşları; Rammelkamp). Böylece ağız yolu ile verilen penisilinden sonra kanda bu maddeden hiç bir eser bulmak kabil olmamıştır; şu halde pratikte bu yol kulanışa elverişli değildir. Mide üsaresinin tesirinden koruyacak glutinise kapsüllerin tesiri çok şüphelidir (Florey). Free ve arkadaşları ağız yolu ile verilen 100.000 üniteden sonra alınan maddeden % 8-33 nisbetinde maddeyi ilk altı saatlik idrarlarda bulmuşlardır.

2. **Duodéal yoldan tatbik.** — Bu tatbik usulü tecrübe maksadı ile (Abraham ve arkadaşları; Rammelkamp ve Keefer) yahut klinikte (Atcheson) kullanılmıştır: penisilin hiç zarar vermeden barsak hücreleri tarafından absorbe olmakta ve kana geçmektedir. Bununla beraber bu veriş yolu hiç bir pratik fayda sağlayamamıştır.

3) **Rektal yolla tatbik.** — Bu yol tatbika uygun değildir. Çünkü penisilin kalın barsaktaki paracolon basilleri tarafından tahrip edilmektedir (Abraham ve Chain; Harper).

## B. — Parentéral yoldan penisilin

Pratikte kullanılan yalnız parentéral yoldur. Penisilin verit, adale ve deri altı yolu ile enjeksiyon yahut da aralıksız damla ile perfusion suretiyle tatbik edilir. Bu tatbik yolu ile, penisilin pek çabuk kana geçer ve yine pek çabuk olarak, ve başlıca idrar yolu ile, organizmadan atılır. Biz vereceğimiz tafsilât için tipik olarak vena yolu ile verilen penisilinın geçirdiği safhaları ele alacağız.

### I. — Aralıklı enjeksiyon

1) **Vena içine enjeksiyon.** — a) Kanda maksima kesafet, daha zerk biter bitmez âzamî haddi bulur. Fleming, sağlam bir insana 15.000 O. U. zerkten bir kaç saniye sonra kan serumunun her  $sm^3$  ünde 4 O. U. lik bir kesafet bulmuştur. Fakat bu kesafet derecesi pek çabuk düşer ve 10 dakika sonra her  $sm^3$  de bulunan penisilin miktarı 0,03 O. U. den ibaret kalır. Üç saat sonra da artık elde bulunan dozaj metodları kandaki penisilini meydana çıkarıp ölçemez olur. Rammelkamp ve Keefer de 20.000 ünitelik bir dozun enjeksiyondan sonra benzer miktarları bulmuşlardır.

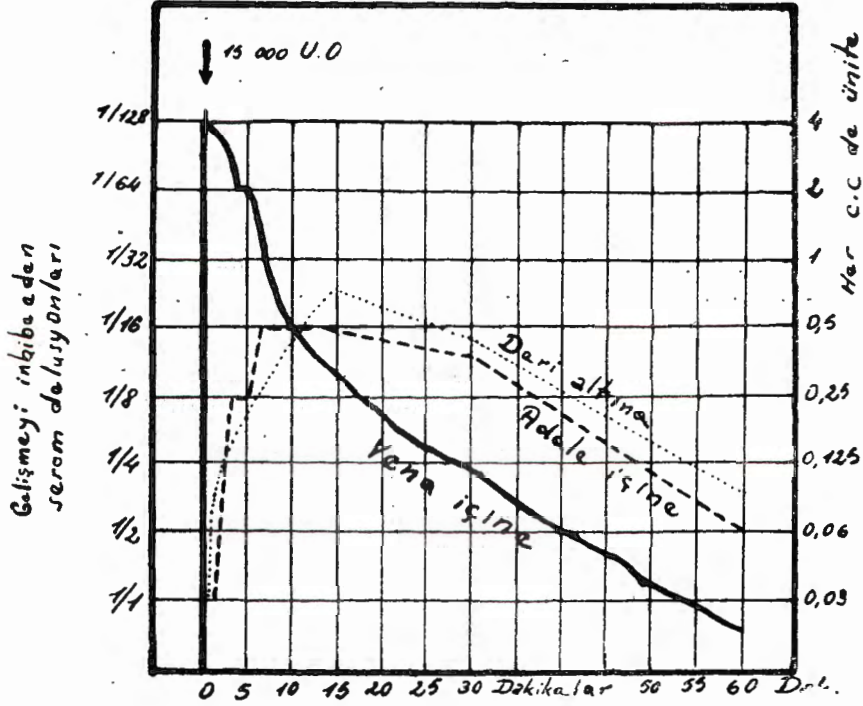
Kanda bulunan penisilin her şeyden önce serumda erimiş durumdadır, kırmızı yuvarlacıklarda ise ancak 1/40 nisbetinde bir miktar bulunur.

Serumda penisilinın ulaştığı seviye ile, bulunuşunun meydana çıkarabilme müddeti her şeyden önce zerkedilen miktara bağlıdır. Rammelkamp ve Keefer 5000 ünitelik bir dozla zerkden 30-40 dakika sonra serumda ancak iz halinde penisilin bulabilmişler; 40.000 O. U. lük bir enjeksiyondan sonra da 185 inci dakikada penisilin bulunabildiğini görmüşlerdir.

b) Kanda bactériostatique penisilin kesafeti. — Rammelkamp ve Keefer penisilin bakımından serumda ulaşılan kesafetlerin bakteriyostatik bir tesir için kâfi olup olmadığını araştırdılar.

Bunlar, Strepto. emolitik'e karşı  $sm^3$  serumda 0,019-0,156 O. U. lük bir kesafetin tam bir bakteriyostatik tesir için yeteceğini gösterdiler. Bu tesir 270 inci saatte de, yâni dozaj metodlarının, kanda penisilin bulunuşunu bildiremez olduğu andan itibaren bir saat son-

ra bile, kendini göstermektedir. Staph. aureus'e karşı bakteryostatik tesir için kesafetin daha fazla olması gerekmektedir. Çünkü burada  $sm^3$  de 0,156 rakamı ancak asgarî haddir. Bu kesafetleri sulfamidlerle karşılaştırmak bize çok şeyler öğretir. Sulfadiazine'in serumdaki kesafeti  $sm^3$  başına 4,8 miligramı bulunduğu zaman stafilokoka karşı hiç bir bakteryostatik tesir yoktur; kesafet  $sm^3$  de 5,1 miligram olunca da bu tesir ancak pek zayıftır.



Şekil 6. — Vena yolu ile, deri altından ve adale içine 15.000 O. U. zerkden sonra serumun bactériostatique kudreti (Fleming).

Demek ki vena yolu ile verilen penisilinle elde edilen kesafet bol bol maksada yetmektedir; fakat sürekli değildir; şu halde enjeksiyonlar en çok 3 saatte bir tekrarlanmalıdır

c) İdrarla atılış. — Serumdaki penisilin kesafetinin pek çabuk düşmesi her şeyden önce onun idrar yolu ile atılmasından ileri gelir. Rammelkamp ve Keefer'e göre normal bir insan vena yolu ile 20.000 O. U. luk zerkden sonra idrarla (ki çabucak parlak bir sarı renk alır) ilk saatte zerk miktarının % 37-99'unu ve ortalama olarak % 58 ini çıkarır.

Böbreklerinin işlemei bozulmuş olanlarda bu çıkarma işi çok yavaş olur. Rammelkamp ve Keefer iki tane böbrek yetersizliği vak'ası zikrediyorlar ki burada hastaların biri 6 saatte penisilinin % 14 ünü ve öteki de 13 saatte % 12 sini atabilmişlerdir. Buna karşılık bu gibi hastalarda kandaki madde seviyesi uzunca müddet yüksek kalmaktadır (50.000 ünite zerkden sonra altınca saatte hastanın serumunda  $sm^3$  başına 4 O.U. bulunan Fleming'in vak'ası).

d) Penisilinin böylece idrarla fazla miktarda kaybolmasına karşı çeşitli çareler ileri sürülmüştür. (İdrarla kaybolan miktar o kadar çoktur ki, meselâ Fleming'e göre penisilinle tedavi altında bulunan hastaların idrarları 1000 defa sulandırılrsa bile bu sulandırılmış idrardaki penisilin standard bir stafilokoku inhiber etmeğe devam eder).

Bazı tecrübeciler böbrek tüplerinin ıtrah edici fonksiyon'unu bloquer eden maddeler kullanıyorlar. Rammelkamp ve Bradley klinikte penisilini diotrast'la birlikte kullanıyorlar. Vena yolu ile 5000 O. U. penisilin ile birlikte  $sm^3$  diotrast tatbik edilen hastalarla kendilerine yalnız bu miktar penisilin diotrast'sız olarak yapılanların mukayesesi şunu göstermiştir: Birincilerde, 40 ıncı dakikada serumun  $sm^3$  ında 0,039 O.U. luk bir kesafet ve birinci saatin sonunda verilen penisilinin % 20 sinin, dördüncü saatin sonunda da % 32 sinin idrarla atılışı. Şahit grupta ise bu rakamlar sırası ile şöyle olmuştur: Her  $sm^3$  serumda 0,0 O.U.; % 57,2 ve % 60.

Bayer, Woodward ve arkadaşları köpekler üzerinde tecrübe yaparak, vena yolu ile zerklerin acide p - amino-hippurique maddesi ile birlikte yapıldığı ve bunun kanın her 100  $sm^3$  ında 30-50 miligramlık bir kesafet sağladığı takdirde idrarla penisilin kayboluşunun 2/3 nisbetinde önüne geçildiğini görmüşlerdir. Köpeğe penisilinle birlikte 48 saat müddetle acide p-amino-hippurique tatbik edilirse plazmanın titrajında  $sm^3$  ında 0,1 O. U. bulunur, halbuki yalnız penisilin yapılan hayvanlarda serumdaki bu penisilin titre'i 20 defa daha azdır. Bu asidin böbrek tüplerinin hücrelerini bloquer etmek suretiyle ve başkaca bir patolojik tesir yapmadan iş gördüğü sanılmaktadır.

4 parti cholestérol'le karıştırılmış olan, yahut yağlı solüsyon olarak kullanılan penisilinle de, fare üzerindeki tecrübeye, antibakteriyen ajanın ağır ağır organizmaya dağılmasının sağlandığı ileri sürülmektedir (Hobby, Meyer, Chaffee). Raiziss penisilinin yağlı bir süspansiyon'u ile tavşanda, aktif maddenin kandan kayboluşunun, sulu mahlûldekinden iki defa daha yavaş olduğunu görmüştür.

Romansky ve Rittmar penisilini içinde % 0,75-6 nisbetinde arı balı mumu bulunan araşit yağında süspansiyon haline getiriyorlar. Tavşanda, içine  $1\text{sm}^3$  bu karmadan katılmış 5000-10.000 O. U. lük entramüsküler zerk, kanda 6-12 saat için yetecek bir kesafet veriyor; halbuki aynı dozun sulu mahlûl halinde tatbik edildiği hayvanlarda, kandaki gerekli kesafet seviyesi ancak 2 saat sürüyor. İnsanda  $\text{sm}^3$  2-2,5 karma içinde 50.000 O. U. enpeksiyonu 6-7 saatlik bir tedavi miktarı sağlamakta ve idrarla atılış 20-32 saat sürmektedir. Aynı tecrübeler bazı enfeksiyonlar böylece bir tek penisilin zerkiyle iyi edebilmiştir.

e) Penisilinın başka hümörlere geçişi. — Penisilin biraz da safra yolu ile jıkar. Rammelkamp ve Helm. vena yolu ile zerkden sonra seri halinde tübaj duodénal'lerle penisilinın 15 inci dakikaya doğru safrada görölmeğe başladığını gösterdiler. Bu madde safrada  $\text{sm}^3$  de 1,25 O. U. gibi bir kesafete kadar varmaktadır. Bu sırada kanda ancak serumun her  $\text{sm}^3$  ında 0,25 O. U. bulunmaktadır. Bu hâdise penisilinın safra yolları enfeksiyonlarında kullanılmasındaki faydayı göstermektedir.

Buna karşılık penisilin normal insanın sefalo-raşidiyen suyuna geçmez ve şimdiye kadar tükruk ve göz yaşında da bulunmamıştır. (Rammelkamp ve Keefer).

f) Placentaya geçme. — Herrel, Nichols ve Heilman 100.000 ünite penisilinın doğum başlangıcı sırasında vena yolu ile zerkinden 5-45 dakika sonra cordon kanında penisilin bulunduğunu meydana koymak mümkün olduğunu görmüşlerdir. Böylece, penisilin Placentaya geçebilir görünmekte ve bu metodla doğumdan evvel frenge tedavisinin mümkün olabileceği sanılmaktadır.

g) Penisilinın bilançosu. — Kana giren penisilinle idrar ve safra yolu ile çıkan miktar karşılaştırılacak olursa yüzde muayyen bir nisbette maddenin ortadan kaybolduğu görülür. Penisilinın böyle bir kısmının tahribe uğradığı yer henüz bilinmemektedir. Bu durum dokulardan ileri gelmektedir, çünkü penisilin tavşan karaciğeri, böbreği, dalağı, beyni, adalesi, gangliyonu, akciğer yahut barsağı gibi dokularla birlikte 37 derecede etüve konursa bu madde de hiç bir tahrip izi görülmez (Abraham, Chain, Florey İlh...) penisilini inhiber edenin serum olması mümkündür. (Bigger).

2) **Adale içine enjeksiyon.** — Bu yolla serumun penisilin bakımından maxima kesafeti ancak 5-6 dakika sonra (Fleming) yahut 30-45 dakika sonra elde edilir (Rammelkamp ve Keefer). Bu yolla

ulaşılan maksimum damar-ıçi yolu ile elde edilenden daha aşağıdır (sm<sup>3</sup> başına 0,5 O. U.). Kesafet on dakikadar bu yükseklikte kalır sonra gittikçe azalır; fakat bu azalış ilâcın damar yolu ile verilışinden daha yavaş olur. Bekteryostatik tesirin müddeti zerkedilen doza bağlıdır:

<i>Adale içi dozu</i>	<i>Fleming'e göre kayboluş müddeti</i>
15.000 O.U...	2-3 saat
20.000 O.U...	3 saat
35.000 O.U...	4 saat
50.000 O.U...	4-5 saat
100.000 O.U...	5-6 saat

3) **Deri altı yolu ile enjeksiyon.** — Bu yolla yapılan 15.000 O. U. lük enjeksiyondan sonra Fleming, entramüsküler zerkden sonra bulunan münhaninin aynını bulmaktadır (Şekil: 6 ya bakılacak). Belki bu maddenin ilk görünüşü bir iki dakika gecikmektedir; fakat maksimum'a varışla kaybolma münhanisi de birbirine çok benzer. Buna karşılık, Rammekamp ve Keefer 10.000 O. U. luk enjeksiyonlar yaparak, adale içine yaptıktan sonra elde edilenden büsbütün başka bir münhani bulduklarını bildirmişlerdir: Çok geç kanda gözükme başlangıcı, çok düşük bir âzamî seviye (adale içine aynı doz zerkedildiğinde elde edilenin yarı nisbetinde konsantrasyon), ve nihayet idrardan geç atılış.

4) **Üç tatbik yolunun mukayesesi.** — Parentéral tatbik hangi yoldan yapılırsa yapılsın işin esaslı noktası penisilinin kandan çabucak kayboluşundadır.

Bu üç çeşitli yolun, sonra münakaşasını yapacağımız, iyilik ve kötülükleri bir tarafa bırakılırsa, bunların mukayeseli etüdü şu kesin neticeyi veriyor: Penisilin enjeksiyonlarının kısa aralıklarla tekrarlanması ve bu aralıkların 2-4 saati geçmemesi (bu sonuncu rakam ancak eşit, yahut da, 50.000 O. U. dan fazla dozlar için mevzuu bahistir). Fleming, fazla aralıklı yüksek dozlar yerine daha sık tekrarlanan küçük dozların daha ekonomik olduğunu göstermiştir: 15.000 O. U. luk altı doz (hepsi 90.000 O. U.) ikişer saatlik aralıklarla yapılırsa 12 saat müddetle muhakkak bir bakteriyostatik tesir sağlanmaktadır; halbuki bir defada yapılan 100.000 O. U., ancak 5-6 saat

iş görür. Bir de enjeksiyonları 2 saatlik aralıklardan ziyade sıklaştırarak bir fayda vermez.

Rammekamp ve Keefer'in münhanisi doğru olsaydı deri altı yolunun, idrarla atılışın geç olması gibi bir üstünlüğü olabilirdi, fakat klinik tecrübe bunların mütaleasını çürütmektedir; çünkü bu tecrübeye göre tesirli olabilmek için, enjeksiyonların bu yol ile de her üç saatte bir tekrarlanması gerekiyor.

Bu bahiste her şeyi söylemiş olmak için şunu da bildirelim ki, penisilin hayvana zerki (fare, sıçan, tavşan ve kedi) insanda elde edilen neticelerin tıpkısını vermektedir (Abraham, Chain, Florey İlh.). Yalnız tavşan burada istisna teşkil ediyor, çünkü bu hayvana enjekte edilen penisilin idrarla hem çabuk, hem bol miktarda atıldığı halde kanda mevcudiyetini belirtmek mümkün olamamaktadır.

## II. — Sürekli damla usulü

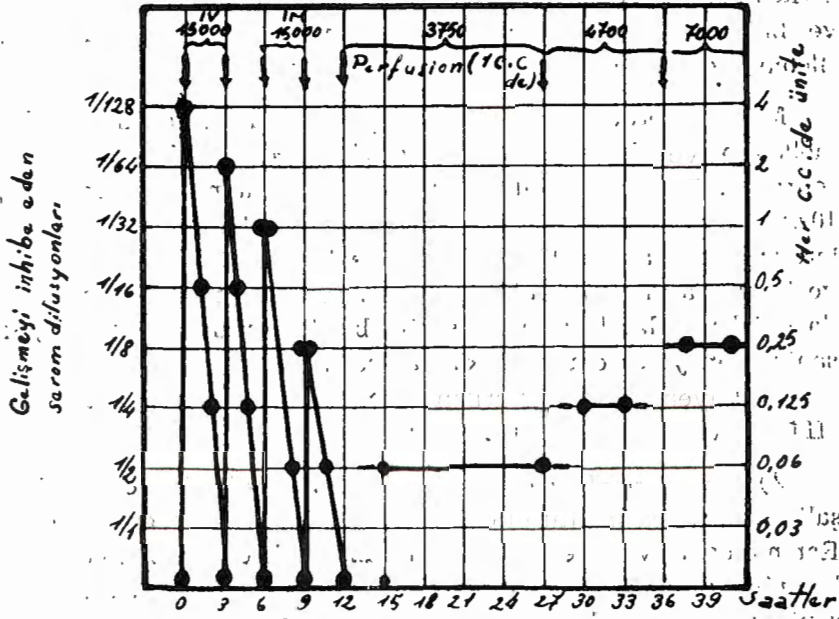
Bu tatbik usulünün, aralıklarla yapılan enjeksiyonda kullanılanla açıkça daha az günlük miktarlarla, serumda yeter derecede bir bakteriyostatik tesir seviyesi sağlayabilmek bakımından, ekonomik bir üstünlüğü vardır. Fakat bugünkü bilgilerimize göre, kanda hep aynı miktarda ve daimî bir kesafet seviyesi sağlayan sürekli enjeksiyon usulünün mü, yoksa durup durup yüklenme şekli demek olan aralıklı zerklerin mi enfeksiyon jermeleri üzerine daha iyi tesir yaptığını kestirmek henüz kabil olamıyor.

1) **Vena yolu ile goutte à goutte.** — Bu usûl, serumda sabit bir penisilin seviyesi sağlamakta ve bu seviye ilâcın kana akış temposuna bağlıdır (Şekil: 7 ye bakılacak). Herrel, Nichols ve Heilman bu usûl ile çok küçük gündelik dozlarla memnunluk verici bir seviye elde ediyorlar (tatbik ettikleri 11 vak'adan altısında günlük 40.000 O. U. ile serumun her sm<sup>3</sup> nda 0,12 O. U. luk bir konsantrasyon).

2) **Adale içi yahut deri altı goutte à goutte.** — Bu iki usûlde sabit bir penisilin seviyesi verebiliyor; yalnız seviye burada Vena yolu ile verilen, aynı dozla elde edilenden daha düşüktür (Fleming). Adale yolu pratikte deri altı yolundan daha memnunluk vericidir (Mc Adam; Harris).

Adale içi yahut deri altı damla usullerinin karakteristiği, enjeksiyonun başlamasıyla ilâcın kanda bulunması arasındaki aralık,

bir saati geçmek suretiyle penisilinin kanda geç gözükmesidir. Bunlar hücum metotları değildir; böyle olduğu için de acele vak'alarda penisilin, ancak başka yolla yapılacak birinci enjeksiyondan sonra tatbik edilebilir.



Şekil 7. — Adale içi yahut vena yolu ile yahut da çeşitli tempoda damla usulüyle serumun bakteriyostatik tesiri üzerine alınan neticeler (Fleming)

### Organizma boşluklarında Penisilin

1) Sefalo-raşidiyen suyu. — Kana enjekte edilen penisilinin S. R. suyuna geçmediğini gördük. Şu halde menenjit tedavisinde penisilinin in situ (tesir edilmek istenen yere) tatbik suretiyle kullanılması gerekir<sup>[1]</sup>.

Buna karşılık olarak raşidiyen boşluğuna enjekte edilen penisilin de kan dolanımına karışmaz. Rammelkamp ve Keefer menenjitleri (beyin zarı) sağlam olan kimselere 10.000 O. U. penisilini S. R.

[1] Son zamanlarda Rosenber, Sylvester, menenjitli 8 vak'ada adale ve vena yolu ile 20.000 yahut 40.000 O. U. zerkden sonra S. R. suyundan her sm<sup>3</sup> başına 0,03 ten 0,35 üniteye kadar bir kesafet bulmuşlardır ki, bu da bir çok jermelerin gelişmesini inhiber etmeye yetişir.

suyu içine zerkettikten 6 saat sonra bu suda ilâç kesafetinin çok yüksek olduğunu (her  $sm^3$  de 25 O.U.) ve 30 saat sonra da hâlâ  $sm^3$  de 0,08 O.U. bulunduğunu görmüşlerdir. Buna karşılık kanda bulunuşu belirtilecek penisilin görememişlerdir. İdrarla çıkan miktar zerkedilenin % 10 udur. 10.000 O. U. miktarından fazla zerk kilinik ve biyolojik bir reaction méningée vermektedir (Rammelkamp, Bloomfield; Cairns, Duthie ve arkadaşları).

Menenjitlerde menenjlerin permeabilitesi artmıştır. Rammelkamp ve Keefer raşidiyen yoliyle 10.000 O. U. enjektisondan sonra S. R. suyun antibiyotik madde bakımından kesafetinin 10 uncu saatta ancak 0,624 ve 17 nci saatta da 0,08 olduğunu görmüşlerdir; buna karşılık kanda birinci saatta 0,78 O.U. bulunabilmekte ve idrarla atılış %78 bulunmaktadır. Pratikte, menenjit vak'alarında enjeksiyonlar her on iki saatta bir tekrarlanmak şartıyla, konsantrasyon yeter derecede kalmaktadır.

Raşidiyen boşluğa verilen ilâç mahlûlü büyük siternaya ve III üncü vantriküle doğru intişar eder.

2) **Plevra, perikart içi.** — Cerahatli plörezilerde, cerahati boşalttıktan sonra in situ olarak 10.000 O. U. penisilin enjekte ederek, Rammelkamp ve Keefer maddenin uzun müddet plevra boşluğunda kaldığını görmüşler ve 22 saat sonra  $sm^3$  de 0,78 O.U. lik bir konsantrasyon bulmuşlardır. Şu halde ampiyem vak'alarında penisilini plevra boşluğuna günde bir defa enjekte etmek kâfidir. Az miktarda penisilin kana geçmektedir.

Aynı kaideler perikarda da tatbik edilebilir. Penisilin perituan boşluğuna tatbik edildiğini gösteren vak'alar yoktur.

3) **Mafsal içi.** — Rammelkamp ve Keefer mafsal içine 10.000 ünite zerkten sonra penisilin çabukça ve deri altına zerkten sonra olduğu gibi, kana ve idrara geçtiğini bildirmişlerdir.

Buna karşılık, kan yoliyle mafsala geçiş zordur, bu da gonokoksik artritlerde umumî penisilin tedavisinin başarısızlığını ve lokal tatbikin gerekli olduğunu izah etmektedir (Strenberg ve Turner).

#### D. — İstisnai yollar

**Kemik iliğine goutte à goutte.** — Morgan, Christie, Roxburgh, bu yolu çocuk ve büyüklerde tecrübe ettiler. Bu yolla verilebilen

mayi miktarı en çok  $\text{sm}^3$  567 yi geçemez. Çok defa bu mayi iğne boyunca akar. Şu halde faydalı bir yol değildir.

2) **Aérosols.** — Bryson, Sansun ve Leskin hayvana, penisilini, esasını bir fosfat teşkil eden aerosol şeklinde tatbik ediyorlar. Bunlar akciğerlerde bir imtisasın vaki olduğunu bildiriyorlar ve bunun delili olarak da tecrübe hayvanlarının idrarından 12 saatte inhibe edilen penisilinin ancak %6 miktarının çıktığını gösteriyorlar.

#### E. — Çıkarılan sonuçlar

Bahsi geçen bu tecrübe etüdlerinden beliren biyolojik temel hâdise, organizmaya sokulan penisilinin çabukça kaybolmasıdır.

Tedavi bakımından tesirin tam olabilmesi için, kullanılmakta olan tekniklerin hümorlerde bir kesafeti, sürekli olarak sağlayabilmesi lâzımdır. Bu da iki çeşit teknikle elde edilebilir: 1) zaman zaman yapılan zerklerdir ki, burada sonraki zerklerin hümorlerdeki kesafetin emniyet sınırından aşağı düşmeye başlamasından önce tekrarlanması gerekir; 2) penisilinin sürekli olarak organizmaya akıtılması.

### BÖLÜM V.

#### UMUMİ TEDAVİ BİLGİLERİ

Penisilinin umumî vasıf ve hassalarını anlattıktan ve insan organizmasında neler yaptığını tetkik ettikten sonra bugün piyasada bulunan müstahzar şekillerini, tedavide tatbik için umumî prensipleri, kullanıldığı hastalarda alınan neticeleri de gözden geçirerek bahsi bitirebiliriz.

#### A. — Penisilinin farmasötik müstahzarları

Penisilinin endüstriyel preparasyonlarının en mühimleri, Birleşik Amerika'da bulunan, birçok lâboratuvarlar tarafından yapılmaktadır.

Fabrikatörler penisilinin toz veya komprime halinde piyasaya çıkardıkları, sodyum yahut kalsiyum tuzlarını istihsal etmektedirler. Tozlarla karıştırılınca kompirmelerin çok üstünlükleri olduğu görülür, çünkü:

a) Kompirmeler hacim bakımından az yer tutar ve harp zamanında çeşitli cephelere uygun miktarda maddenin ulaştırılması kolay olur;

b) Kullanış sırasında, tozda olduğu gibi, tartma işi gibi hazırlıkları gerektirmez;

c) Aseptik manipülasyonları kolaylaştırır.

Gerek toz ve gerekse kompirmeler steril ve mühürlü şişelerde ışığa karşı korunmak şartıyla buzlukta 0-4 santigrat derecede saklanırlar.

### I. — Esası penisilin olan müstahzarlar

Müstahzarlarda penisilinin iki temel hassasını unutmamalıdır:

— Labile bir maddedir: Preparasyonlar, havadan, rutubetten, ziyadan korunmalı ve alçak sıcaklık derecesinde saklanmalıdır, yoksa çabucak tesirini kaybeder.

— Âdi bir antiseptik değildir: bazı mikroorganizmalar penisilin yanında pek çok üreyip gelişir ve onun antibakteriyen aktivitesini yok eder. Maddenin bütün manipülasyonları çok dikkatli bir stérilitéye riayet edilerek yapılmalıdır.

Başlıca penisilin esaslı preparasyonlar şunlardır:

1) **Esası sodyum yahut da kalsiyum tuzu olan mahlûller.** — Bunlar muayyen miktarda penisilin, çok defa muakkam sudan ibaret olan eritici içinde eritmek suretiyle hazırlanırlar.

a) Lokal tatbikler için hazırlanan solüsyonların esası calcique penisilindir. Steril imbik suyunun her sm<sup>3</sup> nde 1000 O.U. bulunan bir standard solüsyon penisilin kompirmesi gerekli miktar suda eritilerek hazırlanırlar. Kompirme, bulunduğu tüpten, steril bir pensle alınacak ve sonra bu tüp tekrar mumlu madde ile kapatılacaktır. Standard mahlûl buzlukta saklanacak ve bu saklama müddeti 14 günü geçmeyecektir. Bu standard mahlûlden, dilüsyona yeter miktarda imbik suyu katmak suretiyle, ihtiyaca göre dilué solüsyonlar hazırlanabilir. Mahlûl hemen kullanılmıyacaksa buzlukta saklanma-

lıdır. Solüsyonu kauçuk kapaklı bir şişede bulundurarak ve alınacak miktarlar şırınganın iğnesi bu kauçuğa daldırılarak alınmak üzere kullanılacak 24 saatlik mahlûller hazırlanabilir.

Bu solüsyonların hazırlanması için Florey ve Cairns kompirmeleri, içinde toz halinde penisilin bulunan ampullere tercih ediyorlar. Bu tercihin sebebi ampulün istenilen dilüsyonda mahlûl hazırlanmağa yetecek hacimde olmamasıdır.

Lokal kullanım için yapılan mahlûller, vücudun tabii boşluklarına zerk yahut da yara yüzlerine pülverizasyon için, bir de enstilloşyon suretiyle tatbik olunur.

b) Parenteral zerklere mahsus solüsyonların esası sodik penisilindir. -- Penisilin aralıklı olarak zerkedilecekse (adale içine deri altına yahut veya içine), toz yahut kompirme halindeki penisilin çok az miktarda bir eritici içinde, her  $sm^3$  imbic suyunda 5.000 O.U yahut da daha fazla bir nisbet sağlayacak şekilde eritilebilir. Böylece 2-10  $sm^3$  mayi içinde 10.000 - 15.000 - 20.000 - 25.000 ve daha çok O.U. enjekte etmek mümkün olur.

Amerika fabrikaları, dilüsyonla, içinde: 5.000 - 10.000 - 25.000 - 100.000 yahut bir milyon ünitelik mahlûller yapmağa yarayacak miktarda penisilin tozu bulunan ampulleri piyasaya çıkarmaktadırlar. Bu ampuller zerkedilecek mahlûlün hazırlanmasını çok kolaylaştırmaktadır.

Eğer penisilin yavaş yavaş damla halinde tatbik edilecekse eritici mayi olan fizyolojik serum seçilir. Günlerce süren bir goutte à goutte'la organizmadaki électrolyte'lerin muvazenesini bozmamak için eriticinin içine %5 dextrose yahut glucose katılır. Eritilecek penisilin 12 yahut 24 saat için verilmesi düşünölen miktarda ve mahlûlün her  $sm^3$  nde 50-100 O. U. bulunacak şekilde olmalıdır. Şunu da hatırlatalım ki, Herrell paranteral zerkler için penisilin kalsyum tuzu şeklini kullanmaktadır.

2) **Tolar.** — Bunların esası calcique penisilindir. Yaralarda mütecanis bir tatbiki sağlamak ve israfı önlemek için penisilin tozunun başka tozla karıştırılması uygun bulunmuştur. Bu tozlardan en iyi olarak içinde %5 nisbetinde hafif oxyde de magnésie bulunan sülfamitler (sulfanilamide yahut sulfathiazol) bulunmuştur: Karma çok yahut az enfekte yaralarda kullanılacağına göre bir gram toz başına 500 - 5000 O.U penisilin kesafetini bulacak şekilde yapılır.

Culter, Morton ve Sandusky 0,1-0,2 gram kurutulmuş insan plazmasında 10.000-20.000 O.U. penisilin katılmasıyla elde edilen bir karmayı kullanıyorlar.

Delafield buruna çekilmek üzere başka bir toz formülü vermektedir: 94 kısım lycopode tozu, 5 kısım menthol ve bir kısım penisilin; bu toz burun enfeksiyonlarına mahsus olup kullanım münakaşaya götürür durumdadır.

3) **Kremler.**— Bunlar calcique penisilinle yapılır ve penisilini yavaş yavaş salıverecek olan yarı katı bir sivağ içinde tatbik etmeğe yarar. Kullanılan kremlerin çeşitli formülleri vardır:

- |                                   |   |                |
|-----------------------------------|---|----------------|
| a) Lanette Wax. Sx <sup>[1]</sup> | } | eşit miktarda. |
| yumuşak vazelin                   |   |                |
| İmbik suyu                        |   |                |

Bu üç madde hep birlikte Otoklavda tâkim edilir ve soğuma sırasında müstahzar steril bir spatül ile karıştırılırsa mütecanis bir krem meydana gelir. Preparasyonun her gramında 200 - 400 O.U bulunmasını sağlayacak şekilde krem'e steril imbik suyundan eritilmiş penisilin kalsiyum tuzu ilâve edilir.

- |                     |    |       |
|---------------------|----|-------|
| b) Lanette Wax. Sx. | 12 | kısım |
| araşit yağı         | 25 | »     |
| imbik suyu          | 55 | »     |

Buna, kremin her gramında 250 - 1000 O.U bulunmasını sağlamağa yetecek miktarda penisilin kalsiyum tozu katılacak.

Bu akıcı müstahzar idrofil gaza içirilerek pansıman şeklinde kullanılabilir.

- |                     |      |
|---------------------|------|
| c) Lanette Wax. Sx. | % 30 |
| İmbik suyu          | % 70 |

Yumuşak vazelinle yapılan preparasyonların tahriş edici olduğu göz-önüne alınarak bu değişik formül tavsiye edilmiştir.

Bunu hazırlamak için Lanette Wax Sx su ile birlikte 40 santi-gratta ısıtılır ve sonra bir havan içinde soğuyuncaya kadar karıştırılır. Böylece elde edilen emulsion 20 dakika 10 kilogramlık taz-

[1] Bu madde İngiliz müstahzarı olan bir esastır ve içinde katı bir cétyl-alcool bulunan merhemlerin yapılmasına yarar.

yikli otoklavda bırakılır, çıkarıldıktan sonra 40 dereceye kadar soğutulup içine karıştırılmak suretiyle, istenilen miktar penisilin bir kaç sm<sup>3</sup> steril suda eritilmiş olarak katılır.

Kremler stable müstahzar olmadığı için bir hafta içinde kullanılmalıdır.

4) **Gözde kullanılmak üzere hazırlanan merhemler.** — (Florey).

5) **Pastiller.** — Son zamanlarda Mc Gregor ve Long, Jelatin esaslı bir penisilin pastilinin formülünü verdiler: Penisilin 40 derecede eritilmiş jelatin'e, soğuma sırasında karıştırılarak, ilâve edilir. Sonra birer santimetrelik 3 m.m kalınlığında kareler kesilir; buraya katılan penisilin her pastilinde 500 O.U bulunacak şekilde hesaplanır. Pastiller kullanılırken ağızda yavaş yavaş erir ve lokal bir antiseptik tesir yapar.

## II. — Brüt penisilin

Bazıları penisilin tuzları yanında bir de, meziyeti, istihsalindeki kolaylıktan ibaret bulunan, brüt penisilini kullananlar.

1) **Mayi halinde brüt penisilin.** — Robinson ve Wallace; Hobson ve Galloway; Alston; Sandercott; Dunayer ve Buxbaum, lokal tatbik için sentetik mayi vasat üzerinde elde edilen P. Notatum kültürü filtrat'sını kullanmaktadırlar.

Murray-Fisher, hydrlysat de caséine esaslı vasatları, PH ları 7-7,5 iken süzmek suretiyle bir brüt penisilin elde ediyor. Bu materiel'in antibakteriyen kudreti zayıftır: süzülmezden önce sm<sup>3</sup> de 25 O.U; süzildükten sonra ise 12 O.U kültür vasatının alt kısmına çöken esmer şekerin birlikte sürüklenmesi neticesinde burada daha çok penisilin bulunduğu için vasatın alt tabakalarını kullanmak suretiyle 10 defa daha aktif penisilin elde etmek mümkündür. Sıcağa daha çok dayanıklı olan brüt penisilin boşlukta kurutulabilir, ve imbik suyu ilâvesiyle kendi hacmine irca edilince antibakteriyen titrini tekrar bulur.

Penisilin bakımından kesafeti hafif olmakla beraber brüt madde aşağıdaki yerlerde kullanılabilir:

— Mayi kültür vasatı şişelerine konan steril kompresler üzerinde mantar üretilerek lokal pansıman şeklinde (Robinson ve Wallace),

ca Buruna ve göze damla şeklinde yahut boğaza püskürtülme suretiyle (ayni müellifler).

— İçinde %4 Lanette Wax Sx., %25 mayi vazelin, %3 vazelin ve %8 filtrat bulunan kremler şeklinde (Alston).

Mayi brüt penisilin müstahzarlarının en aşağı yedi gün 4 derecede aktivitesini muhafaza etmek gibi bir iyiliği vardır.

2) **Penisilin - agar.** — Roberts ve Murthy bu yukarıdaki metoda bazı kusurlar buluyorlar: filtrat'ın içerildiği kompres gazlar kolayca başka mantarlarla da bulaşabilir; çabukça kuruyup aktivitesini kaybeder ve fazla olarak yaraya yapışır; fena da kokar. Bunun için bu müellifler onun yerine P. Notatum'u açık agar kutularında yetiştirmek suretiyle 3 ile 6 nci gün arasında meydana gelen penisilin - agar'ı kullanmayı tavsiye ediyorlar. Kültürün yüz kısmında üreyen mycelium'u kaldırdıktan sonra, agarı kompresin üzerine yayarak, doğrudan doğruya yaraya tatbik ediyorlar. İçinde penisilin bulunan agarın, böylece 7 gün aktif kaldığı iddia edilmektedir.

3) **Vivicilline.** — Enoch ve P. N. Wallersteiner kültürünün yüz kısmında kadife gibi bir safiha teşkil eden mycelium'un altında bulunan mayi kültür tabakasıyla elde edilen bir suspension'u kullanıyorlar. Mantar bakımından zengin olan bu tabakanın hayvan üzerinde bizzat penisilinden daha aktif olduğu iddia edilmekte ve penisilin istihsal muameleleri sırasında tahribe uğrayan başka antibakteriyen maddelerin bunda bulunduğu ileri sürülmektedir. Bildirildiğine göre vivicilline penisilin'in bütün hassalarını saklamakta ve kan, çerahat ve autolysat'lara karşı tesir göstermekte ve ateş yükseltici etkisi bulunmamakta ve tek mahzuru zerk sırasında geçici olarak acı yapmasıdır. Yine ileri sürüldüğüne göre hayvanda 36-48 saat kadar süren tesiri bulunmakta ve idrarla atılması gecikmektedir.

### III. — Penisilin hakkında farmasötik nizam ve talimatlar

Büyük Britanya'da penisilin'in tedavide kullanışı son zamanlarda bir farmasötik talimatnameye tâbi tutulmuştur.

Ticaretteki penisilin müstahzarları 3 şekilde olabilir:

a) Brüt penisilin filtrası (P. C. F.),

- b) Brüt penisilinin kurutulmuş filtrası (P. D. C. F.),  
c) Penisilin tuzu (P. S.), bu, fizik yahut şimik bir muamele ile yukarıdaki şekillerden herhangi birinden ede edilir.

Bütün ticarî müstahzarların bazı testleri başarı ile geçirmiş bulunması şarttır :

1) **Kuvvet testi.** — Bu ünite ile ölçülür (mayı preparasyonlar için sm<sup>3</sup> ve katı olanlar için de mg. başına), P. C. F. de her miligramda en aşağı 0,75 O.U bulunacak; P. S. nin ünite bakımından zenginliği de miligram başına 150 O.U olacaktır.

2) **Steril'lik testi.**

3) **Anormal toksisite bulunmaması testi.** — Tetkik edilen ve 0,5 sm<sup>3</sup> den aşağı mayı hacmindeki O.U miktarı 2.000 olan bir müstahzarın venaya zerkinde yirmi beşer gramlık beş fareyi öldürmesi gerekir.

4) **Ateş yapıcı maddelerin bulunmaması testi.** — Sulu mahlûl halinde içinde 10,000 O.U bulunan tetkike tâbi bir müstahzar her biri 2,5 kilodan az ağırlıkta 3 tavşana Vena yolu ile zerkedilmekle hayvanların sıcaklık derecelerinin 1-2 santigrattan fazla artmaması gerekir.

Preparasyonların ampulleri penisilini tahrip etmeyen camdan yapılmış olacaktır. Etiket şunları gösterecektir: 1) Penisilinin enjektabl olup olmadığı. Eğer penisilin lokal kullanışa mahsus ise etikette «enjekte edilemez» yazısı bulunacaktır. 2) Penisilin bayağı bir eriticiden başka maddelerle karıştırılmışsa bu maddelerin cinsi ve kesafet derecesi yazılı olacaktır.

## B. — Tatbik şekli

Penisilinin tatbik şeklini ancak ana hatlarıyla göstermek mümkündür.

Çalışmaların bugünkü durumuna göre şu hususlarda, tecrübeler arasında mutlak bir uyuşma yoktur: 1) Lokal, umumî ve muhtelif tedavilerden her birinin üstünlükleri; 2) tatbik yolları; 3) kullanılacak dozlar ve 4) tedavi müddeti.

Tedavi kaideleri bir taraftan ulaşılması istenen sonuca, öteki taraftan da iktisat düşüncelerine göre tarif edilmiştir. Yakın bir

gelecekte hekimlerin emrine daha fazla miktarda penisilin verilmesiyle şimdiki usul ve dozajların değişmesi mümkündür.

Son neşriyattan yeni bazı bilgiler tebarüz etmektedir. Her vakit göz önünde tutulması gereken bir şey varsa, o da penisilin ancak kendi inhibition tesirine karşı hassas olan mikroorganizmalara müessir olduğu keyfiyettir. Şu halde her vak'ada önceden yalnız intan jerminin (penicilino-sensibl) cinsten olmasını aramakla kalmamalı, hastada tecrit edilen suşun penisilin tarafından inhibe olmasını da incelemelidir.

Bir taraftan da, antibakteriyen kudretlerini sık sık tester etmek suretiyle, kullanılacak penisilinlerin aktivitelerini muhafaza edip etmediklerini kontrol etmelidir.

Bazı İngiliz veya Amerikan hastanelerinde ayrıca bu işte ihtisası olan bir doktor jerimlerin bakteriyolojik olarak hüviyetlerinin tesbiti, pensilin preparasyonların hazırlanması ve kontrolü ve nihayet tedavi plânını düzenleme işiyle vazifelendirilmektedir.

1) Lokal tedavinin gayesi, içinde penisilin bulunan müstahzar maddeyi enfekte bir satıhla temasa getirmek yahut da onu vücudun tabii veya bu maksatlarla açılmış bir boşluğuna sokmaktır.

Boşluklara zerkedilen bu mahlûller en çok penisilin kalsiyum tuzundan yapılmaktadır. Oldukça kesif penisilin mahlûlleri kullanmak suretiyle (her  $sm^3$  su için 1.000 O.U.) zerkedilen ortalama dozlar az bir hacim tutar: 5-10  $sm^3$ .

Enfekte satıhlara yapılacak tatabik şekilleri şunlardır:

— İçinde her  $sm^3$  de 250 O.U. bulunan kalsiyum tuzu mahlûlü püskürtülmesi, Mc Kenna bu maksat için bir pülverizatör tarif etmiştir; bunun yan tarafında bulunan bir küçük depo, alet yan yatırılarak doldurulmakta ve böylece belirli miktarda solüsyon pülverize edilebilmektedir. Bu püskürtme usulünün, tesiri çabuk geçici olmak gibi, bir kusuru vardır.

— Sulfanilamide yahut sulfathiazol ile karıştırılmış calcique penisilin tuzu ile pudralamak. Ekilecek miktar, örtülmek istenin enfekte satha göredir. Penisilin bakımından zengin bir tozdan (gramda 5.000 O.U.) ekseriyetle 1-2 gram kadar ekmek maksada yeter. Eğer ekilen yara yüzü bolca cerahatli ise ifrazat, tozu çabukça alıp götürür yahut dilüe hale getirir. Bunun için de toz ekme usulü intanlı yaralarda daha çok başlangıçta yahut da en sonra ve granülasyon safhasında işe yarar.

— Biraz yukarıda başlıca formüllerini gördüğümüz kremlerin tatbiki: bunlar da cerahatli safhada uygundur.

Lokal tatbikin şekli ne olursa olsun tedavi tekniğinde gözönünde tutulması gereken bazı esaslı prensipler vardır:

a) Müstahzarda her vakit yalnız müessir cevher kullanılmalı; antibakteriyen aktiviteleri haftada bir iki defa kontrol edilmelidir.

b) Yalnız steril müstahzar kullanılmalıdır. Materyelin hazırlanmasında asepsi hataları müstahzarı, tedavi edilecek bölgeyi, bilhassa penisiline karşı dayanıklı olan, gram menfi bakterilerle buluşturabilecek bir madde haline koyar. Mahlûlleri, kullanmadan önce bir Seitz süzgecinden geçirmek iyi bir tedbirdir.

c) Penisilin preparasyonlarını yalnız olarak kullanmalı, aktivitesini yok edecek herhangi bir antiseptikle birlikte tatbik etmemelidir.

d) Aktif preparasyonu enfekte sathın her tarafıyla temas edecek şekilde kullanılmalıdır; onun tesirinden uzak kalan her mikrop mihrakı, ileride rechute'lere sebep olur. Şu halde önce yaranın şirürjikal temizliği ile işe başlanarak nekroze olan kısımlar ayıklanmalı, yabancı cisimler çıkarılmalı bütün kuytu köşe bucak ve çukurluklar dümdüz yapıp meydana çıkarılmalıdır.

e) Bakteriyostatik tesirin yeter müddetle kendini gösterebilmesi için, aktif preparasyon tedavi edilen satıhla uzun zaman temasta bırakılmalıdır. Bu gerekli nokta cerrahları, meselâ harp yaralarının hemen dikilmesi yasağı gibi, kaide hükmüne girmiş bazı usulleri değiştirmek zorunda bırakmıştır. Bunlar bazı yaraları erkenden dikip böylece uzun zaman penisilinle dolu olarak bırakılacak boşluklar meydana getirmek tekniğini tecrübe ettiler ve bunda başarı elde ettiler.

2) Umumî tedavinin gayesi intana uğramış bir organizmaya parenteral olarak muayyen üniteye penisilin vermektir.

Verilen dozlar plazmada yeteri kadar bir bakteriyostatik kesafet yaratabilecek ve bunu uzunca zaman bu seviyede tutabilecek miktarda olmalıdır. Bu miktarlar her jerm çeşidine göre oldukça geniş ölçüde değişir, bunun içindir ki, bunları vakanın hususiyetine göre ayrı ayrı belirtmek zorundayız. Orta vehametteki vakalarda mutad olan dozlar 24 saat için 120.000 O.U. kadardır, daha ağır vakalar bu ünite miktarının iki ve üç misline çıkarılmasını gerektirir. Ortalama doz hastanın vücut ağırlığına göre kilo başına 2.000 üniteye tekabül eder.

24 saatlik toplu doz:

- a) Aralıklı olarak tekrarlanan zerkler,
- b) Damla halinde sürekli akıtma, suretiyle verilebilir.

a) Tekrarlanarak yapılan zerkler — Her üç saatte bir 15.000 O.U zerk (sm<sup>3</sup> de 5000 ünitelik penisilin sodyum tuzunun sulu mah-lülü) orta dozdur. Bu miktar icabına göre daha az olarak 10.000 ya-hut da daha çok olarak 20.000 ve 25.000 O.U olabilir. Enjeksiyonlar aksaksız olarak yapılmalıdır, her gecikme veya unutma kanda bak-teriyostatik ajansız geçen devreler meydana getirir. Geceleri de aralıksız olarak tekrarlanan bu enjeksiyonlar hastayı yorar; fakat buna katlanmasını bilmelidir çünkü 24 saatlik zerk sayısını azaltabilmek için her zerkin miktarını artırmak tavsiye edilemez. Bazı ağır vakalarda enjeksiyonları iki saatte bir tekrarlamak bile ge-rekir.

Zerkler aşağıdaki yollardan yapılabilir:

— Vena yolu ki bu, acısızdır. Sürekli olarak bir hekimin bulun-masını gerekli kılar. C. Lysons hastalarında, hiç bir arıza görmeden 500 zerk yapmış olmakla beraber enjeksiyonların tekrarı, kullanılan damarda thrombo phlébite yapabilir. Beri taraftan da bazı penisil-in cinsleri ateş yapıcı olduğundan bu yoldan zerk edilemez; fakat şimdiki saf penisilinlerle bu arıza gittikçe az görülmektedir.

— Adale yolu. Bu yolla zerk acıdır; bu acı bazı kere yanma şeklinde olur, çok defa geçici ve sönüktür. Fakat ne de olsa günler-ce ve her 24 saatte 8 defa tekrarlanan bu rahatsızlık, eninde sonun-da hastada bir sinirlilik uyandırır ki, bunu yatıştırmağa çalışmak gerekir.

A. Fleming adale yolu ile kullanılacak müstahzarlara %1 nisbe-tinde procaine (novocaine) ilâve eder ki, bu miktar penisilin'in aktivitesi üzerine fena bir tesir yapmadan acıyı azaltmağa yetmekte-dir. Bu zerk yolu aynı zamanda, vena yolu ile kullanıldığı takdirde, ateş yapan penisilin cinslerinin kullanılmasını da mümkün kılar.

— Deri altı yolu. Bu da, bilhassa az hacimde mayi içinde eritil-miş yüksek penisilin dozları kullanıldığı zaman, acıdır.

b) Goutte à goutte olarak sürekli akıtma 24 saat hiç aralıksız işliyecek surette ayarlanır. 24 saatte verilecek olan ünite miktarı hasta organizmaya gerek rehydratation için ve gerekse diyürez. ya-hut icaba göre sindirme borusunu dinlenmeye bırakmak için, veri-

lecek olan, fizyolojik serumun içine (ki bunda % 5 dextrose yahut glucose de bulunacaktır) katılmak suretiyle verilebilir; orta bir dozaj her  $sm^3$  eritici içinde 50-100 O.U ya tekabül eder.

Goutte à goutte aşağıdaki yollarla olabilir:

— Vena yolu ile. Burada akıtma temposu dakikada ortalama olarak 20-40 damladır. Bu yolun üstünlüğü kanda çok çabuk bir bakteriyostatik seviyeyi sağlaması ve bu seviyenin sürekli olarak sabit kalmasındadır; bunun için de ağır vakalarda tavsiye edilir. Ekonomik bakımdan en güzel usuldür (Herrell; Fleming). Mahzur-ları da damara sokulmuş olan kanülden akımın devamını kontrol et-mek zarureti, damlanın verildiği kolun hareketsiz kalması - akma günlerce sürerse hayli güçtür - ve bunlardan başka bir de lokal ola-rak Thrombo-phlébite teşekkülünün daha çok görülmesidir (Ly-sons). Bu sonuncu arıza çok saf mustahzarların fazla dilue solüs-yonlar halinde kullanılmasıyla ve bir de iğnenin yerinin arada, yer değiştirmesiyle önlenebilir. Martin bu thrombose'u önlemek için her  $sm^3$  penisilin mahlülü için 3 ünite Héparine kullanıyor ve akım temposunu dakikada 35 damla olarak ayarlıyor.

— Adale içine. A. Fleming ve Harris bu yolu en seçme olarak kabul ediyorlar, çünkü phlébite tehlikesi yoktur ve iğnenin bacağı sokulmaması hastayı mutlak bir hareketsizlikten kurtarmaktadır. Bu metotta hiç acı yoktur ve eğer penisilin katıldığı fizyolojik serum miktarı  $100 sm^3$  i geçmezse hiç bir lokal reaksiyon da görülemez. Damlanın temposu dakikada 10 olmalıdır<sup>[1]</sup>. Bu metodun diğerleri-ne karşılık mahzuru penisilin kanda pek yavaş kendini gösterme-sidir. Bundan başka Morgan, Christie ve Roxburgh. bütün muame-meleler mutlak bir steriliteye dikkat ederek yapılmadığı takdirde, intan arızalarının da meydana gelebileceğini bildirmişlerdir. (Basil coliforme apsesi).

— Deri altı yolu ile. Bu yolun bir fenalığı yukarıdakine nisbet-le daha acılı olmasıdır. Damlanın temposu burada ağır olacaktır (da-kikada 10 damla) çünkü böylece yavaş yavaş bir imtias sağlanabi-lir. Bloomfield, Rantz ve Kibby, vena yolu ile verilen aynı dozaja karşılık, plazmada onun yarısı kadar az bir penisilin seviyesi sağla-dığı için bu deri altı yolunu tavsiye etmiyorlar.

[1] Osborne bu iş için «Eudrip» adlı bir alet tarif etmiştir. Bu alet adale içine çok az hacımdaki bir eritici içinde penisilin akıtılmasını mümkün kılmakta-dır. (Ekde: penisilin adale içi perfusion'u bahsine bakılacak).

Deri altı ve adale içi akıtmalarda penisilinin imtisası için geçen ilk saat zarfında kanda yeter bir seviye meydana getirmek maksadıyla daha önce enjeksiyon suretiyle hastaya yüklü bir doz penisilin verilmelidir.

Penisilin tedavisine devam müddeti, bahis mevzu olan jerme, vakanın ağırlığına ve hastalığın had veya müzmin safhada oluşuna göre değişir. Ortalama bir müddet 5-7 gündür; bazı hastalıklar için üç günlük ve hattâ daha az bir akıtma yahut zerk yetmekte; bazı daha ağır veya müzmin vakalar ise hafta ve belki de daha fazla tedaviye lüzum göstermektedir.

Özel tedavi şekilleri. — Penisilinin kandan sefalo - raşidiyen suyuna, plevraya, oynakların synoviallerine geçmesindeki zorluk, bu boşlukları ilgilendiren intan vakalarında bunlara lokal olarak enjeksiyon zaruretini doğurmuştur.

a) **Sefalo - raşidiyen suyuna.** — Lombaire, sous - occipital yahut ventriculaire yolla her  $sm^3$  de 5.000 O.U bulunan bir penisilin sodyum tuzu enjekte edilir. Ve önceden zerkedilecek mayi kadar raşidiyen su boşaltılır. Ortalama miktar her zerk için 10.000 O.U dur; daha fazla ünite zerki bir réaction meninge'e sebep olabilir. (Cairns ve Duthie). Zerkler 12 saat aralıkla yapılabilir.

b) **Plevra boşluğuna.** — Cerahatli plörezilerde cerahat boşaltıldıktan sonra penisilin in situ olarak plevraya sevk edilir, çöklük olarak her  $sm^3$  fizyolojik serum içinde 1.000 O.U luk penisilin kalsiyum tuzu kullanılır. Burada enjekte edilen miktar değişiktir; 5.000 O.U (Fleming); 30.000-40.000 O.U (Tillet ve Cambier) ağır vakalarda 60.000 O.U (Bennet ve Parkes). Enjeksiyonlar ancak her iki günde bir tekrarlanacaktır. Enjeksiyon tekniği için (Penisiline ek kitabına bakılacak).

### C. — Penisilinden doğan hâdise ve ârızalar

Penisilinle tedavide en mühim olan, ciddî hiç bir ârıza ve hâdise ile karşılaşılması keyfiyetidir. Bu ilâcın sebep olduğu tek bir ölüm vakası kaydedilmemiştir.

1) Penisilinin dokular ve organlar üzerine hiç bir kötü tesiri yoktur:

— Kan: Penisilinle tedavide anemi görülmez, tersine olarak Toxi-infection'dan ileri gelen Hématie azalması, bu ilâcın tatbiki ile birlikte çabucak ortadan kalkar. Lökositlerde hiç bir azalma olmaz (M. E. Florey).

— Böbrekler: Hiç bir vakit albüminüri yahut silendrürü görülmez. Pek nadir olarak ve pek hafif olmak üzere kanda üre artması görülebilir (G. Lysons), ki bu da daha tedavinin kesildiği gün normal seviyeye düşer. Bu hâdisenin tedavi sırasında bol miktarda bakteri tahribinden (Florey) yahut (uréase) in kısmî ve geçici bir inhibition'undan ileri geldiği sanılıyor (Turner).

— Yaralardaki dokular: Penisilin lokal olarak tatbikinin, dokuların anatomik bakımdan tamirini hiç bir suretle güçleştirdiği sanılmamaktadır (Selbie ve Mc Intosh).

2) Saf olmaktan ileri gelen olaylar, ancak bazı cins penisilinlerle görülür. G. Lysons bu hâdiselerin bir listesini vermiştir:

- Ateşli yahut ateşsiz olarak titremeler,
- % 20-30 nisbetinde éosinophilie,
- Baş ağrısı,
- Yüzde ihtikanla birlikte lipothymie isitdadı,
- Ağızda kötü bir tat,
- Husyelerde batmalar,
- Adale krampları (Lekely ve Swirsky).

Ateş yapıcı unsurlardan iyice ayrılmış olan bazı cins penisilinlerin yaptığı ateşli ve titremeli reaksiyonlar dışında tedavi müddetince ilk 3-5 gün hafif ve intizamsız bir ateş oynaması görülebilir ki bu, müstahzarın toksik oluşundan ziyade bakteri enkazının çabukça rezorpsiyon'undan ileri gelir (M. E. Florey).

3) Bütün bunlar bir tarafa bırakılırsa, hakikatte penisilin tedavisinin mahzurları sadece şunlardan ibarettir:

- Adale içine zerklerdeki lokal ağrılar,
- İçinde damla verilen damarda meydana gelen thrombo-phlébite; bu hâdise bir kaç damarın birden sclérose'una sebep olabilir ve dolayısıyla tedaviye devamı imkânsız kılar (Keefer, Blake ve başkaları tarafından tedavi edilen 500 hastalık bir seride 19 vakada ve G. Lysons'un 209 hastasında da oldukça sık olmak üzere). Yukarıda buna karşı alınacak tedbirleri göstermiştik.

— Raşidiyen yoldan çok kesif dozlar halinde verilen penisilin de tâli olarak réaction méningée.

4) Nihayet bir de, **Penisiline karşı bazı sensibilisation** vakaları da bildirilmiştir:

— Urtiker, Keefer ve Blake ve başkaları tarafından (500 hastada 14 vaka) ve G. Lysons tarafından (209 hastada 12 vaka yani % 5,7) bildirilmiştir. Bu ârıza tedavinin başlangıcında olduğu kadar sonunda da görülebilir ve hattâ tedavi bittikten bir kaç gün sonra bile meydana çıkabilir. Urtiker nöbeti çok defa 3-5 gün sürer ve penisilin kesilmesinden müteessir olmaz. Tedaviye tekrar başlama, G. Lysons'a göre, bu deri reaksiyonlarını tekrar davet etmez; Criepe'e göre ise bu başlayış onların yeniden meydana gelmesini kolaylaştırır.

— Eczema. Pyle ve Rartner, penisilinle uğraşan bir hekimde had Eczema şeklinde görülen el ve yüzde temas dermatiti ve blefarit vakası bildirmişlerdir. Bu zat çok saf bir kristalize penisilin mahlûlünün, cildine tatbikine karşı şiddetli bir reaksiyon gösteriyordu.

— Penisilinle meydana gelen ürtikerle birlikte bazı négatif sensibilisation testleri de görülür (intradermoréaction, ophthalmoréaction, Prausnitz-Kustner reaksiyonu gibi), (G. Lysons). Criepe de tedaviye tekrar başlamakla müşahede ettiği ağır ürtiker vakasında bazı positif testlerle (intradermoréaction, Prausnitz-kustner, précipitine'ler reaksiyonu) başka negatif testlerin bir arada görüldüğünü bildirmiştir (kobay'ın damar yolu ile sensibilisation'u gibi). Criepe; Feinberg de şu garip biyolojik hâdiseyi bildirmişlerdir: Bunların hastalarında penisilinle intradermique müsbet bir reaksiyon görülmüş fakat P. Notatum esaslı bir antijenle hiç bir reaksiyon vermemişlerdir.

Penisilin deri içine zerki mutad olarak hemen meydana gelen fakat çabuk kaybolan bir lokal taharrüş yapar. Welch ve Rosenberg kristalize ve sodyum penisilin tuzu müstahzarı ile tuberculinique tipte ve 48 saat sonra meydana çıkan bir deri reaksiyonu bildirmişlerdir. Bu reaksiyonla birlikte kanda précipitine ve antikor görülmemiştir.

Penisilinle karşı sensibilisation ekseriyetle atipik ve geçici vastsıftadır (G. Lysons). (Penisiline ek kitabına da bakılacak).

## BÖLÜM VI.

### PENİSİLİNİN TABABETTE TATBİKİ

1934 ve 1944 yıllarında penisilinin tıbbî tatbiklerine dair bir çok raporlar neşredildi. Bunların başlıcaları, tarih sırasıyla şunlardır:

1934 de M. E. Florey ve H. W. Florey'in (15 vaka); Keefer, Blake, Marshall ve arkadaşlarının (vaka); G. Lysons'in (209 vaka);

1944 de Herrell'in (62 vaka); Bloomfield, Rantz ve Kibby'nin; Dawson ve Hobby'nin (100 vaka); Denny, Shollenberg ve Pyle'in (276 vaka); Anderson'ın, Herrell, Nichols ve Heilman'ın (150 vaka).

Bu raporlardan başka münferit vakalara ait bir çok neşriyat daha vardır.

Şimdi bu raporların, çeşitli hastalıklarda penisilin tedavisinin gösterdiği tesirler hakkında verdikleri bilgileri, intanı yapan jerm bakımından sınıflandırma suretiyle, analize edelim.

#### A. — Stafilokok intanları

Staph. aureus penisiline karşı in vitro olarak hassas görülen ilk jermidir (Fleming). Klinikte elde edilen sonuçlar lâboratuvar tecrübelerinin vaitlerine tam olarak uygun çıkmıştır.

Bu jermi meydana getirdiği hastalıkların vahimliği ve sulfamid mustahzarlarının buna karşı az tesirli olması keyfiyeti karşısında bu, penisilinoterapi'nin ilgi çeken noktasıdır.

Sırasıyla şunları gözden geçireceğiz:

- Stafilokoktan ileri gelme iptidaî yahut tâli septicemiler;
- Septisemisiz hastalıklar;
- Osteomyelitler.

1) **Septisemiler.** — Şunu hatırlatalım ki, tedavi görmeyen septicemilerde ölüm nisbeti hemen hemen % 96-98 dir (Giroire). Sulfamid müştaklarının ve hele sulfathiazol'in kullanılışı bu ölüm nisbetini % 65 e kadar indirmiştir.

Neşredilmiş olan penisilinle tedavi görmüş vakaların tahlili (hülâsası tablo 1 de) % 23,5 nisbetinde bir ölüm rakamı vermek-

tedir. Anderson bu yeni ilâçla tedavi görmüş 550 belirli vakada % 29 ölümden bahsetmektedir.

Aşağıdaki tabloda, kanda staph. aureus'ın bulunması suretiyle, teşhis her defada bakteriyolojik olarak teyit edilmiş; şifada jermın kandan kayboluşu ve uzun zaman hémoculture'lerin menfi kalışı ile tesbit edilmiştir.

Bu tabloda gösterilmiş olan vakaların analizi şunları göstermektedir:

a) Toplu sonuçlar. — Penisilin tedavisiyle stafilokok septisemilerinde 4 vakada 3 ünün şifasını sağlamak mümkündür. Klinik olarak iptidai olan septisemilerde daha iyi sonuçlar beklemek mümkündür; Keefer, Blake ve arkadaşlarının 10 esansiyel bakteriyemi vakasından 9 u şifa bulmuştur.

b) Başarısızlığın sebepleri: Her şeyden önce vakalarda andokardit'in bulunuşudur (Tablonun 45 ölüm vakasında 17 andokardit vardır.)

— Bundan sonra vasat meselesi gelir: Hastaların yaşlı, diyabetik yahut da, (penisilinın meme çocuğunun septisemisinde bile parlak neticeler vermesine rağmen) küçük yaşta çocuklar olması.

— Bronkopnömoni, parapleji gibi ihtilâtların bulunması,

— Bunlardan başka penisilin dozağının yeter derecede olmayışı yahut da tedavinin pek çabuk kesilmesi gibi şeylerdir.

c) Tedavide doz ve müddet. — Bütün müellifler 24 saatlik dozun yüksek ve 150.000 O.U raddelerinde olması ve yeteri kadar uzun devam etmesi (7-10 gün bazı kere 2 hafta) hususunda mutabıktırlar. Bazı septisemiler top yekûn 400.000-500.000 O.U ile şifa bulduğuna bazıları için ise 2.600.000 O.U. ye kadar çıkmak gerektiğine göre, (Florey'in akciğer apsesi birlikte 2 septisemi vakası) bir stafilokoklu septisemi vakasının tedavisi için, bir buçuk milyon üniteye yakın bir doza lüzum vardır. Şunu hatırlatalım ki, stafilokok hastalıklarında yeter dozla yapılmayan bir tedavi kisbî bir penisilino-rezistans yaratabilir.

d) Müelliflerin seçişine göre tatbik yolu adale içi yahut da Vena yoludur. Sürekli akıtmanın günlük dozları azaltmak gibi faydaları vardır (Herrell, Nichols ve Heilman Vena yolu ile sürekli damla usulüyle günde 80.000 ünite ile tedavi ettikleri 25 vakada % 92 şifa elde etmişlerdir). Bu damla usulü Vena yahut adale içine olabilir.

**Tablo I**  
**Stafilokoklu Septisemiler**

Müellif	Tedavi edilen hasta adedi	Şifa sayısı ve %	Tesirsiz	Ölü	Müşahede
Abraham, Chain					
Florey . . . . .	1	1	0	0	Femur de osteomyelit
Florey	3	3	0	0	
Keefer, Blake					
Marshall . . . . .	91	54 % 60	3	34	54 şifa } 22 osteomyelit de } 18 şifa. } 10 deri afetinde } 10 şifa. } 10 iptidai septisemi- } de 9 şifa 34 ölüm { 9 andokardit } içinde { 3 diyabet.
G. Lysons . . . . .	10	7	0	3	Ölümlerden: 2 andokardit 1 şifa: Staph. ve Strepto. muhteit vak'a.
Dawson ve Hobby	18	15 % 85	0	3	Ölenler: andokardit, parapleji, 19 günlük bir çocuk.
Herrell . . . . .	14	12 % 88	0	2	Ölümler: 2 andokardit.
Herrell, Nichols ve Heilman . . . . .	25	23 % 92	0	2	Ölümler: 2 andokardit.
Fleming (müellife yapılan tebliğ) . .	20	19 % 95	0	1	Ölen: 1 andokardit.
Anderson ve Hill .	1	1	0	0	Bir çok pyiémie mihrakları.
Likely ve Swirsky	1	1	0	0	Stafilokokun kandan yavaş kaybolması.
Nicholson ve Anderson . . . . .	1	1	0	0	Sinus caverneux'de thrombo phlébite.
Ranger . . . . .	2	2	0	0	Etrafta osteomyelit.
Schlossberg . . . . .	1	1	0	0	
Silverthorne . . . . .	2	2	0	0	9 yaşında ve 6 haftalık çocuklar
Wickstrom ve Heble . . . . .	1	1	0	0	Ethmoidite ve göz çukuru apsesi.
Williams ve Nichols . . . . .	1	1	0	0	Alın kemiğinde apse.
Yekün . . . . .	192	144 % 75	3	45	

(1) Not: Léopold ve Mc Dermott son defa başarı ile tedavi edilmiş 2 yeni septisemi vak'ası bildirmişlerdir.

e) Elde edilen sonuçların etüdü, ateşin tedavinin 3 veya 4 üncü günü düşmesini esas tutmak suretiyle, yalnız kliniğe değil de her şeyden önce hémoculture'lerin steril çıkmasına dayanır ve bu muakkamlık mutad olarak ikinci hafta içinde başlar. Fakat bazı defa enjeksiyonların sonu alınmadan görülmüyebilir de (Likelt ve Swirsky).

2) **Bakteriyemisiz stafilokok hastalıkları.** —Bunda başarı, kanda mikrop bulunan vakalardakinden daha parlaktır. Anderson 1000 belirli vakaya ait şu sonuçları veriyor (referans göstermeden); şifa = % 81 ölüm = % 19. II sayılı tabloda neşredilmiş literatürde bulabildiğimiz sonuçları hülâsa ettik:

**Tablo II**  
**Bakteriyemisiz stafilokok hastalıkları**

Müellif	Tedavi sayısı	Şifa sayısı %	Tesirsiz	Ölüm	Müşahede
Keefer, Blake, Marshall . . . . .	137	109 % 80	17	11	Ölümler: ölüm halinde geliş
G. Lyson . . . . .	79	69 % 87	9	1	Çok çeşitli vak'alar
Dawson ve Hobby	19	15 % 78	4	0	Başarısızlık: 2 kronik osteomyelit. 2 idrar yolu kronik enfeksiyonu.
Herrell . . . . .	28	22 % 78	2	4	16 ağır cellulite
Yekûn . . . . .	263	215 % 81,7	32	16	

Böylece neşredilmiş 263 vaka üzerinde: % 81,7 şifa ve % 6 ölüm kaydetmiş oluyoruz ki, bu, Anderson'un şifa yüzdesinin aynidir.

Bu sonuçlar hem az miktar dozları hem de az müddetli tatbiki gerektirmiştir. Bu işte bir kaide göstermek mümkün değildir, iyi bir klinik sağ duyusu ne zaman kuvvetle hücum gerekeceğini ve ne zaman orta dozların yetebileceğini gösterecektir.

**Tablo III**  
**Septisemisiz çeşitli stafilokok hastalıkları**

Teşhis	Tedavi sayısı	Şifa	Tesirsiz	Ölüm	Müellif	Müşahedeler
Menenjit	1	1	0	0	Abraham, Chain,	Damar çatlamasıyle ölüm. 1 vak'a beyin absesi. Raşidiyen penisilin.
	2	2	0	0	G. Lyons	
	2	2	0	0	Evans	
	1	1	0	0	Fleming	
	6	6	0	0		
Sinus cavernoux thrombos'u	1	1	0	0	Florey	
	1	1	0	0	Goodhill	
	2	2	0	0		
Ampiyem	9	7	1	1	Keefer, Blake	Plevra içi penisilin.  7 aylık bebek
	2	2	0	0	Lyons	
	1	1	0	0	Bennet, Parkes	
	1	1	0	0	Flynn	
	13	11	1	1		
İdrar yolları	4	4	0	0	Lyons	Kronik vak'alar.
	4	4	0	0	Herrell, Nichols	
	2	0	2	0	Dawson, Hobby	
	10	8	2	0		
Füronktiloz ve antraks	1	1	0	0	Abraham, Chain	
	6	6	0	0	Coleman ve Sake	
	7	7	0	0		
Apse	12	11	1	0	Lyons	Umumi tedavi. Akciğer absesi.
	2	2	0	0	Dawson ve Hobby	
	14	13	1	0		
Deri ve deri altı hastalıkları	23	19	4	0	Keefer, Blake	Lokal ve umumi tedavi. Etrafta münteşir cellulite. Yüzde cellulite. Ağır cellulite Münteşir cellulite.
	12	11	1	0	Lyons	
	16	15	1	0	Herrell	
	3	3	0	0	Denny, Shallenberg.	
	9	7	2	0	Herrel, Nichols	
	5	5	0	0	Barron, Mansfield	
	68	60	8	0		
Enfekte yanıklar	9	5	0	4	Keefer, Blake	Umumi ve lokal tedavi.
	2	1	0	1		
	11	6	0	5		
İntanlı yara	21	17	4	0	Lyons	Umumi tedavi.
Parotidit	2	2	0	0	Lyons	

Burada başarısızlıklar her şeyden önce kronik bir osteomyelit bulunmasından ileri geliyor; buna ayrıca bir bölüm tahsis edeceğiz. Stafilokoktan olma idrar yolu enfeksiyonları oldukça inatçıdır (Hobby ve Dawson).

Sonuçları klinik teşhisi bakımından incelemek enteresandır. Bunlar III sayılı tabloda hülâsa edilmiştir. (Sahife 85)

Bu tablonun tetkiki penisilin'in tesir gösterdiği Staph. a. vakalarının ne kadar çeşitli olduğunu göstermektedir.

a) Menenjit: Neşredilmiş olan septisemisiz 6 sade menenjit vakasında hiç bir başarısızlık, hiç bir ölüm vakası yoktur. Bunlarda tedavi hem umumî olarak hem de raşidiyen yolla yapılmıştır. Fleming kendi vakasında raşidiyen yoldan oldukça hafif dozlar kullanmıştır: 5000 O.U luk da bir zerk yapmış olmasına karşılık umumî tedavi 18 gün içinde 1.605.000 O.U yu bulmuştur. Evans hastasını 9 gün müddetle günde raşidiyen olarak 5.000 O.U ile iyi etmiştir. Dawson ve Hobby 1-2 günde bir 20.000 O.U nun raşidiyen yoldan yapılmasını tavsiye ediyor.

b) Sinus caverneux'nün trombozu. — Bu hastalık çok yüksek derecede vahimliğine rağmen 2 vaka şifa ile neticelenerek tedavi edilmiştir; bunlara Nicholson ve Anderson'un bir septisemi vakasındaki başarısı da ilâve edilebilir. Burada kullanılan ortalama dozlar çok yüksek olmuştur; 1.600.000 O.U ya yakın.

c) Cerahatli plörezi. — Neşredilen 11 vakada 9 başarı, 1 başarısızlık, bir ölüm görülüyor. Burada tedavinin hem umumî, hem de plevra içi lokal olması gerekiyor. Keefer ve Blake., plevra içindeki mayinin kabil olduğu kadar tam olarak boşaltılmasından sonra, iki günde bir 40.000-50.000 O.U enjekte edilmesini tavsiye etmektedir. Dawson ve Hobby'ye göre her enjeksiyonda 20.000 ünite yeter görülmektedir.

d) İdrar yolları enjeksiyonları. — Kronik vakalar yanında had vakalarda sonuçlar daha iyidir. Dawson ve Hobby'ye göre kroniklerde başarısızlık % 50 dir.

e) Füronkl ve antraks. — Bu hastalıklar tedaviye çok güzel cevap vermektedir. Coleman ve Sako meme çocuğunda 6 başarı vakası bildiriyorlar. Burada dozlar bir yaşından küçük çocuklarda 3 saatte bir 10.000 O.U yu bulmak suretiyle oldukça yüksek olmuştur.

f) Deri ve deri altı hastalıkları. — Bir çok ve yayılcı cellulite vakaları bir çok müellifler tarafından başarı ile tedavi edilmiştir. Tedavi bunlarda hem umumî hem de deriye şaklar yapıl-

dıktan sonra deri altı dokuya penisilin mahlûlü instillation'u yapılmak suretiyle lokal olmuştur.

g) Stafilokokla intana uğramış yanık ve yaralar da gerek umumî ve gerek lokal tatbiklerle tedavi edilmiştir. Bu bahse, şirürjikal bölümde, lokal tatbikleri gözden geçirirken yine döneceğiz.

3) **Osteomiyelitler.** — Bunlar ayrı bir sınıf teşkil eder. Toplu olarak bakılırsa burada penisilin tedavisinin sonuçları kronik vakalara karşılık had vakalarda daha parlaktır.

Had vakalarda penisilin bazı defa yalnız lokal tedavi ile bile tam şifa veriyor; bazılarında da enjeksiyonu tahdit ve lokalize etmekte ve böylece şirürjikal müdahalenin sahasını daraltmaktadır. Kronik vakalarda cerrahî tedavi mutlaka lâzımdır; çünkü; başarısızlık, her şeyden çok ölmüş doku kısımlarının kalmasıyla jermeler örtülerek bunların penisilin tesirinden kurtulmasındandır.

Aşağıdaki iki tablo had ve kronik vakalar hakkında neşredilmiş sonuçları göstermektedir.

**Tablo IV**  
**Stafilokoktan ileri gelme akut osteomiyelit**

Müellif	Tedavi sayısı	Şifa ve %	Tesirsiz	Ölüm	Müşahedeler
Florey . . . . .	5	5	0	0	1 vak'ada gözen kuru enfeksiyonu
Keefer, Blake . . .	55	48	7	0	
Lyons . . . . .	16	15	1	0	Bunlardan 4 ü kafa enfeksiyonu olup hepsi şifadır.
Herrell, Nichols Heilman . . . . .	11	11	0	0	9 tanesi alın kemiği osteomiyeliti.
Mac Adam, Duguid . . . . .	6	6	0	0	Kemik iliğine damla
Kibby ve Hepp . . .	5	5	0	0	Yüz kemiği intanları
Mowlem . . . . .	16	16	0	0	Çenede osteomiyelit
Robertson . . . . .	7	7	1	0	Çocuk: 6 sında C. müdahale
Yekûn . . . . .	121	112 % 93	9	0	

Tablo V

## Stafilokoktan ileri gelme kronik osteomyelit

Müellif	Tedavi sayısı	Şifa ve %	Testersiz	Ölüm	Müşahedeler
Florey . . . . .	1	1	0	0	
Denny, Shallenberger . . . . .	4	0	4	0	Şirürji müdahalesi gerekmiştir.
Herrell, Nichols . . . . .	11	0	11	0	Şüpheli sonuçlar.
Alston, Bailey . . . . .	2	2	0	0	Brüt penisilin pansımanı.
Robertson . . . . .	18	3	15	0	15 başarısızlıktan: 8 geçici salâh. 8 tane kırıkta olma osteomyelit.
Yekün . . . . .	36	6 % 16,6	30	0	

Hülâsa olarak: acut osteomyelitlerde, neşredilen vakalarda % 93 şifa vardır; kronik şekillerde ise şifa nisbeti % 16,6 ya düşmektedir.

**I. Acut osteomyelit.**— Burada bir kaç mühim noktanın belirtilmesi gerekir:

a) Penisilin tedavisi, yıldırım şekillerinde bile ölümü ortadan kaldırır görünmektedir.

b) Çocuklar ve bebekler de büyükler gibi, tedaviye iyi cevap vermektedirler (Robertson, Florey).

c) Umumî penisilin tedavisi 350.000 O.U dan 1.600.000 ve daha fazlaya kadar değişen dozları gerektirmektedir.

En seçme yolun yavaş akıtma suretiyle Vena ve bilhassa adale içi olduğu sanılıyor (Robertson) Mac Adam, Duguid ve Challinor kemik diyafiz boşluğuna yavaş akıtma ile 100 sm<sup>3</sup> mayide eritilmiş günlük penisilin dozunu instiller etmeğe muvaffak olmuşlardır.

Tedavi en aşağı 2-3 hafta ve lüzumunda daha bile fazla sürmelidir. Osteomyelit uzun bir penisilinoterapi için başlıca endikasyonlardan biri olduğu muhakkaktır.

d) Çok defa penisilin tedavisine ortopedik yahut şirürjikal müdahalenin de katılması gerekmektedir.

Hasta uzvun alçı tesbiti çok defa gereken bir müdahale olarak kalmaktadır.

Şirürjikal müdahale dar bir çerçeve içinde kalır:

— Bazı vakalarda, biriken cerahatin kalınca bir iğne ile çekilmesinden ibaretir;

— Çok defa kapalı olarak biriken cerahati akıtmak için şak ve alt kısımdan drenaj;

— Séquestre'ler varsa, bunların çıkarılması; bu müdahalede aceleye lüzum yoktur, toxi-infectieux tezahürlerin durması beklenebilir. Kibby ve Hepp sekestrotominin 3-4 haftalık penisilinden sonra yapılmasını tavsiye ederler.

e) Şirürjikal tedaviden sonra lokal olarak penisilin tatbik edilmelidir:

— Başlangıçta ameliyat yarası, penilisin veya brüt penisilin mahlûlüne batırılmış kompreslerle doldurulacak yahut da penisilin-sülfamid karma tozu ekilecektir; daha sonra bunların yerine krem kullanılacaktır.

— Bazı cerrahlar yarayı, erkenden dikerek, "kapalı" bir boşluk haline getiriyorlar ve içine konan tüplerden buraya günde iki defa penisilin mahlûlü veriyorlar (Mowlem).

f) Sonuçlar. — Umumî âraz: Tedavinin tesiri çabucak kendini gösterir: ateş 3-4 günde düşer, toxi-infectieux belirtiler kaybolur, kansızlık çabukça telâfi edilir; birinci haftanın sonunda hastalık sadece lokal bir mahiyet alır;

— Radyolojik filmlerin tetkiki çok defa kemikte ileri derecede bir raréfaction teşekkülünü gösterir (Florey). Görünüşte garip olan bu hâdisenin sebebi nekroze olan kısımların kütle halinde rezorbe olmasıdır. Tedavi biter bitmez kemikte tekrar kalsifikasyon'un başlaması pek çabuk olur;

— Lokal olarak: cerahatlenme hemen azalır. İfrazat 14 üncü güne doğru steril olmağa başlar (Robertson). Bu müellifin 4 vak'asında yaranın kapanması hastalığın başlamasından itibaren 26, 32, 42, 43 günde tamam olmuştur.

**II. Kronik osteomyelit.** — Bu hastalıkta tablo büsbütün başkadır. Burada bahis mevzuu olan, kemik âfetinin aylar ve hattâ yıllardanberi devam ettiği vak'alardır: sekestr'ler. Adale içlerine, deri altına doğru fusée'ler meydana gelmiş ve deri üstünde bir türlü kuruyamıyan fistüller teşekkül etmiştir.

Böyle olduğu içindir ki, penisilin tedavisinin sonuçları da çok daha az parlak olur. (36 vak'ada %16,6 şifa). Burada şu noktalar üzerinde ısrarla durmak gerekir:

a) Penisilin tedavisi her şeyden önce lokal olacaktır. Burada penisilin çeşitli şekilleri yahut da, Alston ve Bailey'in ileri sürdükleri gibi, daha iyisi brüt penisilin kullanılabilir.

b) Şirürjikal tedavi mutlak lâzımdır. Penisilin muvaffak olamayışı bütün enfekte kısımların aktif madde ile temasa getirilmesinden ileri gelir (Robertson):

— Açılıp meydana çıkarılması gereken derin fistüller fusée'ler vardır;

— Kemik dokusunda enfeksiyon iyice içeride yayılmıştır, halbuki penisilin bunun ancak yüzdeki kısımlarıyla temas edebilmektedir;

— Sekestr'ler stafilokokların kapattığı ve kuytu yerler meydana getirdiği için, bunlar ilâcın tesirinden kurtulabilmektedir. Şu halde bütün ölmüş kemik kısımları cerrahî olarak çıkarılmalıdır.

Açılıp meydana konmayan, yahut çıkarılıp atılmıyan mikrop yuvaları erkence bir rechute'e sebep olacaktır.

c) Her şeye rağmen, penisilin, şimdiye kadar bilinen tedavi usullerinde görülmiyen şu geçici salâhları sağlamaktadır: fistüllerde akıntının azalma yahut büsbütün durması, fistül yollarının or veya geç kapanması.. ilh..

Yeni tedavinin bütün ümidi, tesirli şirürjikal müdahalelerin tekrarlı penisilin kürleri ile bir arada işlemesindedir.

## B. — Streptokoksik hastalıklar

Bu kategorideki hastalıklarda sonuçların tesiri, aşağıdaki hususları göz önünde bulundurarak, yapılmalıdır:

— Kanda jerm bulunup bulunmaması;

— Streptokok'un çeşidi: emolitik, emolitik olmıyan, anaerobi;

— Enfeksiyonun yeri;

Bu hüsustaki yazıların tetkiki istenilen bilgileri veremiyor. Bununla beraber bu tetkik şunları belirtmeyi mümkün kılıyor:

— Septisemi olsun olmasın emolit. strepto. intanlarında penisilin yüksek derecede tesirlidir;

— Anaerobik olan yahut emolitik olmıyan (viridans) vak'alarda penisilin daha az tesirlidir;

Subaigüe endocarditis lenta'da henüz kesin bir fikir edinilmiş olmamakla beraber çok cesaret verici sonuçlar alınmış bulunmaktadır.

1. Emokültür müsbet olan vak'alar:

Tablo I

Streptokok septisemisi

Müellif	Tedavi sayısı	Şifa sayısı ve % si	Tesirsiz	Ölüm	Müşahedeler
Abraham, Chain	1	1 salâh	0	0	Az tedavi görmüştür.
Keefer, Blake	2	2	0	0	1 menenjit. 1 mastoidit.
Lyons	4	3	0	1	Hepsi sülfamido-rezistan ölen: kafa kemiği venaları trombozu
Herrell, Nichols, Heilman	2	2	0	0	1 Strepto. Emolit. 1 Anaerobi.
Mitchell, Kam-nester	1	1	0	0	Nifâs humması.
Dolphin	3	0	0	3	Strepto. Anaer.; nifâs humması; tromboz ve bronkopnömoni.
Yekûn	13	9 = % 69	0	4	

Pek ehemmiyetli olmıyan bu istatistikte 13 vak'a içinde 9 şifa (%69) buluyoruz. 4 ölümden Lyons'a ait olan emolitik strepto'dan ileri gelme olup diğer üçü anaerobi strepto'dandır.

2. Emokültür menfi olan vak'alar:

**Tablo II**  
**Septisemi yok. Çeşitli lokalizasyonlar (Streptokok).**

Teşhis	Vak'a Sayısı	Şifa	Tesirsiz	Ölüm	Müellif	Müşahedeler
Meningit	1	1	0	0	Florey	2 Strepto. emol.
	3	1	0	2	Keefer, Blake	1 Strepto. anerob.
	4	4	0	0	Dawson, Hobby.	1 mastoidit
	1	0	0	1	Herrell ve Nichols	Raşidiyen suyun sterilizasyonu: beyin apsesiyle ölüm.
	5	5	0	0	Rosenberg, Arling	3 Strepto. emolit
	1	0	0	1	St. Marys hastanesi ekibi	3 " viridans Strepto. viridans
	15	11	0	4		
Ampiyem	1	0	1	0	Florey	Karışık intan: streptothrix. O. A. P. ile ölüm
	1	0	0	1	Lyons	
	1	1	0	0	Denny, Shallenberger	Br. Pn. ile
	6	6	0	0	Perry	4 Strepto. emolit 2 emolit olmayan
	2	2	0	0	Bennett, Parkes	
	2	2	0	0	Blake ve ötekiler	
	13	11	1	1		
Artrit	1	1	0	0	Lawson, Hobby	
Apseler	6	2	0	4	Keefer, Blake	Ölenler: 3 Strepto. an.; 1 Strep. emolit.
	1	1	0	0	Lawson, Hobby	Amizdal absesi
	1	0	0	1	Herrell	Mütipl karaciğer absesi.
	2	2	0	0	Lyons	Akciğer absesi
	10	5	0	5		
Osteomyelit	2	2	0	0	Lyons	
	3	3	0	0	Herrell	Strep. anaerobi.
	2	2	0	0	Keefer, Blake	Os. vertebral
	7	7	0	0		
Uterus enfeksiyonu	6	4	0	2	Keefer, Blake	5 Strep. anaerobi 1. " emolit şifa.
Erizipel	1	1	0	0	Lyons	
	1	0	0	0	Denny, Shallenberger	
	2	1	0	0		
Sellülit	5	5	0	0	Lyons	
	2	2	0	0	Herrell	
	1	1	0	0	Denny Shallenberger	1 S. emolit, 1 s. an.
	13	12	1	0	Herrell, Nichols	
	21	20	1	0		
Deri ülseri	4	2	2	0		Strepto. Emolit.
Sinüzit Mastoidit	1	1	0	0	Lyons	Sinüzit
	1	1	0	0	Denni, Shallenberger	Sinüzit
	1	1	0	0	Keefer, Blake	Perikarditle birlik.
Bronkopnömoni	4	4	0	0	Bennett, Parkes	Sulfamido - rezistans.

Lokalizasyon bakımından elde edilen sonuçlar şu yerlerde iyidir: Seroza zarlarının hastalıklarında: menenjit, plörezi, oynaklar;

Deri altı lokalizasyon'larda: sellülit, erizipel, osteomiyelitlerde, sinüzitlerde:

Bronkopnömonilerde ve ilh...

Şu yerlerde sonuçlar daha az iyidir:

Beyin ve karaciğer apselerinde;

Anaerobi bir jermiden ileri gelen uterus intanlarında ve ilh...

3. **Streptokokun çeşitlerine göre sınıflandırma.** — (Suabkut endo karditis lenta'dan gayri).

**Tablo III.**

**Streptokok çeşidi**

Çeşit	Müellif	Vak'a Sayısı	Şifa	Tesirsiz	Ölümler	Müşahedeler
S. emolit.	Keefer, Blake	23	13	3	7	Ölenler: 2 tromboflebit (kafa) 2 menenjit, 1 sirroz, 1 nefrit.
	Bloomfield, Rantz	4	4	0	0	
	Dawson, Hobby	2	2	0	0	
	Herrell, Nichols ve ötekiler	1	1	0	0	Uterus enfeksiyonu.
	Dolphin	3	0	0	3	
	Perry	2	2	0	0	
		16	11	0	5	
	Keefer, Blake	3	0	0	3	2 beyin apsesi, 1 mültiplapse.
	Dawson, Hobby	2	0	0	2	
	Bloomfield	1	1	0	0	Böbrek muhiti apsisi.
	St. Mary's hospit.	1	0	0	1	
	Herrell	1	1	0	0	
		7	2	0	6	

Bu tabloda mühliklik, streptokok çeşidine göre, şöyle görünmektedir:

	<u>Şifa</u>	<u>Tesirsiz</u>	<u>Ölüm</u>
S. emolitik . . . . .	% 70	% 8	% 22
S. anaerobi . . . . .	% 68,5	% 0	% 31,5
S. viridans . . . . .	% 29	% 0	% 71

Çok az önemli olan bu istatistik ancak yakınlama olarak bilgiler vermektedir:

a) Anaerobi streptokoktan olan vak'alarda ölüm, emolitikten olanlardan daha çöktür. Bu iki tipten ileri gelen hastalıklarda kullanılan dozla tedavi müddetinin ekseriyetle başka başka olduğu hesaba katılırsa yukarıda verilen rakamların daha mânalı olduğu anlaşılır:

— Emolitik. strep. vak'alarında günlük dozaj 80.000-100.000 O.U. arasındadır; tedavi müddeti toplu olarak kısa ve çok defa 5 günden azdır. Tabiidir ki, serosa boşluklarının âfetlerinde in situ olarak penisilin enjeksiyonları da birlikte tatbik edilir. Durumun gelişmesi çok defa dramatiktir: hastalık 48 saat içinde ölümle sona erer.

— Anaerobi streptokoklu vak'alarda her zerkten en aşağı 15.000 - 20.000 O.U. kullanılması gerekir. (24 saatte 120.000-150.000 O.U.) ve tedaviyi 10-14 günden önce kesmek tedbirsizlik olur, bu vak'aların vahimliği, penisilin damardan geçmesine engel olan Vena trombozları yapmağa istidatlı olmalarından ileri gelir (Cruikshank).

b) Emolitik olmıyan (Viridans) streptokok enfeksiyonları daha tehlikelidir. Burada stafilokok septisemisinde kullanılan doz ve müddetlerin aynı ile yapılan tedaviye rağmen bugüne kadar elde edilmiş olan sonuçlar orta kıymettedir. Daha yüksek dozlarla daha uzun bir tedavi mümkün olursa belki daha iyi sonuçlar alınabilecektir.

4 — S. Viridans'dan ileri gelen Subacut endokarditis lenta. — Bu hususta çeşitli müelliflerin aldıkları sonuçlar tablo IV. de gösterilmiştir:

Bu tablo % olarak şunları veriyor:

Hafif şifa . . . . .	11 vak'a = % 25
Salâh . . . . .	6 vak'a = % 15,5
Başarısızlık . . . . .	25 vak'a = % 59,5

**Tablo IV**  
**Endocarditis lenta**

Müellif	Vak'a sayısı	Şifa	Salâh	Tesirsiz	Ölüm	Müşahedeler
Florey	1	0	1	0	0	Kanda geçici sterilizasyon; penisilino-rezistan teessüsü.
Kecfer, Blake ve ilh...	17	0	3	10	4	
Dawson, Hobby	5	2	1	0	2	Elverişli vak'alar: 9-13 ay müddetle hastalar nezaret altında.
Herrell	2	0	0	0	2	
Priest (Herrell raporunun münakaşası).	8	2	1	2	3	Nazaret müddeti belli değil.
Lorewe, Rosenblatt	6	6	0	0	0	Heparinle birlikte; birçok kürler; nezaret 2,5-5 ay.
Collins	1	1	0	0	0	Nezaret devamı 5 ay.
Bloomfield, Rantz	2	0	0	0	2	
Yekûn	42	11	6	12	13	

Bu sonuçlar şöyle tefsir edilmelidir:

a) Sonuçların takdiri: Müellifler şifadan bahsederken, bir taraftan intanın bütün klinik belirtilerinin kaybolmasını (atış, metastatik tezahürleri), öte taraftan da emokültürlerin devamlı olarak steril kalmasını kasdetmektedirler. Bu vak'alarda hastaların müşahede ve nezaret müddetlerinin 2,5 ile 13 ay arasında olduğu görülmüyor. Bu ise, böyle vahim bir hastalıkta kesin şifadan bahsedebilmek hakkını vermek için pek azdır. Salâhtan maksat her şeyden ziyade emokültürlerin geçici sterilizasyon'dur.

b) Dozajların dikkat çekici, vasfı gündelik miktarların önemli oluşu, (200.000 ve daha çok O.U) ve bunlara uzun müddet devam edilmiştir. (Florey'in vak'asında 29 gün). Böylece toplu olarak ulaşılan miktarlar muazzamdır: Florey'in vak'asında 4.670.000 O.U; Rosenblatt ve arkadaşlarının bir vak'asında 7.890.240 O.U (bu miktar birbiri arkasına yapılan 4 küre aittir).

Bu müşahedelerin tetkiki oldukça ümit uyandırmaktadır. Bir-

çok müellifler, penisilinle ateşin hemen düşmesi, kanın çabukça steril duruma gelmesi gibi yıldırım şeklinde tesirlerden bahsediyorlar. (Collins, Loewe ve arkadaşları); şunu unutmuyalım ki, hastalardan tecrit edilen suşları in vitro olarak umumiyetle penisiline hassas görünmüştür. (Mc Kee, Rake ve Menzel; Dawson, Hobby, Lipman).

Şimdilik bütün bunlardan kesin bir netice çıkarmaktan uzak bulunuyoruz, bu sonuçları, aşağıdaki tedbirlere başvurarak, daha iyi bir duruma sokmak mümkün olup olmadığını tâyin etmek için daha geniş ölçüde etüdlere girişmek gerekir:

— Daha yüksek ve meselâ 10.000.000 O.U kullanarak (Fleming);

— Tedavi müddetini hiç aralıksız 6-8 haftaya kadar uzatarak (Broomfield ve Armstrong, Kibby böyle yaparak 9 müsait vak'a kaydetmişlerdir);

— Sulfamide'leri de birlikte kullanarak;

— Antibakteriyen maddenin ileri geçmesine mâni olan kapiler trombozları önlemek için her iki günde bir penisiline 200 miligram miktarında Heparine eklemek (Rosenblatt, Loewe);

— Şirürjikal olarak intan mihraklarını ortadan kaldırmak (bade-cikler, diş granülom'ları gibi).

### C. — PNÖMOKOK HASTALIKLARI

Bu hastalıklar penisiline karşı çok hassas bir yeni kategori teşkil ediyorlar. İstatistikler, hele sulfamidorezistan olan nevilere bakımından çok şeyler bildiriyor.

#### 1. Pnömokoklu pnömoni: sulfamidorezistanlık:

Pnömokoktan ileri gelen pnömoni penisiline çok iyi cevap vermektedir. (97) inci sahifedeki istatistiğin kıymeti, burada, hep sulfamide dayanıklı olan vak'aların seçilmiş olmasındadır. Bu seride şifa nişeti %85 i bulmakta, ölüm ise %9,5 den ibarettir.

Gerekli dozlar mutedildir: Dawson ve Hobby her dört saatta bir tekrarlanmak üzere 10.000 O.U tavsiye ediyorlar. Tillett ve başkaları orta şiddetteki vak'alarda her 3 saatta bir 10.000 O.U'yı 3-4 gün müddetle ve adale içi olarak uygun buluyorlar; ağır şekillerde de Vena yolu ile önce 3 saat ara ile 2 doz olarak 25.000 O.U verilmesini ve sonra da yukarıdaki gibi tedaviye devam edilmesini teklif ediyorlar.

Müellif	Vak'a Sayısı	Şifa	Tesirsiz	Ölüm	Müşahedeler
Keefer, Blake	42	35	1	6	Gebelik toksemisinden ölüm 14 bakteriyemi (hep şifa) 32 vak'ada pnömokok tip. I.
Dawson, Hobby	10	9	0	1	
Denny, Shallcn-berger	4	4	0	0	
Tillet, Cambier	46	39	4	3	
<b>Yekûn</b>	<b>102</b>	<b>78= %85</b>	<b>5</b>	<b>10= %9,5</b>	

Şifa çabuktur: Ateş daha 12-20 nci saatta normale düşer, hasta tedavinin ertesi gününden başlayarak bir rahatlık duyar; Hépatisation kütesinin imtisası sulfamidlerde olduğuundan daha çabuk olur (Tillet ve arkadaşları). Akciğerdeki tezahürlerle birlikte görülen bakteriyemi bir vahimlik faktörü değildir.

## 2. Pnömokoksik ampiyem:

Müellif	Vak'a Sayısı	Şifa	Tesirsiz	Ölüm	Müşahedeler
Keefer, Blake	2	2	1		Umumî ve lokal tedavi Umumî ve lokal tedavi 1 başarısızlık: noksan tedavi ve şirürji.
Perry	7	7			
Tillet, Cambier	8	7			
<b>Yekûn</b>	<b>17</b>	<b>16= %14</b>	<b>1</b>	<b>0= %0</b>	

Pnömokoktan ileri gelme cerahatli plörezi vak'alarında %95 gibi bir şifa (böyle küçük bir istatistikte de olsa) parlak bir başarıdır.

Şu noktaları hatırdâ tutmak lâzıdır:

— Umumî penisilin tedavisine bir de, plevra içine zerkler yapılarak, lokal tedavinin eklenmesi gerekir. Bunlar her iki günde bir tekrarlanır ve bunun için fizyolojik serum içinde her sm<sup>3</sup> de 10.000 O.U. olmak üzere penisilin Ca tuzu kullanılır. (Bu tuz Na dan daha az hygroskopique'dir). Enjekte edilen doz 20.000 hattâ 40.000 kadar olmalıdır. 10.000 O.U luk ve daha aşağı dozlar rechute'lere sebep olur (Tillet).

— Perdelenme (cloisonnement) leri önlemek ve akciğere genişleme fırsatını vermek için her penisilin zerkinden önce plevradaki cerahatin mümkün olduğu kadar tam şekilde çekilmesi lâzımdır (Pilcher, Parry). Tillett ve arkadaşları penisilin zerkinden önce plevra boşluğunun birkaç yüz  $sm^3$  lık fizyolojik serumla yıkanmasını tavsiye ediyorlar.

— Eğer tedavi uygun bir şekilde yürütülürse şirürjikal müdahaleye lüzum kalmaz (broncho - pleural fistüllü vak'alar bundan müstesnadır. Pilcher).

Hemen her vakit plevra exdat'sı daha birinci lokal zerkten sonra steril devreye girer. Zerklerin sayısı 2-3 kadar olmalıdır. Bazı defa plevrada aseptik bir exsudat kalır ki, bunu yedinci güne doğru boşaltmalıdır.

**3 Pnömokoklu menenjit.** — Burada bahis mevzuu olan, pnömokokun çok vahim bir lokalizasyonudur. Sulfamid tedavisinden önce ölüm nisbeti %99 du, 1942 de Birleşik Amerika'da 67 si sulfamidle tedavi gören 72 vak'ada, Dowling ancak 4 şifa sağlayabilmiştir. Wraing ve Smith 1936 ile 1943 yılları arasında sulfamidle tedavi edilen 6 vak'ayı takip ederek %42 şifa buluyorlar; burada 2 yaşından aşağı olan hastalarda şifa nisbeti sadece %22 dir. Bu müelliflerin iddiasına göre pnömokoklu menenjit bir meme çocuğu hastalığıdır: 206 vak'adan %66,4 ü ilk yaş içinde ve %14 ü ikinci yaş içinde görülmüştür.

(99) uncu sahifedeki tabloda görüleceği gibi, penisilinoterapi bu lokalizasyon'un pronostic'ini değiştirmiştir.

Toplu bir bakışla sayı bakımından mânalı olan bu istatistik %65,3 şifa ve %34,7 ölüm göstermektedir. Müelliflerin fikrine göre, Keefer, Blake ve arkadaşları vak'alarını çok geç olarak ve hafif dozlarla kısa müddetle tedavi etmişlerdir. İstatistikten bunlar çıkarılırsa 36 pnömokoklu menenjit vak'asında 31 şifa (%86) ve 5 ölüm (%14) bulunmuş olur.

Cairns, Duthie, Levine ve Smith'in raporlarının analizi çok ilgi çekici bilgiler vermektedir. Bunların istatistikleri 16 kâhile aittir. Müellifler penisilinini radişiyen kanala ve aynı zamanda, açılacak bir trépanation deliğinden yan vantriküllere enjekte edilmesinde ısrarla durmaktadırlar, çünkü bu iki boşluk arasındaki ulaşma yolu çok defa blokedir. Burada görülen 4 ölüm vak'asından ikisi yalnız radişiyen yoldan tedavi edilmiştir. Günde bir defa zerkedilen doz 5.000 O.U yu geçmemektedir (kesafeti bir  $sm^3$  fizyolojik serum

için 500 O.U dur). 10.000 O.U yu aşan dozlar réaction méningée yapmaktadır. Tedavi sonuçları hayret vericidir: Lamlardaki pnömokoklar 24 saatte kayboluyor, sefalo-raşidiyen mayi steril olarak geliyor. Tedavi müddeti 5-7 günü geçmiyor. Bazı vak'alarda tedavinin kesilmesinden 48 saat sonra bir rechute bel'irir gibi oluyorsa da yeniden penisilin yapar yapmaz bu da kayboluyor.

Müellif	Vak'a Sayısı	Şifa	Ölüm	Müşahedeler
Keefer, Blake	21	7	14	Geç ve az tedavi
Dawson ve Hobby	4	4	0	1 mastoidit
Rosenberg, Abling	1	1	0	
Evans	1	1	0	Kafa kingi
Litvak, Appelbaum	1	1	0	6 aylık çocuk
Barker	1	1	0	Orj'in O. R. L. tedavi sulfadiazinle birlikte
Cairns, Duthie	16	12	4	Vantriküler ve raşidiyen tedavi. 2 ölen: beyin apsisi raşid. İkit steril.
Waring ve Smith	12	11	1	Sulfamidle birlikte tedavi; 8 çocuk 2 yaşında.
Yekûn	57	38 = %65,3	10 = %34,7	

Waring ve Smith raporu 12 vak'aya aittir (bunların 8 i 2-16 aylık meme çocuğu ve biri 7 yaşında çocuktur). İhtizar haline gelen meme çocuklarından biri müstesna olmak üzere tedavi gören bütün vak'alarda tam başarı elde edilmiştir. Bu müellifler aşağıdaki noktalarda ısrar ediyorlar:

— Penisilin ve sulfamidle karışık tedavinin, bunlardan her birinin ayrı olarak tatbikine üstünlüğü. Sulfamidler ilk önce Vena yolu ile, sonradan ağızdan yeter miktarda verilerek kanda 100 sm<sup>3</sup> de 6-12 miligramlık bir seviye sağlanır. Penisilin de şu dozlarla verilir:

Adale yolu ile { Büyüklerde 5.000-10.000 O.U her 3 saatta  
Memedekilere 1500-2000 O.U her 3 saatta

Raşidiyen { Büyüklerde 10.000-20.000 O.U günde 2 defa 2-3 gün  
yol ile { Memedekiler 5.000-10.000 O.U günde 2 defa 2-3 gün

Raşidiyen mayide bakteriyolojik menfiliğin çabukluğu (ortala-

ma 4 günde, 7 vak'ada da bu menfilik 2 raşidiyen zerkten sonra elde edilmiştir).

— Ortalama 10 günden ibaret olan tedavi müddeti (en az ve en çok müddetler 2 ve 18 gündür).

— Başka lokalizasyonların çok görülüşü. Bu müellifler: 1 konjonktivit, 3 pnömoni, 6 cerahatli orta kulak iltihabı, ki bunlar mastoid üzerinde 2 müdahaleyi gerektirmiştir.

— Rechute'lerin tekrar penisiline başlamakla kontrol ve önlenmesi.

Eskiden çok korkunç bir hastalık olan meme çocuğunun pnömokoklu menenjitinde elde edilen bu sonuçlar penisilinin meziyetlerinin göze çarpar örnekleridir (penisiline ek'e bakılacak).

4. Pnömokokun başka lokalizasyonları. — Andokardit. Bu hususta 10 vak'a toplayabildik:

Müellif	Vak'a Sayısı	Şifa	Tesirsiz	Ölüm	Müşahedeler
Keefer, Blake	6	1	0	5	Şifa vak'asının ne kadar nezarete kaldığı belirtilmemiş.
Dawson ve Hobby	3	0	3	0	2 vak'ada kan geçici olarak steril.
Anderson	1	1	0	0	Görünüşe göre 1 senedenberi iyi.
Yekün	10	2	3	5	

Burada sonuçlar, başka jermelerden olan andokarditlerde olduğu gibi, sönüktür.

#### D. — MENENGOKOK HASTALIKLARI

Menengokok penisilinin tesirine karşı pek hassas bir jermidir. Sulfamido - rezistan jermelerden ileri gelen vak'alarda ötekiler gibi tedaviye müsbet cevap vermekte ve tedavi sonuçları çok çabuk kendini göstermektedir.

Neşredilmiş olan 85 menengokoklu menenjit vak'asında 82 yani %96,5 şifa kaydedilmiştir. Ölüm nisbeti, aşağıdaki tabloda da görüleceği gibi, %3,5 e indirilmiştir.

Müellif	Vaka Sayısı	Şifa	Ölüm	Müşahedeler
Keefler, Blake	5	4	1	Ölen: raşidiyen yoldan penisilin verilmemiştir.
Dawson ve Hobby	2	2		
Herrell, Nichols	2	2	1	22 koma, 21 yarı koma, 10 emokültür +
Rosenberg, Arling	76	75	1	
Yekûn	85	82 = %96,5	3 = %3,5	

Bu vak'alar aşağıdaki noktaları hatırlatır:

a) Penisilin tedavisi hem umumî, hem de raşidiyen olarak lokal olmalıdır. Parantral dozlar saatta 5000 O.U (damla ile akıtma) yahut 3 saatta bir 15.000 O.U adale yolu ile verilmelidir.

Raşidiyen dozlar 24 saatta bir zerk olmak üzere günde 10.000 O.U dur.

b) Tedavi müddeti kısadır: şifayı sağlamak için 2 günlük tedavi yetmektedir.

c) Tedavi şeması aşağıdaki şartlar bulunduğu takdirde değiştirilmelidir:

— Emokültür müsbet olarak kalıyorsa, bu takdirde tedaviye 4 gün devam etmelidir (Dawson ve Hobby). Lyons menenjitiz ve çok kolayca tedavi edilmiş bir méningococcémie vak'ası bildirilmiştir.

— Yıldırım şeklinde. Bu takdirde de dozaj her saat başına ve ilk saatlar için 10.000 O.U ya çıkarılır (Rosenberg ve Arling).

— Orta kulak iltihabı varsa: iptidaî foyer tam şifa buluncaya kadar penisiline devam edilecektir (Rosengerb ve Arling).

d) Klinik olarak şifa çok çabuktur: hastalar 24 saat içinde komadan çıkıyor (22 vak'ada 16); 72 saat geçmeden ateş düşüyor (eğer devam ederse o zaman menengokokun başka bir lokalizasyon'unu aramak gerekir).

— Kandaki lökositöz çabukça yerini lemfositoz'a bırakıyor.

e) Sefaloraşidiyen mayi pek çabuk sterilize olur: Rosenberg ve Arling muayene ettikleri 48 mayide 29 tanesini birinci raşi yolu ile zerkten sonra; 8 tanesini ikinci zerkten sonra; 3 tanesini üçüncü zerkten sonra ve 2 tanesini de 4-5 zerkten sonra steril bulmuşlardır.

f) İhtilâtlar (artrit, epidimit, perikardit) penisiline çok daha geç olarak cevap vermekte ve lokal enjeksiyonları gerekli kılmaktadır (Rosenberg ve Arling).

## E. — ÇEŞİTLİ HASTALIKLAR PENİSİLİNİN İYİ SONUÇLARI

1. **Actinomycese.** — Çeşitli actinomyces suşlarının in vitro olarak penisiline karşı sansibilitelerinin çok değişik olduğunu görmüş-tük (Garrod). Klinikte de doğrulanan bu keyfiyet hakkında neşre-lunan müşahedeler çok değişik sonuçlar gösteriyor.

Müellif	Vak'a sayısı	Şifa yo-lunda salâh	Şüphe li yo-lunda tesir-siz	Ölüm	Müşahedeler
Florey	2		2		Dozlar çok küçük.
Lyons	4	4			
Herrell	4	2	2		Maxilo-facialis şekillerde faydalı.
Denny, Shallenber-ger	1	1			
Harrell, Nichols, ötekiler	8	2	4	2	18 ay nezaret gerekmiştir.
Mowlem, Mc Gre-gor	1	1			Çenede lokalizasyon, jerm in vitro hassas.
Yekûn	20	10	8	2	

Burada, çok az penisilin dozları kullandığını bildiren Floreyden başkaları kullandıkları miktarları bildirmemişlerdir. Salâh çok de-fa cerahatlerin azalması ve fistüllerin kaybolmasıyla meydana gel-mektedir (Denny ve arkadaşları). Sonuçlar maxilo-facialis lokali-zasyonlarda başka şekillerdekinden daha iyi gibi görünmektedir.

2. **Difteri.** — Herrell, Nichols ve Heilman bir müsait vak'a bil-diriyorlar. Fakat bugüne kadar hiç bir toplu etüd neşredilmemiştir.

3. **Vincent anjini.** — Penisilino-trapi sonuçları çok iyi gibi görü-nüyor. Denny, Shallenberger ve Pyle 6 vak'ada parenteral zerklerle «teatral» bir tesir elde etmişlerdir. Mc Gregor ve Long, lokal ola-rak 5 gün tatbik etmekle 25 vak'ada 25 şifa sonucu almışlardır: bu-rada anjinin pis kokusu dahil olmak üzere, hastalık belirtileri 24 saatta kaybolmuş; nekrotik plâklar, 48 saatta silinmiş ve hastalar-

dan alınan ifrazlar 72 saat sonra steril çıkmıştır (bu sonuçlar tedaviye atuşman lavaj gibi başka tedavi şekilleri eklenmeden alınmıştır).

4. **Spiroketoz-ikteroemorrajik.** Lloyd-Hart 315.000. O. U. penisilinle tedavi edilmiş elverişli sonuç alınmış bir vak'a bildiriyor. Fakat tedaviye hastalığın üçüncü günü ve esasen iyiliğe yüz tumuşken başlanmış olduğu için bu vak'a kanaat verici değildir.

5. **Çiçek.** — Yeans, Yeffery ve Gunders püstüllerin cerahatli olarak geliştiği ve 400.000 O.U penisilinle tedavi ettikleri 4 vak'a bildiriyorlar. Bunlardan biri ölmüş üçü iyi olmuştur. Burada salâh 24 saat sonra kendini göstermeğe başlıyor, püstüller kuruyor ve pek küçük birer iz bırakıyor.

6. **Meme çocuğu gastro-enteritis'i.** — Burns ve Gunn penisilinle tedavi ettikleri ve 2 ölüm 2 şifa neticesi aldıkları 4 vak'a bildiriyorlar. İki şifadan birinde, ameliyatı gerektiren iki taraflı mastoiditle birlikte kanda stafilokok görülmüş ve bunda Venaya sürekli akıtma suretiyle günde 400 O. U. kullanılmıştır; öteki vak'ada yine iki taraflı ve ameliyatı gerektiren mastoiditis ve cerahatte beyaz stafilokok görülmüş, lokal penisilin tatbik edilmiştir. İki ölüm vak'asında: bir tane iki taraflı ve ameliyat gerektiren mastoiditis, emokültür de pnömokok + görülmüş ve günde, adale yolu ile, 3 saatte bir 5000 O.U yapılmış; öteki vak'ada yine iki taraflı mastoiditis ve kanda staph. aureus görülmüş ve ameliyat yerine lokal pensilin tatbik edilmiştir.

7. **Tetanoz. Şarbon.** — Tetanoz ve Şarbon basillerinin in vitro olarak hassaslıklarına rağmen penisilin bu iki hastalığa tesirini bildiren müşahede yoktur.

## F. — ÇEŞİTLİ HASTALIKLAR

### PENISILININ TESİRSİZLİĞİ

1. **Acut mafsalsomatizması.** — Foster, Mc Cachern ve arkadaşları 36 vak'ayı 5 gün müddetle 200.000 O.U penisilinle, hiç bir netice almadan, tedavi etmişlerdir. 2 vak'ada romatizmal nöbet tam tedavi ortasında, kendini göstermiştir. 29 hastadan 12 sinin boğazında A grubundan emolitik streptokok görülmüş ve bu jermiler tedavi sırasında çabucak ortadan kaybolmuştur. Watson, Rothbart, Swigt

8 vak'ada 3.500.000 O.U gibi yüksek doz kullandıkları halde menfi netice almışlardır.

2. **Kolibasilden ileri gelen âfetler.** — Bir deri altı apsesinde (Keefer, Rake ve arkadaşları) ve 3 idrar yolu enfeksiyonunda başarısızlık görülmüştür. (Herrell, Nichols ve Heilman).

3. **Brucellose.** — Neşredilmiş bir başarısızlık (Herrell, Nichols, Heilman).

4. **Ülserli kolit.** — Başarısız iki vak'a (Lyons).

5. **Akciğerde pütrid apse.** — Keefer ve arkadaşlarının iki ve Lyons'un iki başarısız vak'ası.

6. **Tularémie.** — Bir başarısız vak'a (Yosey).

7. **Moniliase.** — Bir başarısız vak'a (Keefer ve arkadaşları).

8. **Malaria.** — Bir başarısız vak'a (Herrell, Nichols ve Heilman).

9. **Filtran virüsten ileri gelme atipik pnömoni.** — Bir başarısız vaka (Keefer ve arkadaşları).

10. **Lymphogranulomatose inguinale.** — 1.360.000 ve 2.900.00 O.U luk dozlarla iki başarısız vak'a (Nelson).

11. **Lösemi enfekte acut.** — Bir başarısız vak'a (Herrell, Nichols ve Heilman).

(F. E. paragrafları için: penisiline ek'e de bakılacak).

## BÖLÜM VII.

### PENİSİLİN VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR

Penisilin, hem belsoğukluğu hem de frengide tesirli olan, tek ilâç gibi görünmektedir. Birinci hastalıkta penisilin tesiri muhakkak ve bu tesir bütün başka belsoğukluğu ilâçları yanında çok yüksektir. Frengide alınan sonuçlar çok cesaret verici olup geriye baktığımızda bir hüküm vermeğe yetecek sayıda birikmiş vesikalar bulacak kadar zaman ilerlemiş bulunsaydı, bu ilâcın hiç bir zararlı tesiri olmayışı, belki onu bütün öteki spiril öldürücü ilâçların üstüne çıkarırdı.

A. — **Gonococcie**

Gonokok klinikte, penicilinin tedavi tesirine en hassas jerm olarak görülmektedir. Bu tesir, gerek kadın ve gerek erkek gonorresinin tedavisinde, çeşitli sulfamidlerinkine çok üstündür; Sulfamidlere dayanıklı olan vak'aların da hemen hepsini iyi etmektedir. Şifa âdetâ yıldıırım çabukluğu ile olmaktadır. Çünkü hastalık başlangıcından beri ne kadar zaman geçmiş olursa olsun, tedavi müddeti 48 saatten bile azdır. Şifa elde etmek için kullanılan penisilin dozları da nisbeten mutedildir. Bütün bir tedavi için 100.000 O.U kadar.

1. **İstatistikler.** — Neşredilmiş olan literatürü gözden geçirerek, çeşitli müelliflerin elde ettikleri, başlıca sonuçlar aşağıdaki tablolarda hülâsa edilebilir. Bütün bu vak'alarda, hastalık âfeti de gonokok'un bulunuşu ve şifa da bunun kesin olarak kayboluşu ile tesbit edilmiştir.

**Tablo I**  
**Hastalar erkek. Jerm sulfamidorezistan**

Müellif	Vak'a sayısı	Şifa	Şifa %	Müşahedeler
Keefer, Blake; Marshal	129	125	96,9	
Denny, Shallenberger, Pyle	213	240	98,7	
Dawson, Hobby	6	6	100,0	
Herrell, Nichols, Heilman	19	19	100,0	
Major Priets	9	9	100,0	
Mahoney, Fergusson	75	72	96,0	
Cook, Pool, Herrell	11	11	100,0	Venaya sürekli akıtma
Schwartz ve Edge	4439	4258	95,9	139 u ikinci kürle iyi olan 181 başarısızlık.
Robinson	95	94	98,9	
Sternberg ve Turner	1686	1560	92,5	126 başarısız, 85 i ikinci kürle şifa, 4 ikinci kürden sonra da başarısız; 5 üçüncü kürle şifa.
Cohn	20	20	100,0	
Robinson	1000	947	94,7	% 5,3 ikinci bir kür gerektirmiş. % 7 ihtilât olmuştur.
<b>Yekûn</b>	<b>7732</b>	<b>7361</b>	<b>95,2</b>	

**Tablo II**  
**Kadınlar**

Müellif	Vak'a sayısı	Şifa	Şifa %	Sülfamido-rezistan vak'alar	Müşahedeler
Cook, Pool, Herrell	3	3	100.0	Hepsi	geniş pelvis enfeksiyonu.
Cohn, Studdiford ve Gunstein	44	43	96,8	42 rezistant	
Cohn	100	100	100.0	Hepsi	
Gerenblatte ve Street	109	104	95.5	Hepsi	
Yekûn	356	350	98,3		

Hülâsa olarak, penisilin sulfamidorezistan belsoğukluğunda tesirli görülmüştür; erkeklerdeki vak'alarda % 95,2, kadınlarda % 98,3. Bu rakamlar bütün gonokoksilerin toplu olarak mütalâasında pek değişmiyor. Robinson başka ilâçla tedavi görmemiş 100 vak'ada % 97 şifa sağlamıştır. Demek oluyor ki, penisilin yalnız sulfamido dayanıklı gonokoklara tesir etmiyor.

Bu sonuçlar kendiliğinden yeter derecede açıklayıcıdır. Bize yalnız, tedaviyi ilgilendiren, bazı teferruatı bildirmek kalıyor.

**2. Dozaj. Enjeksiyonların sayı ve aralıkları.** — Mahoney ve arkadaşlarıyla Keefer ve arkadaşlarının aldıkları ilk sonuçlar şu şemanın tatbikiyle elde edilmişti; 3 saatte bir tekrarlanan 10.000 O.U. luk adale içi zerkleri ile 2 günden az bir zamanda toplu bir vakamla 100.000-160.000 ünite kullanılmıştır.

Sonraki etüdler belsoğukluğunda şifanın daha çok bu miktarlardan az dozlar ve hele daha az sayıda zerklerle elde edilebileceğini göstermiştir.

— Toplu doz 100.000 O.U etrafında olmalıdır. 160.000 ya kadar varmak bu miktarın aşılması gerektiği çok nadirdir. Buna karşılık 50.000 O.U luk dozlarda azdır (Denny ve arkadaşları) 50.000 O.U ile ancak %22,8 nisbetinde şifa sağlayabiliyorlar; halbuki 100.000 O.U ile bunların vak'alarının % 100 ü iyi olmuştur.

Kadında Cook ve arkadaşları erkekte kullanılandan biraz daha yüksekçe dozları tavsiye ediyorlar (120.000-160.000 O.U.); Cohn ise 100.000 hattâ 75.000 O.U ile çok güzel sonuçlar alıyor.

— Zerklerin aralıkları faydalı olarak ikişer saate indirilebilir ve toplu miktar 100.000 i bulunca kesilir. Böylece sonuçlar 3 saatlik zerklerde alınanların aynidir (Sternberg ve Turner).

— Enjeksiyonların sayısı, her zerkdeki miktarın 10.000 den 20.000 yahut 25.000 e çıkarılması suretiyle, beşe indirilebilir. Bu nokta üzerinde herkes mutabıktır.

— Hemen bütün müelliflere göre zerk yolu, çok basit ve böyle az tekrarlanan enjeksiyonlar için zararsız olan adale yoludur. Cook, Pool ve arkadaşları penisilini vena yolu ile damla halinde veriyorlar ki, bu, ötekinin yanında oldukça külfetlidir. Schwartz ve Edge, çalışmalarının başlangıcında adale ve vena yollarını aynı nisbette kullanıyorlardı fakat sonradan birincisini ötekenden 15 defa çok kullanmışlardır.

— Hülâsa, gerek kadın ve gerek erkek gonorresini her zerkde adale yolu ile 20.000 O.U kullanarak 10-15 saatlik aralarla yapılacak 5 enjeksiyonla tedavi etmek mümkündür.

Daha başka şekillerle tedaviyi mükemmelleştirmek de kabildir. Cohn ve arkadaşları üçer saat ara ile 25.000 O. U. luk zerklerle verilecek 75.000 O.U nun bol bol yettiğini ileri sürüyorlar. En cazip şekil Romansky ve Rittman tarafından ortaya atılmıştır, bunlar 66 belsoğukluğu vak'asını arı balı mumu ile araşit yağı icine katılmış 50.000 O.U penisilinle bir enjeksiyonla iyi etmişlerdir. Bir de garipliği bakımından Atchesson'un vak'aları bildirmeye değer. Bu zat 3 belsoğukluğu vak'asını, penisilinle tedavi edilen, başka hastaların **süzülmüş idrarını duodenal yoldan instiller ederek** iyi etmiştir.

Trumper ve Hutter bu yakınlarda penisilin tesirini uzatmak için başka bir usul ortaya atmışlardır. Bunlar zerkten önce iki saat ve sonra da 12 saat müddetle enjeksiyon yapılan bölgeye (regio deltoidea) buz tatbik etmek suretiyle buranın kan dolaşımını ağırlaştırıyorlar. Böylece 50.000 O.U luk bir tek dozla kanda 12 saat için yeter derecede bir bakteriyostatik seviye sağlayabiliyorlar, ve 10 hastadan 9 unu iyi etmişlerdir.

**3. Klinik ve bakteriyolojik sonuçlar.**— Klinik sonuç yıldırım çabukluğu gösterir: ilk iki zerkten ve çok defa ilk enjeksiyondan 2 saat sonra işeme zorluğu kalmaz. 1-2 günün sonunda akıntı durur, «sanki açık olan bir musluk kapanmış gibi».

En önemli hâdise jermilerin akıntıdan pek çabuk kaybolmasıdır: 24 üncü saatte lâmların üstünde gonokok görülmez olur ve yapılan kültürlerde steril kahr.

Bazı vak'alarda muhatî bir akıntının yahut da idrarda filamanların devam ettiği görülür ki, bu hal hücre ve doku enkazının bir hafta ve daha uzun müddet atılmakta olduğunu gösterir. Bu hâdisenin hiç bir fena mânası yoktur çünkü hastalardaki akıntı hep sterildir ve bunlar da başkaları gibi iyi olmuşlardır. Bazı defa bu akıntı uretra anterior'da bir darlığın bulunuşundan ileri gelir.

Penisilinoterapiden alınan sonuçlar:

— Hastalıkta, tedaviden önce geçen müddetle ilgili değildir. Bir kaç aylık her türlü tedaviye karşı gelmiş kronik vakalar da taze ve acut vak'alar kadar çabuk ve tam olarak şifa bulur.

— Siyah ırkta beyazlarda olduğu kadar mükemmeldir. (Sternberg).

— Önceden yapılmış bir pyrétothérapie (sıcaklık tedavisi) bu sonuçlara tesir etmez (Sternberg ve Turner).

Şunu da söyleyelim ki, gebe kadınlar bu tedaviye çok güzel tahammül eder (Cohn) ve küçük kızlarda görülen Vulvo-vaginitis bunnula kolayca şifa bulur.

**4. Penisilino-rezistans.** — Yüzde pek az nisbetteki vak'alarda penisilin tedavisi tesirsiz kalabilir. Bereket versin ki, bu vak'aların çoğu da, daha çok doz kullanmakla, (200.000 O.U ya kadar) ikinci bir kürle iyi oluyor. Pek istisnai bazıları da üçüncü bir küre lüzum gösteriyor (Bu üçüncü kür 360.000 O.U ya kadar gidebilir).

Sternberg ve Turner birinci penisilin serisinden sonra 1.686 vak'ada 126 başarısızlık görmüşler, bunlardan 85 tanesine 100.000 O.U luk ikinci bir kür yapılmış ve % 91,8 i iyi olmuştur; tedaviye inat gösteren 4 vak'a 100.000 O.U luk üçüncü bir küre tâbi tutularak hepsi iyi olmuşlardır. Robinson'un ikinci bir tedaviyi gerektiren 35 vak'ası vardır, bunlardan üç tanesi de üçüncü ve 200.000 O.U luk bir seriden sonra iyi olmuşlardır.

Şu halde sulfamido-rezistans'larda anlaşılan mânada bir - penisilino - rezistans yoktur. Penisiline karşı olan rezistans tedavinin tekrariyle kırılabilir, ve bu rezistans her şeyden önce ihtilâtların bulunuşundan ileri gelir.

**5. İhtilâtlar.** — Uretritis posterior bir ihtilât değildir: anterior kadar kolaylıkla şifa bulur (Robinson). Periuretral enfiltasyonlu 5 vak'a 5 günden az bir zamanda iyi olmuştur (Robinson).

— Epididimit, fazla dozlara lüzum kalmadan çabukça iyi olur.

Sternberg ve Turner 43 vak'ayı bir kürle ve dört vak'ayı da 4 kürle tedavi etmişlerdir; Robinson 40 vak'anın 25 inde şişliğin bir

haftadan az zamanda ve öteki 15 tanesinde de 15 günde kaybolduğunu görmüştür.

— Prostatit, penisilin tesirine karşı hassastır. Cohn 18 vak'ada hepsinin şifa bulduğunu söylüyor. Sternberg ve Turner 13 ağır prostatit'ten 13 ünü bir tek kürle iyi etmiş yalnız bir tanesi ikinci tedaviyi gerektirmiştir. Robinson, yirmisi kronik olan, 28 vak'ada akıntının bakteriyolojik olarak menfileşmesini ve prostat ifrazı kültürlerinin steril kalışını 7 nci güne doğru görmüş yalnız, ancak 15 inci gün şifa bulan bir tanesinde gecikmiştir.

— Buna karşılık artritler daha inatçıdır. 100.000 O.U luk doz çok defa tesirsizdir (4 vak'ada 3 başarısızlık. Sternberg ve Turner); fakat oynaklarda ihtilâtlar daha yüksek dozlara cevap vermektedir (300.000-400.000 O. U; Suchet'in vak'ası). Bazı müellifler mafsala içine tatbiki tavsiye ederler (Dawson ve Hobby).

— Başka komplikasyonlar: Penisilin myositide (Linner), Con-junctiva iltihabında, keratodermia (Sternberg ve Turner) ilâh. da tesirli görülmüştür (penisiline ek'e de bakılacak).

## B. — Syphilis

1943 aralık ayında, Mahoney, Arnold ve Harris Birleşik Amerika'da 4 taze Syphilis vak'asında elde edilen ilgi çekici sonuçları neşrediyorlardı. O vakittenberi, bu ilk intibai kuvvetlendiren, 6 kadar rapor neşredilmiştir.

Frenginin bu yeni metodla tedavisine ait tecrübelerin henüz bir senelik ömrü olduğundan sonraki çalışmalar ise pek yeni olduğu cihetle, kıymetini doğru olarak takdir edebilmek için elimizde henüz yeter miktarda birikmiş sonuçlar yoktur. Şimdiki duruma göre söyleyebileceğimiz şey penisilin tedavisinden alınan bu neticelerin, klasik tedavide aynı müddet içinde alınanlarla birincinin lehine sonuç veren bir kıyaslama yapmak mümkündür.

Neşredilen sonuçlarda aşağıdaki criteriumlara göre hüküm yürütülmüştür:

- Tezahürlerin klinik olarak şifası;
- Tezahürlerden treponemlerin kaybolması;
- Serolojik teamüllerin gelişmesi;
- Klinik yahut humoral rechute'lerin aranması.

Belli olmıyarak kalan, yalnız hastaların gelecekteki durumdur ki, bunun hakkında bugün için bir şey söylemek mümkün değildir.

Şimdi frenginin erken ve geç tezahürleriyle hérédo-syphilis'de elde edilen sonuçları tahlil edeceğiz.

### 1. — *Précoce syphilis*

Bu bahis içine Primer seronegatif ( $\Sigma^1 N$ ), primer seropositif ( $\Sigma^1 P$ ) ve sekonder ( $\Sigma^2$ ) frengi vak'alarını alıyoruz.

1. Birinci hasta grubunda Mahoney, Arnold ve Harris'in 4 vak'ası ( $\Sigma^1 P$ ) ve Wise, Pillsbury'nin 15 vak'ası vardır ( $4 \Sigma^1 N + 8 \Sigma^1 P + 3 \Sigma^1$ ) (Ocak 1944).

a) 19 hastanın aldığı penisilin dozları şunlardır:

4 vak'a (Mahoney): her dört saatte bir 25.000 O.U luk 48 zerk = hepsi 1.200.000 O.U.

5 vak'a (Wise ve P.): her beş saatte bir 20.000 O.U luk 50 zerk = 1.00.000 O.U.

10 vak'a (Wise ve P.): her dört saatte bir 20.000 O.U luk 25 zerk = 500.000 O.U.

b) Hastaların kategorisi ( $\Sigma^1 N$ ,  $\Sigma^1 P$ ,  $\Sigma^2$ ) den hangisi ve verilen doz da ne olursa olsun sonuçlar aynıdır.

c) Tedaviye başladıktan 8-12 saat sonra çok defa, umumî bir rahatsızlık, hafif baş ağrısı, ateş yükselmesi (38 dereceye kadar) frengi âfetleri hizasında ağrılı bir hassalık ve bu âfetlerin daha çok belirmesi gibi tezahürlerle kendini gösteren bir herxheimer reaksiyonu görülür. Bu reaksiyon tedaviye devama mâni değildir.

d) Treponemaların kaybolması: Bu, çok çabuk olur, Mahoney'in vak'alarında 16 ncı saatta; Wise ve Pillsbury'nin 13 hastasından 12 sinde 14 üncü saatten önce.

e) Tezahürlerin klinik şifası: Mukayese ölçüsü olarak tezahürlerin epitelizasyonunu alarak bu şifanın 3 ile 7 gün arasında, demek ki, ortalama 4-5 günde, meydana geldiği görülmüştür. Adenopatinin kaybolması daha yavaştır. Sathi lesionların (şankr, papül, kondilom) gerilemesi arsenoterapi'dekinden daha çabuktur.

f) Serolojik gelişme: İki raporda müellifler aynı zamanda bir kaç kalitatif ve kantitatif teamülü birden yapıyorlar. Sonuçların sadeleştirilmesi için de mukayese ölçüsü olarak Kahn'in kantitatif teamülünü alıyorlar.

Mahoney ve arkadaşlarının 4 vak'asında teamüller 60 ncı günden önce menfi olmuştur; bunlardan üçünde (300 günlük) müşahede) safhasında bu menfilik devam etmiştir. Dördüncü vak'ada, hasta 286 ncı acut uretritis'le birlikte gland üzerinde spirocheta bakımından zengin, ve âdeta bir réinfection'u düşündüren, induré bir lesion görülmüştür.

Wise ve Pillsbury'nin 15 vak'asından 11 tanesi müsbet teamül-  
hüdü. 12 hafta süren müşahede müddetince 8 menfileşme, 2 tea-  
mülde zaiflik, 1 tane de hiç değışmezlik görülmüştür.

2. 100 hastalık yeni bir seri, Mahoney, Arnold, Sterner, Harris  
ve Wally tarafından 1944 eylülünde neşredilmiştir.

Bu vak'aların hepsi adale yolu ile 60 zerkte 1.200.000 O.U alıyor-  
lar ve zerkler 20.000 olarak 3 saatte bir 7,5 gün müddetle yapılıyor.

a) Klinik olarak: Bu yeni seri ilk neşriyatın sonuçlarını teyit  
etmektedir. Tedavinin daha ilk gününde hastaların 86 sında Herx-  
heimer teamülü olmuştur.

b) Serolojik olarak; Müşahede müddetleri en aşağı 75 gündür,  
bu müddetin sonunda neticeler, iyice tetkik edilen, 52 vak'ada şöy-  
le görülmüştür:

36 vak'a ultra + : BW — kalıyor . . . . .	31 vak'a = % 59,5
25 vak'a BW + : BW — oluyor . . . . .	= 73,3
7 vak'a BW + : Serolojik titre'ler azalıyor	7 vak'a = % 13,8
7 vak'a BW + : Önce ser. tit. de azalma sonra yüksel- me (rechute) . . . . .	7 vak'a = % 13,8
7 vak'a : tefsiri güç . . . . .	7 vak'a = % 13,8

Serolojik sonuçlar % 73,3 vak'ada elverişli, rechute'lerin nisbe-  
ti % 13,8 dir (müşahede müddetince).

3. 1944 Eylülünde 1418 vak'alık bir istatistik çıkmış ve yeni açık-  
lamalar sağlamıştır. (Moore, Mahoney, Schwartz, Sternberg, Wood).

Bu etüdün gayesi çeşitli tedavi şemalarının sonuçlarını karşı-  
laştırmaktı, hastalar burada 4 gruba ayrılmış ve her bir grup sıva-  
siyle adale yolu ile üçer saatte bir 1.00015.000-10.000 ve 20.302 O.U  
penisilini 7,5 gün müddetle 60 zerkte almışlardır. Bundan başka 2  
hasta grubu da 8 günde 320 miligram Marpharsanla birlikte 300.000  
ve 60.000 O.U almıştır.

a) Gruplar ne olursa olsun spirochetalar lésion'lardan, 6-60 ncı  
saatlerde kayboluyorlar; deri tezahürleri çabuk iyi oluyor.

b) Buna karşılık gruplar arasında fark, serolojik gelişmede gö-  
rülüyor.

— Σ<sup>1</sup> N: 48 vak'a 9 hafta müşahede edilmiştir. Bunlardan yalnız  
ikisi (yani % 4,2) bu müddetin sonnuda BW + kalarak tedavinin te-  
sirsiz kaldığını göstermiştir.

— Σ<sup>1</sup> P: serolojik cevap doğrudan doğruya zerkedilen penisilin  
dozuna bağlıdır (müşahede müddeti: 9 hafta), burada teamül

menfi olmuş veya hiç değilse titre değişmişse, yahut teamülün kantitatif titre'i muntazam olarak alçalmaışsa netice memnuluk verici sayılmıştır.

Tedavinin tipi	Vak'a sayısı	% elverişli serolojik cevap	% elverişsiz serolojik cevap
60.000	38	57,8	42,1
60.000 + Ars	26	76,9	23,0
300.000	79	82,1	17,7
300.000 + Ars	24	91,6	8,3
600.000	109	88,0	12,0
1.200.000	62	90,3	9,6

c) Enjekte edilen penisilin miktarının klinik ve serolojik rechute'lerin meydana çıkmasında tesiri vardır (müşahede 38 günden fazla).

Tedavi tipi	Vak'a sayısı	Rechute			Tedavi ile röşüt arasındaki ortalama aralık (gün)	Âzamî aralık (gün)
		Klinik	Serolojik	%		
60.000	46	11	2	28,2	105	64 — 154
60.000 + Ars	26	—	—	—	Rechute yok	rechute yok
200.000	11	3	—	27,2	116	83 — 135
300.000	138	9	5	10,1	90	38 — 106
300.000 + Ars	68	1	—	1,4	53 (1 vaka)	53
600.000	194	5	5	4,6	98	73 — 113
1.200.000	191	1	3	2,0	132	63 — 294
Vena yolu	25	2	1	12,0	74	56 — 126

$\Sigma^1 N$ : rechute'lerin toplu % si = 3,2 olup  $\left\{ \begin{array}{l} \% 7,2 \text{ 300.000 O.U. de} \\ \% 5 \text{ 600.000 " " " } \\ \% 0 \text{ 1.200.000 " " " } \end{array} \right.$

$\Sigma^1 P$ : " " " 5 "  $\left\{ \begin{array}{l} \% 25 \text{ 60.000 " " " } \\ \% 10 \text{ 300.000 " " " } \\ \% 3,7 \text{ 1.200.000 " " " } \end{array} \right.$

$\Sigma^2$  : " " " 9,8 "  $\left\{ \begin{array}{l} \% 37,5 \text{ 200.000 " " " } \\ \% 10,6 \text{ 300.000 " " " } \\ \% 3,1 \text{ 1.200.000 " " " } \end{array} \right.$

d) Bu tablolar aşağıdaki neticeleri çıkarmağa imkân veriyor:  
— Vena yolu, çok rechute'e sebep olduğundan kullanılmamalıdır,  
— Yüksek dozlar daha fazla emniyet sağlar (toplu miktar 1.200.000 olmalıdır. Bazıları 2.400.000 O.U tavsiye ederler),

— Başarı yüzdeleri seronegatif taze frengide seropositif olanlardan daha yüksektir.

— Penisilin - arsenik karışık tedavi iyi sonuçlar verir görünmektedir (94 vak'ada bir tek rechute),

e) Rapor daha başka bilgiler de veriyor:

— Herxheimer teamülleri sık görülür, fakat bir tehlikesi yoktur (%95).

— Hususilik gösteren vak'alar: 1) tedavi gören 73 vak'ada raşidiyen suda müsbet teamül vardı. Bunlardan 10 tanesi 50 nci gündən önce menfi yahut menfiye doğru gelimiştir. 2)  $\Sigma^1$  P olan 8 vak'a arseniğe karşı inat gösterenlerden olup hepsi iyi cevap vermiştir.

f) Son bir noktayı daha belirtmek gerekir: Mahoney belsoğukluğunu penisilinle tedavi ederken henüz başlangıçta olan bir frengiyi maskelemek ihtimali üzerinde ısrarla durmaktadır. Shafer ve Zakon tezahürleriyle meydana çıkan 3 vak'a bildirmiştir. Bütün müellifler her penisilin tedavisi gören belsoğukluğu vak'asının serolojik olarak kontrol ve takibi hususunda ısrar etmektedirler, bu nezaret mütad olan iki aydan da fazla olmalıdır<sup>[1]</sup>.

g) W. Leifer 3-6 ay takip edilmiş olan 22 ( $\Sigma^1$ ) vak'ası bildiriyor. Bunlardan 20 sinde serolojik teamül menfi olmuştur. Aynı müddet içinde 25 ( $\Sigma^2$ ) vak'ası 12 menfileşme, 10 salâh ve 3 tesirsizlik görülmüştür.

h) E. E. Barksdale penisilinın pyrétothérapie ile beraber yürütülmesini tavsiye ediyor. Her pyrétothérapie seansında hasta vena yolu ile 60.000 O.U alıyor. Bundan başka adale yolu ile de 3 saatte 20.000 O.U veriliyor. Böylece zerkedilen penisilin miktarı 3,5-4 milyon üniteyi buluyor. Bu müellif bunlardan başka 11 yeni frengi vak'asını 9 günde Venaya sürekli ağır akıtma ile 2.080.000 O.U vererek tedavi etmiş ve 14 günlük müşahede müddeti içinde hiç bir rechute görmemiştir.

[1] Burada belsoğukluğunu tedaviye yetmekte olan, fakat sonradan penisilinle tedavisi gereken bir frengide treponema'larda rezistans yaratan küçük dozların tehlikesi üzerine bir daha dikkati çekmek isteriz.

## II. Eski syphilis

O. Leary ve Herrell'in, üçüncü devre nodüler burun tezahüratı gösteren ve 320.000 O.U penisilin ile klinik olarak çok salâh bulan tek vak'ası bir tarafa bırakılırsa bu hususta elimizde bulunan biricik rapor 1944 Eylûlünde Stokes, Sternberg ve arkadaşlarının neşrettikleridir. Bu müellifler 182 tane klinik yahut humoral üçüncü devre frengi vak'asında elde edilen sonuçları anlatıyorlar.

Kullanılan dozlar çok değişik ve bazı defa orta miktarda (600.000 - 1.200.000 O.U) bazan da yüksek 2.400.000-4.000.000 O.U adale yolu ile ve her zerkte (25.000-40.000 O.U) olmuştur. Sonuçların müşahede müddeti 8 den 214 güne kadardır.

a) Tedavi çok defa Herxeimer nev'inden reaksiyonlar vermiştir (24 vak'ada) en çok görülen arıza ateş yükselmesidir (23 vak'ada); fakat müellifler bir myélite tranverse, 1 tane 12 saat süren Jakson ihtilâçları, 1 fulgurant ağrıların artışı, 1 tane de manie hallucinatoire de kaydediyorlar. Klinik reaksiyonlara bazı defa humoral teamüllerin şiddetinin geçici olarak artması keyfiyeti de eklenmiştir. Şu halde ilk dozları ihtiyatla kullanmak gerekiyor demektir.

b) Klinik sonuçlar her şeyden çok gom'larda görülüyor.

— Deri yahut kemik gom'ları: 13 vak'ada tam şifa yalnız 300.000 O.U ile elde edilmiş, 2 başka vak'a da %75 nisbetinde salâh göstermiş, 2 de başarısızlık kaydedilmiştir.

— Neurosyphilis: 107 vak'a bildirilmiştir. Meningovasculaire frengide hastaların %40 ı yarı yarıya yahut 3/4 nisbetinde iyi olmuşlardır. Tabes'de (44 vak'a) vak'aların 1/5 i 50/100 nisbetinde salâh bulmuştur. Fulgurant ağrıları olan 7 vak'ada: 3 şifa, 1 yarı yarıya ve 2 tane de dörtte bir salâh görülmüştür. Yeni başlamış 30, umumî felçte (simple demented paresis) bir tane normal duruma dönüş, hastaların yarısında 100/50 salâh kaydolanmış ve %80 vak'ada da bir dereceye kadar iyileşme görülmüştür. 10 ilerlemiş umumî paralizide (deteriorated paresis) sonuçlar: 2 vak'ada %75 nisbetinde, birinde %50 salâh ve 7 vak'ada da değişmezlik olarak görülmüştür.

— Göz âfetleri: 2 optik nevrit 2-3 milyon ünite ile salâh bulmuş, 2 iritis de yine salâh görülmüş ve bunlardan birisi sonradan rechute yapmıştır.

— İşitme sinirinin paralizisi: Şüpheli sonuçlar alınmıştır.

c) Kandaki serolojik neticeler 96 vak'ada incelenmiştir. Müelliflerin buldukları sonuçlar şunlardır:

— Salâh (serolojik titre'in kantitatif olarak düşmesi) % 50-60 vak'ada;

— Serumda menfileşme (müşahede müddetince) %10 vak'ada;

— Başlangıçta Herxheimer reaksiyonları %20 vak'ada. Gomlarda humoral salâh 21 vak'anın 11 tanesinde görülmüştür.

İki hasta grubu ayrıca ilgi çekici durumda görülmüştür:

Serorezistan frengi: 5 vak'a olup bunlardan birinde humoral teamüller menfileşmiş, 4ünde de salâha doğru gelişme olmuştur.

Umumî paralizi: 32 vak'a. 2sinde kan teamülleri menfileşmiş, geri kalan 16sında da iyiliğe doğru gidiş görülmüştür.

d) Sefalo - raşidiyen mayide teamüller: 107 vak'a tetkik edilmiştir. Müellifler bunlarda görülen salâhları aşağıdaki gibi 5 derece üzerine taksim ediyorlar:

Derece 1: Mayide albüminlerin yahut sellüllerin azalması,

Derece 2: Mayide hem albüminlerin hem de sellül sayısının azalması.

Derece 3: Derece 2deki sonuçla birlikte benjin colloidal reaksiyonun hafiflemesi.

Derece 4: Derece 3deki sonuçla birlikte komplemanın tesbiti reaksiyonunun hafiflemesi.

Derece 5: Normal duruma dönüş.

Bunlardan başka da bazı vak'alarda S. R. mayi hiç değişmemiş yahut da teamülleri fenalaşmıştır (Herxheimer?).

Yukarıda bahsi geçen müelliflerin aldıkları sonuçlar şunlardır:

Teşhis	Hafif salâh		Önemli salâh			değiş- mezlik	Salâh
	1 de- rece	2 de- rece	3 de- rece	4 de- rece	5 de- rece		
P. G. ve taboparalizi (42 vak'a)	6	19	4	4	0	5	4
Tabes ve méningo-vasculaire	4	2	4	7	0	5	3
Ârazsız vak'alar	7	5	6	9	1	6	6
Yekûn	17	26	14	20	7	16	13

Hulâsa olarak 107 eski frengi vak'asının 78 inde raşidiyen mayin teamüllerinde salâh görülüyor, bu salâh 43 vak'ada az belli ve 35 inde ise açık olmuştur.

Bu raporun verdiği bilgiler, cesaret verici olmakla beraber, pek az vak'aya dayanmakta ve müşahede müddetleri de çok kısa bulunmaktadır.

### III. — Konjenital syphilis

Bugüne kadar bu bahis üzerinde pek az şey neşredilmiştir, bizim zikredeceğimiz iki rapor ancak başlangıç mahiyetindedir.

1. *Yeni konjenital frengi.*— Lentz, İngraham, Beerman ve Stokes son zamanlarda (1944 Eylül) yeni  $\Sigma^2$  frengili 14 gebe kadınıla, deri tezahürleri olan 9 irsî frengili meme çocuğunun tedavisinden elde ettikleri ilk sonuçları neşrettiler.

a)  $\Sigma^2$  frengili kadınlar: 14 vak'adan 12 sinde klinik, 2 sinde de gizli tezahürler var. Bu kadınlardan 7 tanesi, en çoğu 7 ay süren; müşahede devresinde doğurmuşlar, doğan çocukların müşahedesini 3 ay sürmüştür.

Hastalar gebeliğin 5-8 inci ayları arasında tedavi görmüşlerdir. Tatbik edilen dozlar, adale yolu ile 1.200.000 O.U olup yalnız 4 vak'ada 2.400.000 verilmiştir.

Bunlarda alınan sonuçlar şunlardır:

Analarda: Tedavinin verdiği cevap çabuk olmuş; Treponemalar deri tezahürlerinden 8 saat içinde kaybolmuş; kan teamülleri müşahede müddetince 3 vak'ada menfi olmuştur.

İki vak'ada, tedaviye başlandıktan 18-24 saat sonra sıkıt tehdidi görülmüş ve bunun üzerine tedavi bir gün bırakılıp ertesi gün tekrar ve hiç bir tehlike başgöstermeden devam edilmiştir. Müellifler bu hâdisenin plocenta'da kendini gösteren bir Herxheimer olmasından şüphe ediyor ve gebe kadında ilk 36-48 saat için dozların yarım ve 1/3 nisbetinde azaltılmasını tavsiye ediyorlar.

Önemli nokta penisilinle tedavi edilen kadınlarda, sıkıt, vakitsiz doğurma ve ölü doğurma gibi ihtilâtların görülmemiş olmasıdır; halbuki bunlar bu tedaviyi görmemiş olsalardı muhakkak komplikasyonlar olacaktı.

— 7 yeni doğmuş çocuğa gelince: Bunların ağırlıkları orta derecede görülmüş, yalnız bir tanesi 2100 gram gelmiştir. Bütün vak'alarda klinik görünüş normaldi. Vena omblicalis'in ultramikroskopta muayenesinde netice 5 vak'ada menfi olmuştur. Bunlardan dör-

dünde kemiklere radyografi yapılmış ve sonuç, doğumdan sonra olduğu kadar 6 hafta sonra da normal bulunmuştur. Bu 7 çocuktan 4 tanesinde humoral teamüller menfi olup müşahede müddetince de böyle kalmıştır. Geri kalan 3 tanesinin kantitatif titreleri ananıninkinden az olup bir ay içinde de büsbütün menfi olmuştur.

b) Heredosyphilis'li meme çocukları: 9 vak'adır. Bunlardan 4 tanesi ancak pek az bir zaman müşahedede kaldığı için bildirilen sonuçlar yalnız beş tanesine aittir (âzamî müşahede 4 ay). Bu çocukların bir kısmında deri ve mucosa âfetleri, bazıları da hypotrophique durumda idiler; hepsinin kan teamülleri müsbetti.

Adale yolu ile her dört saatta bir zerkedilmek suretiyle verilen doz toplu olarak çocuğun ağırlığının her libresi başına (İngiliz libresi = 435 gram) 16.000-19.000 O.U idi.

5 meme çocuğundan:

— İkisi tedaviden 16 ve 17 şer gün sonra ölmüşlerdir. Burada ölüme sebep olan belki penisilin değildi, çünkü çocuklardan bir tanesinde konjenital kardiyopati şüphe edilmiş, ikincisinde ağır bir çocuk kolerası başgöstermişti.

— Üçü 79, 97, 99 gün içinde klinik bakımından normal duruma girmişlerdir. Serolojik titre vak'anın birinde menfi ve ötekilerde de çok düşmüştür. İki vak'ada radyolojik olarak görülen osteochondritis çabukça kaybolmuştur.

— Çocuklardan bir tanesinde 6 ay sonra klinik bir rechute görülmüş ve bir ikinci penisilin kürü gerekmiştir.

— Tedavi edilen vak'aların birinde ilk 48 saat içinde zerkedilmiş olan 19.000 O.U penisilin siyanozla birlikte nefes zorluğuna sebep olmuş ve buna oksijen verilmesi gerekmiştir. Bu çocuk 48 saatlik bir aradan sonra tedavinin tekrar başlanmasına mükemmel tahammül etmiştir. Bunun B. W. teamülü menfi olmuştur.

Ölen yahut reaksiyonlar gösteren 3 çocuk 2 aylıktan daha küçüktü.

Bu müşahedelerin tahlilinden iki nokta beliriyor:

— Penisilin, taze frengili gebe kadının tedavisinde enteresan görünmektedir. Fakat bunun bizmut ve arsenik tedavisinin yerine geçip geçmeyeceği hakkında bir hüküm vermek için vakit henüz erkendir. Eskiği bilinmiyen gizli frengisi olan gebe kadında penisilin tesiri hakkında Lentz ve arkadaşlarının müşahedeleri bir bilgi vermiyor.

— İrsî frengili meme çocuğunda penisilin tehlikeli olabilir, ge-

lecekteki klinik tecrübeler bilhassa tedavinin ilk 48 saatinde çok ihtiyatlı yürütülmelidir.

**2. Eski konjenital frengi** — Bu hususta yalnız Stokes ve arkadaşlarının raporu 14 k ratite interstitielle vak'ası bildiriyorlar.

Elde edilen sonuçlar çok değişiktir. 6 vak'ada salâh görülmüştür (3 tanesindeki salâh bir şifa gibi kabul edilebilir; 3 tanesindeki iyileşme %75 derecesinde; son ikisinde de %50 olmuştur). Buna karşılık 6 tedavi 4.845.000 O.U gibi bir dozla bile tesirsiz kalmış ve 2 vak'ada vehamet artmıştır (penisiline ek'e bakılacak).

### BÖLÜM III.

#### ŞİRÜRJİKAL HASTALIKLARDA PENİSİLİN

Vereceğimiz bilgiler umumi olarak şir rjiye ait olmakla beraber bu bölümde her Şeyden fazla penisilinin harp cerrahisindeki tatbikatını ele alacağız.

Harp cerrahisinde kullanılan usullerin sonuçları 3 faktör'e göre kıymetlendirilmiştir: 1) ok az olması gereken ölüm nisbeti; 2) ok kısa olması gereken yatma müddeti: 3) ok yüksek olması gereken fonksiyonel kalkınma nisbeti. Yaraların hemen dikişi, hastanede yatma müddetini kısaltan bir tekniktir. Fakat son d nva harbinde edilen tecrübeler, harp yaralarının çok defa enfekte olması dolayısıyla, bu tekniğin tehlikeli olduğunu göstermiştir.

Klinik olarak temiz görünen ve beşinci güne kadar dikilmesi kabil olan bazı yaralar müstesna olmak üzere Per primum dikişi ancak ilk 12 saatte mümkündür. Bu prensipten ayrılış yaralının ölümüne ve hiç değilse bir amputasyon'a vararak çok pahalıya mal olur. Böyle bir dikiş mümkün olamayınca yaranın kapanması haftalarca süren bir granülasyon'a kalıyordu. Bazan geç olarak bir sekonder sütür şifanın son safhalarını kısaltabiliyordu. Tecrübe edilen çeşitli antiseptikler ve bunların en yenisi olan proflavine, dokulara karşı olan toksik tesiri dolayısıyla kullanışa elverişli görülmemiştir. Sülfamidler ise çok faydalı olmakla beraber, enfekte bir yaranın erkenden dikilmesindeki tehlikeyi azaltamamıştır. Sülfamidli cisimlerin tesirinin cerahat ve dokuların autolysat'larıyla temasa gelmekle inhibe olduğu hatırlanırsa bu başarısızlığı anlamak pek kolaydır.

Penisilinde bu kusurların hiç biri yoktur: dokular için toksik değildir. Tesiri cerahat ve ifrazat karşısında da devam eder. Lokal olarak kullanıldığında organizmanın savunma vasıtalarının harekete geçmesine engel olmaz ve hele phagocytose hâdisesini zorlaştırmaz. Penisilinin bu üstünlükleri pratikte İngiliz cerrahları için enfekte yaraların (primaire retardé) olarak dikilmesi şeklinde belirmiş ve bu teknik yaralıların hayatını hiç bir tehlikeye koymamakla kalmamış, fazla olarak kısa bir tedavi müddetiyle daha iyi fonksiyonel sonuçlar sağlamıştır.

Penisilinde elde edilen sonuçların takdirinde, sirürji'nin başka sahalarında da 1940 danberi görülen ilerlemelerin payını da ayırmak gerekir: yeni anestezi teknikleri; tekrar canlandırma ve şok'a karşı savaş metodlarının mükemmelleşmesi; ameliyat sonu tedbirlerinin ıslahı gibi...

Penisilinin harp yaralarında kullanılma tekniğinin prensiplerini, tip olarak yumuşak kısımların yaralarını ele almak suretiyle, inceleyeceğiz.

## A. — UMUMİ PRENSİPLER

### Şirürjikal teknikler. Sonuçlar Yumuşak kısımların yaraları

Mevzii ve umumî olarak kullanılan penisilin, klasik bilgilere göre büsbütün contre indiqué sayılan bir safhada, yaralara (geç primer) yahut (erken sekonder) dikiş koymağa imkân vermekte, mütad olarak harp yaralarının septik bir şekil almasından sorumlu olan, gram müsbet cocci'lerden ileri gelen intanları ortadan kaldırmaktadır. Şirürjikal tekniklerin, penisilinin enfekte dokularla yeter müddette temasını sağlayacak şekilde, değiştirilmesi gerekmiştir.

**1. Harp yaralarının bakteriyolojisi.** — Umumiyetle kabul olduğuna göre harp yaralarının enfeksiyonuna sebep olan gram müsbet jermeldir: bunlardan da en çok görülen streptokok yahut stafilokok (yahut da her ikisi birden) dir.

1943 de Lybia ve İtalya savaşlarında, İngiliz cerrahları bu bilginin doğruluğunu meydana koydular. Jeffrey hastaneye gelen 53 yaralının 43 ünde gram müsbet jermelerle intana uğramış yaralar görmüştür. Fakat başlangıçta en çok stafilokok görüldüğü ve streptokok nadir bulunduğu halde sonradan ikinci mikrop daha çok görülmeğe başlamaktadır ki, bu durum, sonradan hastanede tâli bir

bulaşmayı düşündürür. Streptokok'un, enfekte yaraların kronik bir hal almasından sorumlu olduğu sanılmaktadır (Scoti - Thompson). İhmâl edilemeyecek kadar çokça vak'ada, taze yaraların bakteriyolojik muayeneleri clostridia'ların bulunduğunu da gösteriyor (gazlı gangren âmili).

İşte saydığımız bu üç jerm penisilinosansibi olduğundan bu maddenin yaralarda lokal olarak kullanılışının parlak sonuçlarını anlamak güç değildir.

**2. Penisilin tıbbî bakımından şırürjikal teknikler. — I. Tatbik yerinin ve zamanının seçilmesi.** — Penisilin mümkün olduğu kadar erken kullanılmalıdır. Bununla beraber askerî boşaltma sıralarında umumî durumu gerektiriyorsa, yaralıya ancak 3 saatte bir tekrarlanacak zerker yapılabilir.

Cerrahî müdahale ve lokal penisilin tatbikleri yaralının bir üs hastanesine girdiği zamana bırakılmalıdır. Yaralının orada, hiç olmazsa on gün kadar, daha geriye gitmek üzere tekrar boşaltma ihtimali olmadan, kalması garanti altındadır.

Yaranın dikilmesi için yapılacak müdahale sadece ilk 24 saat içinde kapatılabilecek yaralara değil, 14 günlük ve daha eski yaralarda da tatbik edilebilecektir (Florey ve Cairns).

Asepsi kaidelerine uygun bir şekilde muayene edilip, yaranın dikilmesi mümkün olup olmadığı anlaşılacak için her yaralı ameliyat masasına yatırılacaktır (Brown - Masson).

**II. — Şırürjikal müdahale.** — Dikişten önce yaraya cerrahî temizleme yapılacaktır. Pansınanları kaldırdıktan sonra operatör, yaranın etrafındaki kısımları, penisilini tahrip edebilecek hiç bir antiseptik kullanmadan, yalnız sabunlu su ve fizyolojik serumla temizlemekle yetinecektir. Yara, parmaklarla muayene edilecek ve müdahale ekonomik olacaktır: yabancı cisimlerle iyice parçalanmış ve canlılığını kaybetmiş doku kısımlar çıkarılacaktır. Bütün girinti ve çıkıntıları yoklamak ve delici cisimlerden olma tünelleri bulmak ve bunları, penisilinın temas ve tesirini mümkün kılacak şekilde, açıp meydana konmak çok önemlidir.

Dikiş konup konamayacağı, yaranın kenarları parmaklarla yaklaştırılmak suretiyle tahmin olunmalıdır. Bazı kere bu kenarları yaklaştırabilmek için derinin, altındaki kısımlardan geniş ölçüde ayrılması gerekir. Yara kenarlarının fazla çekilmesine lüzum kalmadan dikiş sağlayabilmek için mümkün olduğu kadar fazla deri kısmını esirgemeye çalışmalıdır. Birçok yaralar, ilk tahriplerin çok-

luğundan ziyade ön kademelerde yapılmış olan müdahalelerde fazla deri kısımlarının kesilip atılmış olmasından dolayı dikilemez hale gelmektedir. Eğer mevcut bulunan deri kısımları bütün yara boyunca kenarların yaklaştırılmasına imkân bırakmıyorsa mümkün olduğu kadar iki uçlarından dikilmesi suretiyle kısmî dikiş konur; böyle enfeksiyon'a mâruz az bir saha bırakılmış ve granülasyon'la kapanma kolaylaştırılmış olur (Jeffrey).

Bazı yaralarda deri altı ve adale kısımlarının ödemi sebebiyle dikiş mümkün olmaz, çünkü bu kısımlar dışarı fırlayarak kenarların karşı karşıya temasına engel olur. Lokal penisilin tatbiki ile bir kaç günde kaybolarak dikiş koymak tekrar mümkün olur.

Dikiş için hazırlanmış olan yaraya sonradan yapılacak penisilin enstillasyon'ları için 4 milimetre kadar kalınlıkta ince lâstik tüpler konur. Bu tüpler ya dikişlerin arasında kalacak şekilde yahut da (daha iyisi) dikişin 2-3 santimetre yanından açılacak bir contre - incision'dan sokulur. Tüpler deriye bir tek dikişle tesbit edilir, konacak tüp sayısı yaranın büyüklüğüne göre değişir: çok defa 1-3 tane; çok girintili çıkıntılı ve 20 sm. boyunda bir yaraya ikisi çukurluklara, biri de sathî kısma olmak üzere üç tüp koymak gerekir (Bentley). Eğer yarada cerahat birikebilecek gibi bir yer varsa tüpün biri bunu drainer edecek şekilde konur. Lâstiğin yara dışındaki kalan kısmı pansıman tabakalarından dışarı çıkacak kadar uzun olmalıdır, buradan, pansımanlara dokunmadan, penisilin akıtılacaktır.

Tüpler yerine konduktan sonra yara bir tabakalı olmak üzere ve kesik dikişle dikilir, sonra kuru bir pansımanla kapatılıp bir fanilâ sargı ile sarılır.

Müdahale ile böylece yara kapalı bir boşluk haline gelmiştir; içeriye bırakılmış olan lâstik tüpler zaman zaman yapılacak penisilin akıtmalarını sağlayacak ve bu madde enfekte dokularla uzun zaman temasta kalacaktır.

Bazı cerrahlar ilk enstillasyon'u daha ameliyat masasının üstünde iken yapıyorlar. Bazıları dikişten önce yara yüzüne bir penisilin - sulfamid karışık toz ekiyorlar, bu takdirde penisilin akıtmalarına müdahalenin yapıldığı günün akşamı başlanıyor. Şunu da ilâve edelim ki, bazı cerrahlar sadece bu tozlama ile yetinip sonradan ayrıca enstillasyon'ları lüzum görmüyorlar.

Enstillasyonlar 12 saatta bir yapılır. Penisilin Ca tuzu mahlûlü lâstik tüpten steril bir şırınga ile verilir: akıtma işi bitince lâstiğin ucu bir pensle kapatılıp pansımanların üzerinden hafifçe yer

yer basılarak ilâcın her tarafa dağılması kolaylaştırılır. Zerkedilen mahlûl az bir hacimdedir: çok defa her tüpten, içinde her sm<sup>3</sup> de 500 O.U bulunan 300 sm<sup>3</sup> solüsyon vermek maksada yetişir. Eğer lüzum varsa, önceden biriken cerahat ve ifrazlar çekilip alınır.

Bu enjeksiyonlara sabah ve akşam olmak üzere 4-7 gün devam edilir, bu müddet içinde hastaya az kımıldaması tavsiye edilmelidir. Yaralı uzuv lüzumuna göre alçı yahut başka bir tesbit vasıtası veya kum torbalariyle hareketten alıkonur.

Tedavi müddetince lokal olarak verilecek penisilin miktarı yaranın büyüklüğüne göre 20.000 - 50.000 O.U dur. Bu miktarlar nadir olarak aşılır. Tüpler 7 nci gün ve bir gün hiç bir zerk yapılmıyarak geçirildikten sonra çıkarılır. Dikişler 10 uncu gün alınır.

Eğer hastanın umumî durumu gerektiriyorsa aynı zamanda bir de zerk yahut da damlalı akıtma usulüyle umumî penisilin tedavisi yapılır. Orta derecedeki vak'alarda bunun müddeti 5 günü ve kullanılacak doz da 500.000 üniteyi geçmez.

**III. — Tozlama ve enstillasyon usullerinin mahzur ve faydalarını kesin olarak söylemek oldukça güçtür.** — Tozlar, yaranın ifrazatı ve hattâ bazan da pek cüz'î kanamalarla bile dilüe olur. Böylece müessir madde humoral bir imtisasa uğrayarak lokal olarak tesir edemez olur. Beri taraftan da bu usûl çok enfekte yaralara tatbil edilemez: çünkü bu usûlde eğer yara dikilebilirse toz ancak bir defa ekilmiş olacak ve antiseptik tesiri birkaç saat devam edebilecektir. (Jeffrey). Eğer dikiş mümkün değilse o zaman enstillasyon yapılamıyacağından toz ekme usûlü üstünlük kazanır, ekme günde iki defa olarak bir pülverizatörle yapılır, sulfamid - penisilin karması ile püskürme yapılan yara yüzü önce vazelinli bir kompresle örtülüp sonra öteki pansımanlar kapatılır; bu tedbir ilâcın gaz tabakaları tarafından emilmesini önler.

Yaranın kapatılmasından sonra enstillasyon usûlü maksada yetecek bir müddet içinde müessir maddenin birçok defalar zerkedilmesini mümkün kılar. Girintili çıkıntılı yaralarda ancak böyle zerkedilen mahlûller yaranın her tarafına ve bütün enfekte bölgelere girip tesir edebilir, kapatılması mümkün olmıyan yaralarda bile bir kör çukurluğa, bir ölü bölgeye, bir oyuğa aralıklı enstillasyonlar yapılabilir.

Enstillasyonların mahzuru, zerkedilen mayiin, birleşmekte olan yara kısımlarını tekrar birbirinden ayırıp anatorik düzelmeyi geciktirmesi ve bir de bir boşluk meydana getirerek burada cerahat

yahut gram menfi jermilerin toplanabilmesini mümkün kılmasından ibarettir. Bu iki mahzuru ortadan kaldırmak için, zerkedilen penisilin mahlûlünün çok az hacimde ve kesif olması kâfidir.

Tozların yerine enfekte yara yüzlerine ekilmek üzere brüt penisilin kullanılabilir (Pulvertaft; Alsten; Fisher-Murray). Bu madde ya komplekslere emdirilerek yaranın yüzüne kapatılmak, yahut bu kompresler yaranın çukurluklarına tıkmak, yahut da girintili yerlere, oyuklara konan lâstik tüpten enjekte edilmek suretiyle kullanılır.

**3. Penisilinle tedavi edilen yaraların gelişmesi.** — Bu hususta Florey ve Cairns'ın bildiklerini tekrarlamaktan daha iyi bir şey yapılamaz:

«Kapatılarak penisilin tatbik edilen yaralarda görülen vasıf bu yaranın düzgünlüğüdür. İkinci günden dördüncü güne kadar tüplerden az koyu ve pembemsi renkte cerahatli bir mayi çekilebilir. Bu mayi, şekli bozulmamış polinükleer lökositler bakımından zengindir ve kültürlerde coliform basil'ler görülür. İfrazlar yara-dan yahut açılmış olan contre - incision'dan kendiliğinden akabilir. Bazı vak'alarda yara 6-7 nci günlere kadar kuru kalabilir, sonra birdenbire az tortulu pembemsi bir cerahat akmağa başlar ve bu renk kompresler üzerinde yeşile döner.

8-12 nci günler arasında, yara açıldığı zaman, bu cerehatle örtülü olarak görülür; buradaki jermeler gram menfidir: temizlenince yaranın ve dikişlerin temiz olduğu ve ne kırmızılık, ne de ödem bulunmadığı görülür. Yara hem cerahat yapmakta hem de iyi olmaktadır. Neticede dikişleri erken almamak şartıyla yara kapanır ve çizgi şeklinde güzel bir nedbe meydana gelir.»

«Bu yaraların iyileşme processus'ünde muhakkak ki değişiklikler vardır. Bir kısmı bütün gelişme müddetince kupkuru kalır. Bir kısmında kenarların çok çekildiği yahut derinin bir espace - mort'ı kapattığı yerlerde dikişlerin tutmadığı görülebilir. Bazıları da iyi-liğe doğru gittiği halde dikişlerin etrafında küçük apseler meydana gelebilir, yahut kenarlarda cocciler bulunabilir. Önemli olan nokta penisilin tedavisinde hiç bir mevziî veya umumî reaksiyon görülme-yişidir. Pansımanlarda ve yara kenarlarında cerahat şirürjikal müdahalenin bir başarısızlığı sayılmamalı ve böyle bir düşünce ile dikişler vaktinden evvel alınmamalıdır.»

«Yara üzerindeki manipülasyonlar çok az olmalıdır; lâstik tüp-

ler beşinci gün, pansımanlara hiç dokunmadan, çıkarılmalı, dikişler de 10, 14 üncü güne doğru, hattâ daha geç alınmalıdır».

«Müdahalenin sonucu hakkında bir fikir edinebilmek için aradan hiç olmazsa, üç hafta kadar bir zaman geçmelidir. İlk iki hafta içinde tüplerden yahut dikişler arasından cerahat sızdıran, dikişlerden bir kısmı tutmayıp sonradan penisilin zerkleri sırasında büsbütün açılacağı sanılan, yaraların üçüncü hafta sonunda mükemmel surette ve kenarları bitişmek suretiyle kapandığı görülür. Bunlar gram menfi mikropla bulaşık cerahatli yaralar olduğu halde kapışıları per primam iltiyamdan farksız olur.»

**4. Pronostic'in faktörleri.** — Penisilin tedavisinin gidişi, mevzii ve umumî belirtilerin dikkatle incelenmesi ve yaranın flore bacterienne'ninin zaman zaman kontrol edilmesi suretiyle yakından takip edilmelidir. Bu son netice ise elde edilen yara nedbesinin durumu ve yaralı kısmın fonksiyonel düzelişine göre ölçülür.

a) Lokal olarak penisilin tatbiklerinde en göze çarpan nokta, yara etrafındaki kızartı, ödem ve enfiltrasyonla beraber ağrıların pek çabuk kaybolmasıdır. Yaradan gram menfi cerahat sızdığı safhada lokal olarak ne iltihap, ne de ağrı vardır. Yara civarındaki bu reaksiyon yokluğunda tedavinin sonuna kadar devam etmesi çok önemli bir noktadır.

b) Umumî belirtiler çok çabuk hafifler. İstırabı kalmıyan yaralı hemen iştiha ve uykusuna kavuşur. Penisilinoterapi başlayalıdanberi yaralı koğuşlarının manzarası hayli değişmiştir: bundan önceki zamanın, yaraların enfeksiyonu ile intoxiqué durumda olan hastaların yerine sıhhatleri yerinde ve yalnız lokal ihtimamlara muhtaç kimseler görülür.

Florey'e göre sıcaklık çizgisi yeter kıymette bir kılavuz değildir: bunda bazı zamanlar ufak tefek oynayışlar görülürse de bunlar mühim bir şey ifade etmez. Bu müellif kan muayenelerine daha çok önem vermektedir. Toxi-infectieuse kansızlığın düzelmesi, lökosit sayısının normale dönmesi, intanın önlendiğini gösteren en güzel belirtilerdir.

c) Yara üzerindeki bakteriyolojik incelemeler çok faydalı bilgiler verir. Bazı müellifler bunları haftada iki defa tekrarlayarak şu sonuçlara varmışlardır:

— Gram müsbet jermilerin kayboluşu.

— Gram menfi olanların devamı.

Yaralardan stafilokoklardan evvel kaybolduğuna göre, strepto-

kok penisiline karşı daha hassastır (Garrod). Gram menfi Cocci'ler çok çabuk kayboluyor: Jeffrey'e göre Sicilya'dan Trablus'a beş günde nakledilen yaralıların %50 sinin yaraları — eğer önceden sulfamid-penisilin tozu ekilmişse — sterildir; eğer bu yaralara yalnız sulfamid tozu ekilmişse %17 vak'ada sterildir. D'Abreu ve Waal bakterilerin 2-3 gün içinde kaybolduğunu kaydediyorlar; Scott - Thompson bir hastanede önceden penisilinle tedavi görmüş yaralardan alınan preparatlarda yalnız %25 vak'ada gram müsbet cocci'ler görüldüğünü, halbuki ilk kademede böyle bir tedavi görmemiş olanlarda bunların %57 nisbetinde bulunduğunu görmüştür. Birinci gruptaki yaralılarda kültürler çok az bakteri kolonileri vermektedir.

Bir yaranın seyri sırasında gram müsbet cocci'lerin devamı cerahî müdahalenin başarısızlıkla sona ereceğinden şüphe ettirmelidir: Bentley yeter dozlarla tedavi edilmiş 52 vak'ada stafilokokların hiç bir anormal devamını görmemiş ve hiç başarısızlığa uğramamıştır; noksan tedavi görmüş başka 65 vak'ada bu jermin 13 yaralıda geç zamana kadar devamını görmüş ve 7 başarısızlığa uğramıştır. Gram müsbetlerin anormal şekilde devamı yalnız penisilin dozlarının noksanlığı ile izah edilemez, böyle bir vak'ada gizli kalıp ilâcın tesirinden kurtulmuş olan ve bulunup meydana çıkarılması gereken bir foye'nin bulunduğunu düşünmelidir.

Gram müsbet jermlerin kaybolmasıyla bunların yerine gram menfi bir bakteri flor'i başlar, bunların içinde en çok görülen B. Coli, B. pyocyanicus, P. Vulgaris'dir. Bu üç mikrop pembe renkli cerahatin âmilidir, cerahat bazı vak'alarda çok olur, fakat tam şifaya hiç bir tesiri yoktur. Scott - Thompson B. pyocyanicus'un iltiyamın sonuna kadar sürdüğünü bildiriyor.

Bu gram menfi jermlerin kaynağı meselesi münakaşalıdır: Florey ve Cairns ve daha başka birçok müelliflere göre bunlar ta başlangıçtanberi yaranın içinde bulunmaktadır. Üreyip artışları onların düşmanı olan gram + cocci'lerin ortadan kalkmasından ileri gelir, Mc Kissock, Logue ve Bartholomew'e göre de bu flor dışardan gelen ve tüplerden içeriye penisilin akıtılırken meydana gelen bir bulaşmadan ileri gelir. Bu müelliflerce gram menfi cerahat, bilhassa nöroşirürji bakımından tehlikelidir ve bunun için de asepti şartlarına çok fazla dikkat etmelidir. Yine bu müellifler yaralara konan tüplerin dışarda kalan ağızlarının enstillasyon'u mümkün kılan fakat dışarıdan içeriye mikrop girmesini önleyen Valv'lı tıkaçlarla tıkanmasının uygun olduğunu söylüyorlar. Alston böyle-

ce sıradan bir bulaşmayı önlemek için meşbu asid borik'e batırılmış pansımanları tavsiye ediyor.

d) Keyfiyet bakımından lokal şifa, bunu 3 haftalık gelişmeye göre üçe ayıran Florey ve Cairns tarafından şöyle tarif ediliyor: 1) bütün boyunca bitişmiş ve epidermize olmuş ve kuru kalmış yaralar, (tam bitişme); 2) büyük bir kısmı bitişmiş ve kuru kalmış fakat birkaç dikişi ayrılmış ve buralarda granülasyon meydana gelmiş olan yaralar (kısmen bitişme); 3) bütün boyunca dikişleri ayrılmış olan yara (başarısızlık).

e) Penisilinle tedavi edilen yaralarda gelişme müddeti. — Bu gelişme klasik metodlarla tedavi edilmiş vak'alarda alınan rakamlarla karşılaştırılarak takdir edilmelidir. Halbuki İngiliz dilindeki leteratür'de bu hususta neşredilmiş işe yarar bir istatistik yoktur. Florey ve Cairns penisilin kullanılmadan önce ve sonraki harp yaralarını takip etmiş olan operatörlerin düşüncelerini bildiriyorlar: Bunların hepsi bu maddenin yaraların seyrini en aşağı 3 ve 6 hafta kısalttığı hususunda mutabıktırlar.

**5. Penisilin tedavisinin sonuçları** (yumuşak kısım yaraları). —

1. Şimdiye kadar verilen bazı rakamlar: Pulvertaft 15 tane başarılı vak'a bildiriyor, Florey ve Cairns, 3 le 12 nci günler arasında dikilmiş ve penisilin akıtmalarıyla tedavi edilmiş 171 yumuşak kısım yarısından 3 haftalık bir gelişmeden sonra 104 tam bitişme, 60 kısmî bitişme ve 7 başarısızlık bildiriyor. Kısmî bitişme vak'alarında yaralar çabuk olarak granülasyon'la iyi olmakta; başarısızlıklar ilk tecrübe ve tereddüt safhalarına rastlamakta ve teknik şirürji yanlışlarından ileri gelmektedir.

Bildirdikleri bu vak'alar arasında Florey ve Cairns en çok, kronikleşmeye istidatlarıyla tanınmış olan, 25 enfekte adale yarası üzerinde duruyorlar, bunlardan 23 ü memnunluk verici şekilde (12 tam bitişme, 11 kısmî bitişme) iyi olmuş; 2 tanesi dikişlerin alınmasından sonra tekrar açılmıştır. Bunlardan başka bildirilenler 7 anapütasyon yarasıdır; ötedenberi kabul edilmiş olan birkaç defada, dikme usulü yerine bu iki müellif ameliyattan sonra yarayı hemen dikiyorlar ve çabuk kapanmayı sağlıyorlar.

Button, yumuşak kısımların iyice enfekte ve geniş 16 yara vakasını seçerek neşrediyor: Bu yaralar ilk önce toz ekilme suretiyle dikiliyor ve sonra 5 gün müddetle enstillasyon yapılıyor. Hepsinden başarı elde etmiş ve şifa yaralanmadan 3-6 gün sonra olmuştur. 5 vak'ada bitişme 10 günde ve kısmidir; geri kalan kısımların epiteliom ile örtülmesi için 4-5 gün kâfi gelmiştir.

Jolly ve Hamilton 14 yarası olan 10 yaralıyı anlatıyorlar: Bunların yaraları cerahatli olup klasik prensiplere göre dikilmesi imkânsızdır. Yaraların hepsi 6-22 saatliktir. Bunlara yapılan tedavi toz ekilmesinden sonra dikiş koyma ve sonra da lokal enstilyasyonlardır. Kullanılan doz hasta başına 20.000 O.U dur. Hepsinde başarı elde edilmiştir.

D'Abreu ve de Waal 11 vak'a tedavi ediyorlar: 5 tanesi tam bitişme, 3 ü kısmî bitişme ile iyi oluyor ve 3 tanesi başarısız kalıyor. Bu başarısız kalanlarda ağırlaşma görülmediği ilâve ediliyor.

Fraser, Jeffrey, Mc.Lennent ve Scott-Thompson ilk kademe bölgesinde lokal penisilin tatbiki yapılmış ve 30 uncu saatta ileri hastanede dikilmiş 61 yumuşak kısımlar yarası bildiriyorlar. Hastaneye gelişte bu yaraların %50 si steril bulunuyordu. 20 tanesine dikişten evvel sadece penisilin tozu ekilmiş; 23 üne sonradan lokal enstilyasyonlar yapılmış; geri kalana da fazla olarak umumî penisilin tedavisi yapılmış ve 400.000 ünite verilmiştir. Sonuçlar şöyledir: 51 vak'ada iyi netice (41 tam bitişme, 18 kısmî) yaralılar 6 ncı haftanın sonunda tekrar hizmete hazır bir vaziyette bulunmuşlar ve yalnız 2 başarısızlık olmuştur.

Jeffrey, İtalya'da, lokal penisilin tedavisi ile bütün yumuşak kısım yaralarına erken sekonder dikiş koymuştur. 500 vak'ada %90 başarı ve %10 başarısızlık elde etmiştir, bu başarısızlıklar da nisbî olup yaralarda hiç bir ağırlaşma olmamıştır. Müşahit olarak alınan sülfamid tedavisi görmüş vak'alar %60-70 başarı vermiştir.

Bentley penisilinle tedavi edilmiş ve yaralanmadan sonra ilk iki hafta içinde dikilmiş 200 vak'alık istatistiği veriyor. Bunların 190 tanesinde şifa elde edilmiştir (%95). Bu yaralılarda 252 yumuşak kısımlar yarası vardı; 240 ı per primam iyi olmuştur (% 95). Aşağıda yaranın tabiatı ve hastanede kalma müddetine göre olan sonuçları veriyoruz:

	Primer dikiş	Geç Primer dikiş	Başarı-sızlık	Ölüm	Yekûn	Ortalama yatış ve nekahet müddeti
Derin yaralar	83	9	8	1	101	45 gün
Adaleleri ilgilendiren fakat derin mesirleri olmayan yaralar.	40	2	1	—	43	36 "
Sathi yaralar	54	2	—	—	56	20 "
Yekûn	177	13	9	1	200	35 "

Masson - Brown sulfamid ve penisilinlerin kullanılmasının mukayeseli bir etüdünü yapıyor. Penisilinden biraz önceki devrede, geri hastanesine alınan 240 yaralıdan yalnız 71 tanesi (%29), sulfamid tozu ekildikten sonra dikişe elverişli bulunmuştur. Bunlarda %23 başarısızlık olmuştur. Geri kalan 169 yara da çok enfekte görüldüğü için dikişe uygun görülmemiştir.

Penisilin kullanılmağa başlandıktan sonra, hastaneye alınan 417 yaralıdan 236 sına dikiş konmuş ve lokal penisilin tedavisi tatbik edilmiştir. Bunlardan 110 tanesi yukarıdaki seriye benzer durumda olup dikilmişler ve % 100 başarı elde edilmiştir. Evvelden dikilmesi tehlikeli yahut imkânsız görülen 108 yara birkaç peniciline - sulfathiazol püskürtülmesinden sonra dikilmiştir. Burada yalnız % 17 başarısızlık kaydedilmiştir. Bunlardan başka, çok fazla enfekte 18 yara dikilip penisilin enstillasyon'ları yapılmış, bunlardan yalnız 3 tanesi başarısızlık vermiştir ki, bunlar da teknik yanlışlıklarına bağlanabilir.

Görülüyor ki, sulfamidlerle yaraların ancak %29 unu dikmek kabil olduğu halde penisilinle Masson-Brown % 56,3 yarayı diktirebilmiştir. Eğer elde bulunan penisilin stokları daha fazla olsaydı, belki bu yüzde nisbeti daha büyük olurdu.

**II. — Lokal penisilin tedavisinin faydalarının sayısı. —** Şimdiye kadar adı geçen müelliflerin neşrettikleri vak'alara ait olup bu kitabın içinde tekrarlanması mümkün olmıyan müşahedeleri okuyarak penisilin eski tedavi usulleri karşısındaki üstünlüklerinin listesini şöylece hulâsa edebildik:

1) Yaralanmadan sonra en aşağı iki hafta içinde ne kadar enfekte olursa olsun yaraların, geç primer, (yahut erken sekonder) olarak dikilmesi imkânı,

2) Umumî ölüm nisbetinin ve amputasyon yüzdesinin azalması,

3) Hizmetten ayrılış müddetinin 3-6 defa ve daha ziyade kısalması,

4) Yaralı koğuşlarında bakım işinin kolaylaşması; eski günlük yorucu ve ıstıraplı pansımanlar yerini teknik bakımdan çok sade olan penisilin enstillasyon'ları almıştır.

5) Hastanın şahsî bakımdan olan faydaları: Alçı ve başka şeylerle uzun zamanlık tesbitlerden ve yorucu pansımanlardan kurtulma,

6) Lenfanjit, erizipel gibi enfeksiyon ihtilâtlarının ortadan kalkması,

7) Sekonder kanama tehlikesinin azalması,

8) Alt kısımlarda yapışıklar yapmıyan, ağrısız, yumuşak ve çizgi şeklinde güzel nedbeler sağlanması,

9) Bilhassa fena ve geçici nedbeler dolayısıyla daha çok görülen hareket zorluklarının ortadan kalkması ve uzuvların hareketlerinin daha çabuk ve daha iyi bir şekilde sağlanması,

10) Askerî bakımdan, penisilin tedavisinin gerektirdiği hususlar: hizmetten ayrılış müddetinin kısılması ve tedavinin basitleşmesi yaralının bütün tedavi müddetince ileri bölgede tutulabilmesini mümkün kılmaktadır. Şu halde ileri bölge hastanelerinin hem yatak sayısının, hem de tıbbî ve bakıcı personelinin arttırılmasını ve böylece geri hastanelerinin çok büyük olan yükünün azaltılmasını düşünmek gerekmektedir (Florey ve Cairns).

**6. Başarısızlık sebepleri.** — Böyle parlak sonuçlar ancak çok dikkatli bir teknikle elde edilebilir. Başarısızlıklar her şeyden çok teknik yanlışlıklarından ileri gelir. Tedavide başarısızlık faktörleri şöyle sınıflandırılabilir:

a) Penisilinden ileri gelen başarısızlıklar:

— Aktivitesi kalmamış penisilinler kullanmak.

— İlâcın düzensiz olarak tatbiki: unutmaları ve vakit geçirmeleri önlemek için penisilin işiyle meşgul olan personele başka iş ve sorumluluklar yüklememelidir.

— Az miktarda ve az müddetle yapılan tatbikler.

b) Şirürjikal teknikten ileri gelen başarısızlıklar:

— Yara kenarlarının yanaşmasına engel olan fazla deri ayıklamaları, espaces - motrs'lar bırakılması.

— Ölü doku kısımlarıyla yabancı cisimlerin çıkarılmasının unutulması, yahut imkânsızlığı.

— Bütün derin enfekte kısımların açılıp meydana çıkarılmasının unutulması veyahut imkânsızlığı.

— Yanaştırılan yara kenarlarının dikişleri fazla gerip çekmesi.

— Yara kenarlarına çok yakın olarak konan dikişler.

— Sızıntılı bir yara sathında toz kullanılması,

— Çok dilüe olarak büyük hacimde penisilin mahlûlleri kullanılması.

— Dikişlerin vaktinden önce alınması.

c) Gram menfi jermli cerahat meydana gelmesinden ileri gelen başarısızlıklar. — Umumiyetle, böyle bir cerahat ortaya çıkmasına rağmen yaralar iyi olur. Bu cerahatin çıkmasına sebep olan teknik hatâlarını biraz yukarıda görmüştük. Gram menfi jermli bir cera-

hatin apseler toplanması yahut yaranın açılması neticesine varması nadirdir. Çok defa görülen şey, açılan dikiş yerlerinde küçük granülasyon satırlarının meydana gelmesidir ki, bunlar da pek çabuk iyi olur.

**7. Kronik olarak enfekte yaralar.** — Florey ve Cairns 23 den 70 güne kadar eski olan 16 kronik enfeksiyon yarasını tedavi etmek fırsatını bulmuşlardır. Bunlarda enfeksiyon çok derinde ve çok defa çıkarılmamış bir yabancı cisim etrafında bulunuyordu. Penisilin tatbikleri gram müsbet mikropların kaybolmasını sağlamış ve yaralara gref yahut sekonder dikiş yapılmasını mümkün kılmıştır.

Fraser ve Scott - Thompson 8 kronik enfekte vak'ayı hem lokal, hem de adale yolu ile yapılan zerklerle tedavi ediyorlar. 6 vak'ada penisilin enfeksiyonu yenmeye muvaffak oluyor, 2 sinde de başarısızlık görülüyor.

Demek oluyor ki, penisilin lokal olarak kullanılmakla yumuşak kısımların kronik enfeksiyonuna sebep olan jermleri ortadan kaldıracak. Fakat bazan başarısız kalıyor. Şu halde prensip olarak denebilir ki, penisilini kronikleşmiş ve ağır vak'lara saklamayıp bütün yaralarda erkenden kullanmakta çok fayda vardır.

## B. — KIRIK KOMPLİKASYONLU YARALAR

Kırıkla komplike olmuş vak'aların ağırlığı herkesce bilinmektedir. Bu yaralar çok defa yumuşak kısımların parçalanması, damarların yırtılması ile birlikte görülür ve böylece mikrop intanı için ideal bir vasat teşkil eder.

Bu çeşit yaralarda penisilinden alınan sonuçlar Button; d'Abreu; de Waal; Florey ve ilh. tarafından bildirilmiştir.

Açık bir kırığın kapalı bir kırık haline getirilmesi, ve böylece enfeksiyonun tahdit edilmesi, cerrahın ulaşmağa çalıştığı gayedir. Yukarıda adı geçen müelliflerin etüdleri, taze yaralarda enfeksiyonu önliyerek ve bu intanın yerleştiği vak'larda da ona karşı savaşmak suretiyle böyle bir gayeye varmak imkânları hakkında bilgiler vermektedir.

### I. — Taze kırıklar

Yumuşak kısımlardakinin tersine olarak kırıklarda tedavi daha güç görünmektedir. Burada penisilin hem lokal hem de zerklerle umumî olarak tatbik edilmesi gerekiyor. Penisilin bir yaranın nadir olarak tam şekilde kapatılmasını sağlar ve verdiği lokal

neticeler geçtir; fakat kırık yerinden yayılan umumî enfeksiyona karşı çok faydalı surette savaşır ve böylece mortaliteyi ve ampütasyon yüzdesini azaltır.

1. **İleri harp bölgelerinde**, kırıkla ihtilâtlı yara çok defa bilinen usullerle tesbit edilmiş bulunur. İleri hatlardan geri hastanesine nakil sırasında bazı yaralarda lokal sulfamid tatbikleri yapılmıştır, bazılarında da sulfamid - penisilin tozu püskürtülmüştür.

2. **Geri hastanesinde**, Umumî pensilin tatbikatına başlanacaktır. Kırıkla ihtilâtlı yaraların, anatomik kompleksitesi bakımından, lokal pensilin tatbikleri, bütün tromatize kısımlara kadar erişmek imkânını bulamaz. Zerkler ve damla usuliyle perfusion'lara, şirürjikal müdahale ve uzvun kesin olarak tesbitinden hiç olmazsa 24 saat sonra başlanması faydalıdır. Tedavi müddeti oldukça uzun olmalıdır. Femur kırıkları gibi ağır vak'alarda 5 gün gibi bir müddet yetişmez (Florey, Cairns, Jeffrey); bu vak'alarda penisiline 3-10 gün hattâ daha fazla devam etmek gerekir. Kullanılacak toplu doz 500.000 den 800.000 üniteye kadar olmalıdır. Furlong ve Clark enjeksiyonlarda devam müddetini tayin için hastanın sıcaklık çizgisini kılâğuz olarak alıyor.

3. Şirürjikal müdahale geri hastanesinde yapılır, yara durumuna göre, düzeltilir yahut da exciser edilir. Kemik parçalarından yalnız iyice ayrılmış olanlar çıkarılır. Böylece tahdit edilmiş olan ameliyat işi bitince yaraya, içinde gramında 5.000 ünite penisilin bulunan, karışık toz ekilir.

İngiliz cerrahları kırıkla ihtilâtlı yaraları büsbütün dikmeden vazgeçip yalnız iki uçlara dikiş koymakla yetiniyorlar. Tam dikiş, çok defa önüne geçilemeyen espace mort'lar da toplanan cerahatin tazyiki ile ayrılıyor; halbuki kısmî dikişte bu mahzur yoktur. Yara kuru bir pansumanla kapatılmalı ve 21 günden önce hiç açılmamalıdır. Konmuş olan dikişler de bu müddetin sonuna kadar kalacaktır. Bazı operatörler lokal olarak penisilin akıtmak için yaraya tüpler koyuyorlar. Furlong ve Clark ise her türlü lokal tatbiklerden çekiniyorlar: Bunlar hem umumî penisilin tedavisi üzerinde hem de yaranın dikkatle tefciri üzerinde ısrarla duruyorlar, bunun için de kalın bir tüpün konmasını ve aynı zamanda lüzumunda alt kısımdan Contre-ouverture açılmasını tavsiye ediyorlar. Bu işler bitince kırık ya alçı yahut başka bir vasıta ile tesbit edilir.

3. **Penisilin kırıkla ihtilâtlı taze yaralarda tesiri**, şöyle hulâsa edilebilir:

a) Penisilin erkenden ve 14 üncü günden önce tatbik edilirse faydalıdır (Florey ve Cairns; Jeffrey); bu müddet geçtikten sonra yara derinliklerinde ve hele kemik dokusundaki enfeksiyon'u pek zorla yenebilir.

b) Penisilin, enfeksiyonu yok edebilmek için burada, yumuşak kısım yaralarındakinden daha çok zamana muhtaçtır. Florey, Cairns'ın vak'alarında 5 günlük penisilin tedavisi, gram müsbet mikropları 18 vak'anın ancak dokuzunda ortadan kaldıracıkmıştır. Florey ve Clark'ın bildikleri seri de 30 yarada gram müsbet bakteriler vardır: 4 hafta sonra bunlardan 10 tanesinde hâlâ mikrop bulunuyor, 21 yarada gazlı gankren âmilleri vardır: aynı müddet içinde tüplerden yalnız 10 tanesi sterilize olmuştur.

c) Penisilin, erken olarak güvenle osteosynthese yapılmasını mümkün kılmaktadır (Jeffrey).

d) Cal teşekkülünü geri bırakmaz. Florey'in bildirdiği, radyolojik olarak görülen raréfaction'lara rağmen (bunlar enfekte kemik kısımlarının imtisasından ileri gelir). Jeffrey, 3 üncü haftada Ca'in başladığını Röntgenle görüldüğünü söylüyor.

e) Sonuçlar biraz daha geç olmaktadır. Femur da olduğu gibi ağır olan kırıklarda yaranın kapanması ve kırığın kapalı duruma gelmesi ancak 2-3 ay sonra oluyor.

Yukarıda bahsi geçen neşriyatın hülâsası:

1) Dikilmiş yaralar:

Operatörler	Kemik	Tam bitişme	Kismî bitişme	Başarı-sızlık	Yekûn
Jeffrey	Femur	1	5	3	9
	Tibia	2	1	—	3
	Humerus	8	1	1	10
	Diz	1	—	—	1
D'Abreu, de Waal	Tibia	—	1	1	2
	Olécrane	—	1	—	1
	Radius	—	1	—	1
Fraser, Jeffrey Mc Lennan.	Femur	2	—	—	2
Thompson	Diz	2	—	—	2
Button	Scapula	—	1	—	1
	Metatarse	—	1	—	1
	Tibia	—	1	—	1
Mac Evan Bickerton	Femur	8	—	1	9
Yekûn		24	13	6	43

## 2) Mekanik sebeplerle dikilmesi mümkün olmayan yaralar :

Operatörler	Kemik	Sonuçlar	Yekûn
Fraser, Jeffrey, Mac Lennan ve S. Thompson	Tibia	Granülasyonla dolmak	1
	Humerus	" "	2
	" "	" "	1
Button	" "	Girişte yağ embolisi ile ölüm	1
	" "	Granülasyonla	1
	Scapula	" "	1
Mc Evan, Bickerton	Femur	Orta derece intanın devamı	2
Yekûn			10

Kırık ihtilâtlı 53 yaranın analizi şunu gösteriyor: 2 aylık gelişmeden sonra metotla ilgisi olmayan 1 ölüm; 8 başarısızlık (% 17) ve 44 müsait (% 83) olan ve ağır enfeksiyon görülmezsizin iyi yahut iyileşmekte olan vak'a, Mc Evan'in başarısızlık gibi gösterdiği 3 vak'ada yalnız fistüller devam etmiştir. Bu rakamlara karşılık Mitchell'in mutad usullerle tedavi ettiği vak'alarda % 33 tanesi ikinci ayın ve % 19 tanesi de üçüncü ayın sonunda henüz iyileşmemiş bulunuyordu.

Furlong ve Clark kısmî dikiş ve umumî penisilinle tedavi ettikleri 70 vak'ayı; dikişsiz ve penisilinsiz olarak tedavi edilmiş başka 70 vak'a ile karşılaştırıp neticeyi bildiriyorlar: 4-8-12 haftalık gelişmeden sonra enfeksiyonun kronikleşme nisbeti her iki seride birbirine yakındır.

f) Penisilin kırık yerindeki enfeksiyon'un umumileşmesine başarı ile karşı geliyor ve lokal ağrıyı azaltıyor.

g) Penisilin bilhassa enfeksiyondan ileri gelen ölüm nisbetini indiriyor ve amputasyon'a ihtiyacı azaltıyor. Jeffrey 150 femur kırığında çok az ölüm gördüğünü bildirmekte fakat rakam vermemektedir.

Penisilin yapılmamış 70 femur kırığında Furlong ve Clark umumî enfeksiyonla 6 ölüm kaydetmişler ve aynı evsftaki 70 vak'ada penisilin kullanarak, ameliyattan emboli ile bir tek ölü vermişlerdir. Penisilinsiz tedavi edilen seride 6 ampütasyon'a baş vurulmuştur. Penisilin tedavisi gören 70 vak'ada ise yalnız 2 ampütasyon olmuş, bunlar da enfeksiyonla ilgili olmayıp kırık tarafın işe yarayacak kadar fazla tahribata uğramış olmasından ileri gelmiştir.

## II. — Eski kırıklar

Kemikte enfeksiyon iyice yerleşince, penisilinle elde edilen sonuçlar taze kırıklardakinden daha az başarılı olmaktadır.

Florey, ve Cairns kronik intana uğramış 18 vak'ının sonuçlarını incelemişlerdir. Bu hastaların umumî durumu oldukça kötüdür; bir çoğunda eskar'ler, decubitus'ler, derin apseler vardır. Bunlarda penisilin pek az netice veriyor. Umumî tatbikle bazı vak'alarda şaşılacak şekilde şifalar görülmüyor; yalnız ağır stafilokok yahut streptokok enfeksiyonunu yenmekle kalmıyor, tâli kanamaları bile önüyor. Bazı vak'alarda da tersine olarak tesirsiz kalıyor: Florey ve Cairns enfeksiyondan ileri gelen ve amputasyon yapılmış olmasına rağmen kaybettikleri bir vak'a ile bir de çok inatçı başka bir vak'ayı bildiriyorlar.

Lyons ise tersine, umumî penisilinle 45 kırık ve kronik enfeksiyonlu 45 vak'ada 40 iyi sonuç almıştır; 25 yaralı büsbütün iyi olmuş, 15 tanesinde de yaralar temizlenmiş ve granülasyon'la dolmuştur. Burada hiç ölüm yoktur. Bu vak'alar şöyle taksim edilebilir:

Kırık yeri	Vak'a sayısı	Salâh	Ölüm	Tesirsiz
Femur	17	13	0	4
Bacak	12	12	0	0
Ayak, bilek	8	7	0	1
Üst taraf	7	7	0	0
Kafa	1	1	0	0
Yekûn	45	40	0	5

Penisilinden beklenen en güzel sonuçlar, yumuşak kısım yaralarında olduğu gibi, kırıkla ihtilâtlı vak'alarda da ancak çok erken tatbikle elde edilebilir. (Penisiline ek'e bakılacak).

## C. — LOKALİZASYONLAR

### I. — Kafa yaraları

Kafaya rastlayan harp yaraları hemen her vakit enfektendir. Delici olmayan (nonpénétrant) yaralarda tehlike kafa kemiklerinde kronik bir osteomyelit'in meydana gelmesindedir; delici olan-

larda (pénétrant) ise ya bir beyin apsesinden yahut, ölümle sona erebilen, bir menenjit, bir ansefalit'den korkulur. Bundan dolayı bu gibi yaralarda penisilin tedavisinin kıymetini incelemek ayrıca önemlidir.

Harp şirürjisinde penisilin kafa yaralarındaki tatbiklerine ait ilk raporu Cairns, Eden, ve Shoreston vermişlerdir. Buna ait neşirleri hülâsa edeceğiz.

**1. Umumî prensipler:** Bu müellifler bir taraftan penisilin kullanımının henüz codifier edilemeyeceğini öte taraftan da penisilin tedavisinin bir yardımcı olduğunu ve asıl önemin iyi yürütülen ve bütün çürümüş ve enfekte kısımları, kırık parçalarını, kaldıracak olan cerrahî müdahaleye verilmesini söylüyorlar.

**2. Lokal penisilin** Şu yerlerde kullanılacaktır:

a) Kafanın delici olmayan yaralarında, mahlûl enstillasyonları yerine toz kullanılırsa sonuçlar daha iyi oluyor. Yaranın şirürjikal temizliğinden ve dikkatli bir kan durdurmadan sonra, çok kesif (gramda 5000) bir sulfamid-penisilin tozu ile bir tek tozlama, % 95 nisbetinde per primam şifa için, yetmektedir.

b) Beyin'in taze (72 saatlik) yaralarında, yaranın neşirinden sonra aynı tozla bir defa tozlandıktan sonra yara dikilir. 129 vak'ada yalnız iki tane olarak çok düşük bir ölüm nisbeti sağlanmıştır.

c) Beynin daha eski yaralarında, enstillasyon'lar toz tatbiklerine üstün tutulmaktadır. 3-12 günlük 23 yarada, Cairns ve Shoreston şu tekniği kullanıyorlar: yaranın dikkatli bir temizliğinden sonra, beyin boşluğuna ince bir tüp konup yara iki tabakalı olarak dikiliyor. Çok defa dura mater'in fazla gerilemesini önlemek için plastik metotlara baş vurmamak gerekiyor. Kullanılan penisilin  $sm^3$  başına, 250 ünitedir, 8-12 saatta bir olmak üzere 3-7 enstillasyon yapılıyor. Her defasında verilen miktar yara boşluğunun büyüklüğüne göre 3-12  $sm^3$  dür; toplu doz, ortalama olarak 15.000 ünitedir.

23 beyin yarısından 13 ü gözle görülecek şekilde cerahatlidir. Bakteriyolojik muayenesi yapılan 22 vak'adan 19 unda cerahat jermeleri bulunmuştur.

Bu 23 beyin yarısında elde edilen klinik sonuçlar şunlardır: 1 tane, ikinci günde az miktarda lokal penisilinle önlenemeyen, encéphalite précoce'la ölüm; 20 şifa (6 tanesi per primam olup 14 tanesinde önce küçük bir fistül teşekkül etmiş fakat az zamanda kapanmıştır); 2 vak'ada da beyinde geç olarak apse meydana gelmiş-

tir. Penisilinden önceki metodlarla tedavi edilen vak'alar yanında bu sonuçlar çok iyidir.

Bakteriyeljik bakımdan sonuçlar şöyledir: Gram müsbet mikroplar yaralardan, iki günlük penisilin enstillasyonlarından sonra, kaybolmaktadır; gram menfiler patojen bir kudret göstermeden bir müddet daha kalıyor, yalnız sonradan B. coli'li beyin apsesi meydana gelen vak'a bundan müstesnadır. (Mc Kissock ve Logue nöroşirürji'de sonradan olan gram menfi mikroplu enfeksiyonların tehlikeli olduğunu iddia ediyorlar). Şu halde böyle gram menfi jermelerde olan enfeksiyonları önlemek için enstillasyon'lardan önce çok dikkatli asepsi tedbirleri almalı ve mahlûlleri Seitz süzgecinden geçirmelidir. Penisilin enstillasyon'larının kesilmesinden sonra 8 vak'ada cerahat mikroplarının yeniden meydana çıktığı görülmüştür. Bu hâdise, bahis mevzu olan yaraların mastoid sinus'leriyle yahut burun içleriyle birleşik olmasıyla izah edilir. Bu tâlî enfeksiyona rağmen yaralar bütün vak'alarda iyileşmiş yalnız bir tanesinde sonradan stafilokoklu apse meydana gelmiştir.

**3. Umumi penisilin tedavisi,** sistematik olarak her vak'ada tatbik edilmemeli, yalnız bazı yaralarda kullanılmalıdır:

- Her şeyden çok, kafatafası kemiklerinin enfeksiyonunda,
- Kafa Venalarının tromboz'u ile komplike vaka'larda,
- Cez'in ve etrafın, başka yaraları ile birlikte olan, vak'alarda.

**4. Sefalo-raşidiyen yoldan penisilin,** aşağıdaki vak'alarda endikasyon bulur: a) Vantriküler ve paravantriküler yaralarda: Vantriküler mayinin içine her gün 4.000-3.000 O. U. zerkedilir ve buna, bu boşlukların enfeksiyon tehlikesi devam ettiği müddetçe devam edilir. Fakat aynı zamanda şirürji yolu ile enfeksiyon kaynağı (beyin apsesi vesaire gibi) ortadan kaldırılmazsa bu tedavi tesirsiz kalır.

b) Kemik parçalarının kaldırılması gereken beyin apselerinde; burada açık bir drenajla birlikte günde lokal olarak Sefalo-raşidiyen mayinin içine enjekte edilen miktardan başka günde 2-3 defa lokal olarak enstillation da yapılır.

c) Profilaktik olarak 4000-8000 ünitelik bir tek doz raşidiyen kanal yahut Vantrikül'lerin içine, 1) kronik bir beyin apsesi; 2) serebro-spinal bir fistülün kapatılması; 3) Alın ve göz çukuru yaralarından ileri gelen duramater âfetini tamir etmek için yapılacak ameliyatlardan bir gün önce zerkedilmelidir. Böylece menenjit önlenmiş olur.

**5. Sulfamidle birlikte tedavi:** Sulfadiazine yahut sulfaméthazin

şeklindeki sulfamidin beraberce kullanılması menenjitin önlenmesinde yahut tedavisinde kıymetlidir.

## II. — Göğüs yaraları

Bu konuda iki rapor neşredilmiştir; birincisi D'Abreu, Lichtenfield ve Thompson'un ikincisi Nicholson ve Stevenson'ındır. Her iki rapor enfekte göğüs yaralarının penisilinle tedavisi hakkında statistikler vermektedir. Fakat bu müelliflerden birinciler optimist oldukları halde ikinciler biraz daha ihtiyatlı davranmaktadırlar.

1. D'Abreu, Lichtenfield ve Thompson'un raporu 64 göğüs yarası vak'asına dayanıyor. Toplu olarak 55 elverişli sonuç ve 9 başarısızlık elde edilmiştir.

a) Bir grupta, daha çok enfekte emotoraks olamk üzere, 29 plevra intanı vardır.

— 8 vak'a yalnız umumî penisilinle tedavi edilmiştir. 6 başarısızlık ve yalnız iki başarı görülmüştür; bunun izahı kolaydır, çünkü penisilin kandan plevra boşluğuna geçmez.

— 3 vak'a umumî penisilinle birlikte cerrahî müdahale ile tedavi edilmiştir. Bunların hepsinin seyri müsaittir, fakat ameliyatı ortadan kaldırmadığı için bu, en seçme usul sayılamaz.

— En iyi sonuçlar, plevra içine yapılan enjeksiyonlarla alınmıştır; lokal tedavi 15 vak'anın 13 tanesinde plevranın drenajına lüzum kalmadan şifayı sağlamağa kâfi gelmiştir.

Burada kullanılan metod şudur: Plevradaki mayi mümkün olduğu kadar iyice çekildikten sonra in situ olarak 60 sm<sup>3</sup> fizyolojik serum içinde 60.000 ünite penisilin kalsyum yahut sodyum tuzu mahlûlü ılık olarak zerkedilir. Eğer ampiyem total ise bu doz 120.000 üniteye çıkarılır; küçük poş'lar için de tersine olarak 30.000 üniteye indirilebilir. Bu boşaltma ve zerkler her 48 saatte tekrarlanır; toplu olarak 3-4 enjeksiyon yetişir.

Klinik olarak hastanın iyileşmesi, şaşılacak şekilde olur: daha ikinci zerkten sonra ateş düşer ve 10 uncu gün yaralı ayağa kalkar. Plevra mayii, çok koyu bir cerahat olduğu halde bile, daha birinci zerkten sonra mikroskopik muayenede ve kültürde steril bulunur. Şunu bilmelidir ki, steril olarak bir epanşiman 3 hafta gibi bir zaman devam edebilir; bu durum zerksiz boşaltmaları gerektirir. 2 hafta böyle devam edildiği halde plevra içinde bir coagulum kalırsa küçük bir torakotomi ile bu çıkarılır ve plevra hemen dikilir.

Yukarıda bahsettiğimiz boşaltma ve penisilin zerki tekniği 9 vak'ada hiç ameliyatsız şifa sağlamıştır. Başka 3 vak'ada şifa yine

yalnız tıbbî tedavi ile elde edilmiştir; fakat bu yaralılara aynı zamanda umumî penisilin tedavisi de yapılmıştır, çünkü bunlardaki toxi-infectieuse araz yahut göğüs cidarı enfeksiyonları bunu gerektirmiştir. 1 vak'ada, hasta 2 ayda iyi olduğu halde bakteriyolojik sonuç başarısız olmuştur. İki son vak'ada plevrada gram negatif mikroplarla enfeksiyon olmuş ve şifa, ancak B. pyocyaniqve yahut B. Colilerden ileri gelen cerahatin torakotomi ile boşaltılmasından sonra elde edilebilmiştir.

— 2 vak'ada plevra içine instillation'lara, cerahatin şirürjikal olarak drenajından sonra başlanmıştır. Bunlarda penisilin solüsyonu drenaj tüplerinden verilmiştir; zerkten sonra drenaj, tekrar ve ertesi günkü enstillasyon zamanına kadar tesis edilir. Bu usul iki ayda şifayı sağlayabilmektedir.

b) Plevra boşluğu ameliyatlarında profilaktik olarak kullanış: 17 vak'aya yabancı cisim çıkarılması için torakotomi yapılmıştır. Ameliyattan sonra mayi toplanmasını ve bunların sonradan enfekte olmasını önlemek için müellifler ameliyatı bitirirken akciğer sırtının penisilin - sulfatiazol tozu ile tozlanmasını ve plevra içine 15.000-30.000 ünitelik bir mahlûl bırakılmasını tavsiye ediyorlar. Buna rağmen epanşiman olursa bu, tam olarak boşaltılmalıdır. Mayide cerahat mikropları bulunursa enstillasyon suretiyle plevraya penisilin verilmesine devam edilir. Böyle tedavi edilen 17 vak'ada bir başarısızlık olmuştur, bu da penisilinle ilgili değildir.

c) Göğüs cidarının ağır yaraları ve penisilin. — Bu konuda şunlar vardır: 1) kaburgaların yahut scapula'nın açık kırıkları; 2) plevra dışında emotoraks; 3) açık pnömokoraks; 4) akciğer apsesi.

Bu cinsten 20 vak'ada müellifler yaraya, penisilin tozlaması yahut enstillasyonundan sonra, dikiş koyabilmişlerdir. Hiç bir başarısızlık kaydedilmemiştir.

d) Piyopnömotoraks ihtilâtlı, açık yaralar. — Bilhassa ağır olan bu vak'alarda müellifler lokal penisiline umumî tedavinin eklenmesini ve ancak böyle dikiş konmasını tavsiye ediyorlar. 4 vak'ada üç başarı bildiriyorlar.

**2. Nicholson ve Stevenson'un raporu.** — Bu müelliflerin emotoraks'ların ampiyem şeklini almaması için yaptıkları penisilin enstillasyon'ları başarısızlıkla neticelenmiştir. Plevra içinde kan toplanmış olan ve lokal olarak her iki günde bir 30.000 ünitelik penisilin enstillasyonları ile tedavi edilen 42 göğüs yarası vak'asından 15 tanesi enfekte olmuş, 13 üne cerrahî drenaj lâzım gelmiştir. Bu-

radaki %31 nisbi, aynı şekilde enfeksiyonlarda aynı müelliflerin 1942 de penisilinden önce tromatik emotoraks'ları tetkik ettikleri sırada aldıkları nisbetin eşidir.

Cerahatli plözizilerin yüzde nisbeti lokalize olarak coagule olmuş emotoraks'lar için yapılan torakotomi ameliyatlarında biraz daha düşüktür (%42). Bu vak'alarda penisilin, tozlama suretiyle, ameliyattan sonra koruyucu olarak yahut da, sonradan meydana gelen küçük bir mayi toplanışının enfeksiyonunu önlemek maksadıyla kullanılır; enstilyasyonlar mayiin dikkatlice boşaltılmasından sonra yapılır. 42 torakotomiden: 18 i hiç bir tâli enfeksiyon olmadan iyi olmuş; 14 tanesi bakteriyolojik olarak enfekte bulunmuş, fakat ampiyem teşekkül etmemiştir, 10 vak'ada cerahatli plözezi görülmüştür.

Nicholson ve Stevenson bu vak'alarda şifadan bahsetmek için ihtiyatlı davranmak gerektiğini söylüyorlar: Dışarıdan iyi olmuş gibi görünen bir plevrada gizli olarak kronik epanşiman'lar kalabilir (penisiline ek'e bakılacak).

### III. — Perituan boşluğu yaraları

Bu boşluğu enfekte eden jermeler hassas olmadığı için penisilinin bu şirürji şubesinde faydalı olduğu sanılmıyor (Jeffrey).

### IV. — El yaraları

1. Bu hususta Florey ve Williams tarafından enteresan bir rapor neşredilmiştir. Bu raporda penisilin tatbikleriyle tedavi edilmiş 110 enfekte el yarısından bahsedilmekte, ve bunları yine lokal olarak sulfamid yahut boyalı tozlarla tedavi görmüş 102 başka vak'a ile karşılaştırmaktadır. Tedavi edilen çeşitli lokalizasyonlar şunlardır:

	Kontrol serisi	Penisilin serisi
Paronychie	26 vak'a	26 vak'a
Parmak iç ucu intanları	27 "	28 "
Deri altı dokuları	9 "	9 "
Veter kılıfı	11 "	11 "
Çeşitli apseler	12 "	12 "
Enfekte yaralar	5 "	8 "
Çeşitli lésion'lar	12 "	18 "
<b>Yekûn</b>	<b>102 vak'a</b>	<b>110 vak'a</b>

Bu vak'alarda penisilin şu yerlerde kullanılmıştır: 1) dikişten sonra enstillasyonlar; 2) bandla kan durdurulduktan sonra ameliyat sırasında tozlama suretiyle; 3) günlük pansımanlarda 5 gün müddetle penisilinli krem halinde tatbiki ile.

El parmaklarının tesbiti 5 inci günden sonra yapılıyor.

İki serinin sonuçları karşılaştırılınca görülüyor ki, penisilin parmak hareketlerinin daha erken geri gelmesiyle birlikte daha çabuk şifa sağlamaktadır. Yukarıda görülen paronychie vak'alarında yara 3, 8 gün içinde kurumuş ve parmak hareketleri 7, 11 günde geri gelmiştir. Halbuki şahit vak'alarda ortalama rakamlar 13,0 ve 25,7 gündür. Parmak ucu enfeksiyonlarında penisilinle şifa çok çabuk ve ağrı 4 günde kaybolmuştur. Tedavi edilmeyen vak'alarda ağrı 8-10 gün, hattâ bazan, eğer osteit de varsa, 20 gün sürmüştür.

Deri altı kısımlarının enfeksiyonlarında her iki seride şifa 18,8 ve 34,2 günde olmuştur. Veter kılıflarının enfeksiyonlarında penisilinle tedavi yapılmışsa, şifa 34 üncü gün olmuş ve hareketler 7 nci güne doğru başlamıştır; şahit vak'alarda rakamlar 58,9 ve 41,4 gündür.

Bakteriyolojik olarak penisilin gram müsbet jermeleri bütün vak'alarda 8 inci gün yok etmiş, yalnız 9 vak'ada koliform bir basilin bulunuşu devam etmiştir.

Müellifler, elde edilen bu sonuçların önemi üzerinde duruyorlar: veter kılıflarının enfeksiyonunda bunu çürümekten kurtarmak ve sonradan hareketten mahrum kılmamak için yalnız penisilin başarı göstermektedir.

Penisilinle şifanın çabuk olmasıyla kazanılan müddeti hesap ederek Florey ve Williams bu tedavide kendi 100 vak'alarında 1000 çalışma günü kurtardıklarını söylüyorlar.

2. Dickson - Wriggi, el sinovit'lerinin tedavisinde sinovial kılıf içine çok ince bir kanül sokularak hem buradan cerahatin boşaltılmasını, hem de fizyolojik serum lâvajları ve lokal olarak penisilin mahlûlü zerkleri yapılmasını tavsiye ediyor. Kendisi bu kanülü, 7 gün yerinde bırakıyor ve böylece veterin fonksiyon'unu kurtarıyor.

#### D. — GAZLI GANGREN

Gazlı gangren mikropları gerek in vitro ve gerek hayvanın tecrübe hastalığında, penisiline karşı hassastır (Mc Intosh ve Selbie; Hac ve Hubert; Lowdy, Sewell ve Vincent). İnsanın gazlı gangreninde kullanılan penisilin ise daha az parlak sonuçlar veriyor: cer-

rahların birçoğuna göre, ameliyatla beraber kullanılması ve anti-toksik serumun da ihmal edilmemesi şartıyla, faydalı görülmektedir.

Eski harplerde olduğu gibi son harpte de yaraların gazlı gangrenle intana uğrama nisbeti çok yüksek olmuştur. Mc. Lennan, Lancet (123, 94, 63, 2, 1943) mecmuasında neşrettiği yazılarda güney Afrika seferinde yaraların %20 - %30 unda Clorstridia'lara rastladığını bildirmiştir. Cutler ve Sandusky, hava muharebelerinde meydana gelen 110 yarada %42 nisbetinde bu mikropları bulmuştur. Bu rakamlar, sivil hayattaki kazalardan ileri gelen yaralarda görülenlere yakındır. Bu nisbet kırıkla ihtilâtlı olan vak'alarda yüksektir: Lyons'un serisinde %74 vak'ada; Furling ve Clark'ın tedavi ettikleri 70 femur kırığı vak'asında 21 tane. Son harpte ihbarı yapılan gazlı gangren vak'aları durmadan artmıştır. Orta şarkta 1000 de 3. 4; Tunus'ta 1000 de 6. 7 (Mc. Lennan) ve İtalya harplerinde de 1000 de 100 dür. (Jeffrey ve Thompson). Bunlarda pronostic de hep ciddi olmuştur: Tunus'ta Mc. Lennan 44 vak'ada %30 ölüm kaydetmiş; fakat Sicilya ve İtalya'da yine aynı müellife göre, nisbet 126 vak'ada %62 ye yükselmiştir. Jeffrey ve Thompson klasik usûllerle tedavi edilen gazlı gangren vak'alarında ölümü %50 olarak tahmin ediyor. Burada şunu hatırlamak önemlidir ki, gazlı gangren en çok ağır ve geniş anatomik tahribatı olan yaraları komplike eder ve bunun için de fena bir âkıbete gidış meselesinde anacrobi enfeksiyonundan başka âmiller de araya girer.

Çeşitli müelliflerin elde ettikleri sonuçlar aşağıdaki tabloda gösterilmiştir:

Müellif	Tedavi sayısı	Şifa	Ölüm	Müşahedeler
Pulvertaft	1	1	0	Lokal penisilin
Florey ve Cairns	7	4	3	3 ölümden 2 sinde enfeksiyon önlenmiş görünüyor
Mc Knight-Lovenberg	1	1	0	Çocuk: bilek kırığı
Harvey ve Meleney	2	0	2	Harp gangreni
Herrell, Nichols, Heilman	6	4	2	Bir tanesine antitoksin yapılmamıştır.
Keppel, Ochsner, Dixon	2	2	0	1 gangrenli sellülit: lokal penisilin. 1 gangrenli myosite
Jeffrey, Thompson	33	21	12	mevzii ve umumî penisilin. Ölenlerden 5 inde ameliyat imkânsızdı.
Culter ve Sandusky	7	6	1	2 şifa: ampütasyonsuz.
Yekûn	59	39=%66.	20=%34	

Bu tablo gösteriyor ki, penisilinle tedavi edilen 59 gazlı gangren vak'asında 39 şifa ve 20 ölü kaydedilmiştir. Jeffrey ve Thompson'un ameliyat mümkün olmıyan 5 vak'ası çıkarılırsa rakamlar şu suretle düzelir: Penisilin, gangren serumu ve ameliyatla tedavi edilen 54 vak'ada 39 şifa (%72) ve 15 ölüm (%27,8). Bu da, penisilin faydasının nisbî olmakla beraber şüphesiz olduğunu gösterir.

Neşredilmiş olan müşahedelerin analizinden şu sonuçlar çıkarılabilir:

**1. Penisilin koruyucu olarak kullanılışı.** — Harp yaralarının penisilinle tedavisi her vakit gazlı gangreni önleyemiyor, çünkü bu ilâçla lokal ve jeneral tedavi edilen 5 vak'ada yaralarda sonradan anaerobi intanı olmuş, fakat penisilini tekrarlamakla şifa sağlanmıştır (Culter ve Sandusky).

**2. Penisilin tedavisi, antigangren serum tatbiki ve şirürjikal müdahale ile birlikte yürütülmelidir.** — Umumî ve mevzî penisilin, anaerobi mikropların üremesini önlemez; nekroze dokuların içindeki jermelere kadar ulaşamaz ve kandaki toksin'lere karşı bir tesiri yoktur. Cerrahî müdahale nekroze kısımları kaldırıp atmakla toksin ifraz eden jermeleri de ortadan kaldırır, ve kana karışmış olan toksin de yeter miktarda serum zerkleriyle nötralize edilmelidir.

Bununla beraber penisilin sayesinde cerrahî müdahaleyi tahdit etmek ve amputasyon sayısını da azaltmak mümkündür. Böylece, az yayılmış gangren vak'alarına ait müşahedeler, amputasyon'a lüzum kalmadan, yalnız gangrene uğrayan bir kısım adalelerin kesilip atılmasının kâfi geldiğini göstermektedir. Culter ve Sandusky'nin vak'alarında amputasyon iki defa bertaraf edilmiştir. Jeffrey ve Thompson'un 28 cerrahî müdahalesinde: 20 amputasyon ve dezartikülasyonla 16 şifa, 4 ölüm ve 8 excision'la şifa ve 3 ölüm kaydedilmiştir.

Yalnız, amputasyon sayısının azalışı enfeksiyonun genişliğinden başka sebeplerle de tahdide uğruyor; meselâ önemli damar tahriplerinden dolayı, yahut da fazla parçalanmış bir uzvun ileride hiç bir işe yarayacağı için amputasyona başvurulmak gerekiyor.

Son müellifler yalnız cerrahî müdahale ile birlikte serum tedavisinin de mutlak lüzumu üzerinde durmakla kalmıyorlar, yüksek miktarda kan tranfuzion'larının ihmal edilmemesini tavsiye ediyorlar.

**3. Penisilin hem lokal hem de umumî olarak tatbik edilmelidir.** —

Bu madde lokal olarak ameliyattan sonra toz ekilmesi yahut enstilasyon şeklinde kullanılır.

Umumî penisilin dozu, 24 saat için zerk yahut damla perfusion'u suretiyle verilmek üzere 120.000 ünitedir. Gangrenli kısımlar ameliyatla ayıklanmış olmak şartıyla 3 günlük tedavi çok defa yetişmektedir. Bu, pek büyük bir miktar değildir, fakat 3 gün sonra ekseriyetle hasta ya ölür, yahut iyi olur. Bununla beraber bazı vakalarda, meselâ gangrenin anatomik mevkii, (kalçaya kadar yayılan bacak gangrenleri gibi) ampütasyonla bütün, gözle hasta görülen kısımların atılmasına imkân vermediği zamanlarda penisiline 5-10 uncu günlere kadar devam etmek uygun olur.

Penisilin tesiri çok defa geç olarak görülür: 36 saat kadar, zerkler tesirsiz gibi kalır; fakat sonra hasta birdenbire hezeyan ve uyuşukluktan kurtulur «bir sigara ister» (Thompson ve Jeffrey). Şu halde penisilin getireceği sonuçtan pek çabuk ümit kesmemelidir.

#### **4. Yukarıdaki tabloda gösterilen ölüm ve şifa sayılarını incelemekle şunları görüyoruz:**

Ölüm vak'alarının içinde şok ve kanama'dan ölenler de vardır. Florey ve Cairns'ın 3 ölüm vak'asından bir tanesinin had mide dilatasyon'u, birinin de vahim sıtma nöbetleriyle ilgili olması muhtemeldir. Üçüncü vak'ada anatomik durum anaerobi intanının önlenmekte olduğunu gösteriyordu: bunda gangren tezahürlerinin dışında makrofaik tipte bir sellüler reaksiyon mâniası görülmüştür ki, bu hal, yayılmakta olan processus'lerde hiç görülmez.

Jeffrey ve Thompson'un serisinde ağır vak'alar var: Bu müellifler istatistiklerine deri altı dokularının sathî yahut derin anaerobi enfeksiyonlarını koymayıp yalnız iyice belli olmuş gangrenli myosite'leri koyuyorlar. Bunların vak'aları içinde, bilhassa en ağır lokalizasyon şekli olan, bacak (fahiz) gangrenleri büyük bir nisbet teşkil etmektedir (18 vak'a); buradaki vahimlik yeter derecede yukarıdan ampütasyon yapılamamasından ileri gelir. Burada en enteressan nokta bu müelliflerin, enfeksiyonun ta karın nahiyesine kadar yayılmış bulunduğu 7 vak'adan 3 tanesini iyi edebilmiş olmalarıdır. Penisilin olmasa bu gibi vak'aların sonucu her vakit meşumdur.

#### **5. Gangren processus'ünün penisilin kullanmakla durdurulması, her türlü hayati tehlikesini ortadan kaldıramaz.**

Jeffrey ve Thompson; Culter ve Sandusky sonradan bronkopnö-

moni yahut böbrek kifayetsizliği ile ölüm ihtimali üzerinde duruyorlar (birinci müelliflerin serisinde 2, ikincilerinde 1 vak'a).

Yukarıdaki müşahedelerin tetkiki, gelecekteki etüdlerin penisilin gazlı gangrende verdiği sonuçları daha fazla elverişli bir duruma getireceği hakkında ümitler veriyor.

### E. — BOŞLUKLARIN VE APSELERİN TEDAVİSİ

Boşlukların ve apselerin lokal tedavisi, ancak anatomik şartlar penisilin bütünü enfekte kısımlarla temasa gelmesini sağladığı takdirde, başarı verir. Bundan dolayı, cerahatli artrit'ler lokal penisilin tatbiklerine iyi cevap vermemektedir (Bodenham, Barron ve Mansfield). Bunlarda çok defa ya şirürjikal müdahale yahut da aynı zamanda umumî penisilin tedavisine de başvurmak gerekiyor.

Barron ve Mansfield deri greflerinin enfeksiyonundan ileri gelen apse boşluklarına penisilin enstillasyon'ları yaparak 4 iyi sonuç almışlardır. Bu teknik 4 vak'adan 3 ünde gref'lerin canlılıklarını kaybetmesinin önüne geçmiştir.

Fraser 15 meme absesini, önce şırınga ile cerahati çektikten sonra her sm<sup>3</sup> de 2000 O.U penisilin bulunan mahlülü zerkeleyerek tedavi etmiştir. Boşaltmadan sonra, penisilini zerkeleymeden önce, fizyolojik serumla bir de lâvaj yapılmıştır. Burada kullanılan penisilin miktarları apsenin büyüklüğüne göre 2.000, 20.000 ünite arasında değişiyor ve enjeksiyonlar 2 günde bir yapılıyor. Müellif şak yapılmasını gerektiren 5 başarısız sonuçla çok küçük ve yalnız cilt kısmının açılmasıyla 7 şifa ve 3 tane de tam réSORPTION sağlamıştır.

### F. — KRONİK FİSTÜLLER

Florey 11 vak'ada çok iyi sonuçlar elde etmiştir: 3 tane kronik ostemiyelit'den ileri gelme (bunların eskiliği 4 aydan 12 seneye kadardır); 2 eski bir nefrektomiden kalma (1 ve 5 senelik); 2 kulak ameliyatından kalma (2 ve 3 sene); 4 tanesi de eski ampiyenlerden kalmadır (3 aydan 2 seneye kadar). Bu vak'alarda intan organizması çoğunlukla stafilokok ve daha az olarak streptokok'dur.

Kullanılmış olan teknik şudur:

- a) Kısa mecralı fistüllerde içeriye toz üflenmesi (ensüflasyon).
- b) Uzun ve kıvrımlı fistüllerde, her sm<sup>3</sup> ünde 250-500 ünite bulunan penisilin mahlülü akıtmaları (enstillasyon). Akıtmalar fistülün derinliğine mümkün olduğu kadar sokulan bir sonda yahut lâstik tüple yapılır. Tüp çıkarılıp mahlül içeride bırakılır (Bodenham,

tüpü almayıp ağzını bir lâstik tıkaçla tıkıyor). Akıtmalara günde iki defa olmak üzere 10 günden 3 haftaya kadar devam edilir.

Alınan sonuçlar: 4 başarısızlık (bu fistüllerden ikisi kronik ampiyem'den kalma idi); 7 şifa (10 günden 4 haftaya kadar). İyi olan vak'alarından yalnız bir tanesi 3 ay sonra cerahatli olarak rechute yapmış, fakat fistül çabuk kapanmıştır. Öteki vak'aların göz altında bulundurma müddeti 5 haftadan 18 aya kadar sürmüştür.

Alston, fistül mecralarına brüt penisilin akıtarak iyi sonuçlar alıyor.

## G. — YANIKLAR VE DERİ AŞILARI (GREF)

Stafilokok yahut streptokokla enfekte yanıklarda penisilin çok güzel sonuçlar verir gibi görünüyor. Fakat bunu âdet olarak her vak'ada kullanmayıp mütad lokal tedavilere cevap vermeyen vakalara saklamalıdır; böylece erkenden deri aşuları (gref) yapılmasını mümkün kınıyor.

Clarkson 5 ve 9 ay, sulfadiazine ve proflavine tatbiklerine inatçı kalmış olan 4 yanık vak'ası bildiriyor. Bu müellifin kullandığı teknik, yanık sathının fizyolojik serumla temizlenmesi, sonra da her gün % 1 penisilinli sülfamid tozlarıyla tozlamaktır. Tozu örtmek için de vazelinli kompreslerle hazırlanmış bir pansıman kullanılıyor. Bu tedaviden sonra emolitik streptokoklar 5 günden az bir zamanda kayboluyor ve yanık satırlar 5-7 nci günde deri aşuları ile örtülmeye elverişli oluyor.

Bodenham; Clark, Collerbook ve arkadaşları sulfamid ve flavinlere dayanan cerahat cocci'leriyle enfekte yanıkların tedavisinde toz yerine penisilin kremlerini kullanmayı üstün buluyorlar. Doğrusu aranırsa tozların, ifrazlı satırlardan akıp gitmesi ve tatbik sırasında acı duygusu vermesi gibi mahzurları vardır. Fazla olarak pek de ekonomik değildir; aynı iyi sonuçlar, gramında 1000 ünite penisilin bulunan tozlar yerine, gram başına yalnız 100 ünitelik kremlerle alınabilmektedir (Bodenham).

Clark ve arkadaşlarının 54 vak'asında olduğu gibi, Bodenham'ın 9 vak'asında da sonuçlar hep başarılıdır. Tedavi gören yanık satırları pek çabuk ve ortalama olarak 5 günde sterilize olmakta ve az bir zamanda gref işine hazır duruma gelmektedir.

Hirschfeld ve Pilling ile arkadaşları gref yapılacak yanıklarda, uzun süren enfeksiyonu ortadan kaldırmak için, umumî penisilin tedavisini kullanıyorlar. Bunlar, böylece yanmadan 3-4 hafta sonra

17 hastada 19 yanığa gref yapabilmışlardır. Bize göre bu metod, çok penisilin israfına sebep olmak bakımından, pek uygun görünmüyor; müellifler de esasen bu usûlün yanığıdaki mikrop Flor'unu geniş ölçüde azaltmadığını da kabul ediyorlar. Çok daha az ünite kullanılarak yapılan lokal tatbiklerin, yanıkları sterilize etmeğe yettiği sanılıyor.

## BÖLÜM IX

### İHTİSAS ŞUBELERİNDE PENİSİLİN

Bu kitabın neşredildiği tarihe kadar çıkan yazılar, nazari olarak, penisilinın tecrübe edilmesi mümkün olan bütün sahalari şümulü içine almadığı için, biz bu bölümde yalnız dermatoloji, otorinolarengoloji ve oftalmoloji'de elde edilen sonuçları bildirmekle yetineceğiz.

#### A. — DERMATOLOJİ

##### I. — Kullanılan penisilin müstahzarları.

Çeşitli deri hastalıklarında elde edilen sonuçları gözden geçirmeden önce, bazı müelliflerin kullandıkları değişik müstahzarların fayda ve mahzurlarını hulâsa etmek isteriz

1. **Brüt penisilin**, Hobson ve Calloway tarafından kullanılmıştır. Kültür filtrat'sına batırılmış yahut doğruca penisillium'un ürettiği şişeye konup da âzamî penisilin teşekkülü zamanında alınmış olan gazlar bu işte kullanılmaktadır. Enfekte kısımlar üzerine konan bu gazlar 5-7 gün öylece bırakılır ve sonra tekrar taze batırılmış kompreslerle değiştirilir; böylece brüt penisilin, kullanışa çok elverişli görülmektedir; fakat çok az miktarda penisilin ihtiva ettiği için (sm<sup>3</sup> de 20-30 ünite) ancak sathî ve taze deri âfetlerinde kullanılması gerekir. Taylor ve Hughes bundan pek memnun değildirler; bu müellifler aynı zamanda brüt penisilinın deriye fazla hassaslık veren had dermatit'lere yol açtığını bildiriyorlar.

2. **Krem ve merhemler.** — Gramında 300 - 400 ünite bulunan penisilin esaslı krem ve merhemleri ilk önce Roxburgh, Christie

kullanmışlardır. Bunlar günde bir defa ve lokal olarak tatbik edilir, sonra üzeri bir çinko oksidi, yahut vazelin tabakasıyla örtülür. Taylor ve Hughes, kremlerden fena sonuçlar almışlardır, bir taraftan kullanılan vazelinin saf olmamasından ileri gelen had deri reaksiyonlarına rastlamışlar, öte taraftan da penisilin. kremin içinde çok ağır olarak serbest kalması yüzünden stafilokokların penisilinozistan hassalar kazandığını ve tedavisi istenen lésion'lara yeter kesalette tesir edemediğini görmüşlerdir.

3. **Püskürme** pülverizasyon (püskürme) suretiyle kullanılan penisilin Taylor ve Hughes'e göre yukarıdaki mahzurları ortadan kaldırmak gibi bir üstünlüğü vardır. Brüt penisilin ve kremlere karşılık, enfekte âfetlerin daha kısa bir zamanda steril olmasını sağlayabiliyor ve daha nadir olarak gram menfi flor'lu yeni bir enfeksiyona meydan veriyor. Bu metod da, her sm<sup>3</sup>ünde 200 O.U bulunan mahlûlleri her 4-6 saatta bir olmak üzere 5-7 gün kullanmak mak-sada yetiyor.

Taylor ve Hughes'in yukarıda yazılı 3 penisilin şekli ile elde edilen sonuçlar hakkında yaptıkları bakteriyolojik denetlemeler, tedavi sonunda aşağıdaki neticeleri vermiştir:

1) Püskürme, (9 vak'a): 5 tam sterilizasyon; 4 piyojen cocci kolonilerinin önemli derecede azalması; 3 tane penisiline dayanıklı jermli tâlî reenfeksiyon; penisiline karşı sonra kazanılmış dayanıklılık vak'ası yok.

2) Krem, (8 vak'a): 1 tam sterilizasyon, 5 piyojen flor'un azalması; 6 tâlî reenfeksiyon; 4 penisiline karşı dayanıklılık kazanma.

3) Brüt penisilin, (10 vak'a): 1 tam sterilizasyon; 5 piyojen flor-da azalma; 5 tâlî reenfeksiyon; 3 penisiline karşı dayanıklılık kazanma.

## II. — Alınan sonuçlar

1. **Strepto-stafilokoksik empetigo.** — Bu lésion'lar lokal penisilin tatbiklerine tam ve çabuk olarak cevap vermektedir. Rechute'ler nadirdir. Bu iyi sonuçlar herhangi bir preparasyonla alınabilmektedir: Johnston, brüt penisilinle (4 tanesi lokal sulfamide dayanıklı) 12 vak'ayı 7 günden az bir zamanda iyi etmiştir. Christie 4 vakada merhemleri başarı ile kullanmıştır. Roxburgh ve arkadaşları sulfamide dayanıklı 12 empetigo'yu 9 günde tedavi etmiştir. Taylor ve Hughes püskürme ile tedavi ettikleri başka 7 vak'ada hep başarı

elde etmişlerdir. Yalnız 2 vak'ada sonradan rechute olmuş fakat bunlar da yeni bir püskürme tedavisiyle hemen iyi olmuştur.

2. **Füronkl ve antraks.** — Roxburgh ve arkadaşları nüksedici 5 füronküloz vak'asını krem tatbikleriyle iyi etmişlerdir. 4 vak'ada 11-12 hafta içinde hiç rechute olmamış, yalnız beşinci vak'a başarısızlıkla sonuçlanmıştır. Bu müellifler lokal penisilin'in yerleşmiş bir füronkl'ün seyri üzerine tesiri olmadığını kabul ediyorlar. Taylor ve Hughes 8 taze füronkl vak'asından 6 sını pulverizasyon ve 2 sini de kremle tedavi etmişlerdir. Püskürmenin faydası daha birinci tatbikte acıyı durdurmasıdır. Bir kronik füronküloz'da, sonradan penisiline dayanıklı stafilokokların meydana çıkmasıyla, başarısızlık alınmıştır. Aynı müellifler 2 antraks'i 9 ve 13 günde mahlûl püskürme suretiyle tedavi ederek iyi sonuçlar almışlardır<sup>[1]</sup>.

3. **Akne.** — Burada penisilin'in tesiri şüphelidir (Roxburgh), bu da akne basilin'in in vitro olarak penisiline karşı hassas olmaması keyfiyeti ile uygun düşmektedir.

4. **Enfekte dermatitler.** — Taylor ve Hughes beş vak'ada; Roxburgh ve arkadaşları da stafilokokla surinfecté 3 münteşir seborreik dermatit'de iyi sonuç aldıklarını bildiriyorlar.

Kronik ve enfekte eczema'da Roxburgh ve arkadaşları 9 vak'adan 7 sinde kremlerle önemli salâhlar elde etmişlerdir. Schock beş günlük bir enfekte kronik el eczeması'nın günde iki defa değiştirilen lokal pansımanlarla 5 günde iyi olan bir vak'ayı bildiriyor.

5. **Lenfanjit.** — Johnston, Dunayer ve arkadaşları ile Taylor ve Hughes, aldıkları iyi sonuçları bildiriyorlar.

6. **Tırnak ve tırnak muhiti enfeksiyonları.** — Bunlar brüt penisilin pansımanları ile (Johnston) yahut kremlerle (Florey) iyi oluyor.

7. **Sakal Sycosis'i.** — Stafilokok'un çok inatçı olan bu lokalizasyonu bazı kere çok güzel sonuçlar veriyor:

---

[1] Yeni neşredilen bir makalesinde F. B. Peck (Aemery. Méd. Sei. 1944. 208, 581, 597) 15 asidozlu diyabet vak'asında içinde antraks ve enfekte gangrenler de bulunan çeşitli âfetleri penisilinle çok parlak neticeler alarak tedavi ettiğini ve hastaneye ölüm halinde gelen ikisi müstesna olmak üzere, hepsinin iyi olduklarını bildiriyor. Müellif, bu vak'alarda 100-1000 ünite ihtiva eden fizyolojik serum zerkediyor.

Müellif	Vak'a sayısı	Şifa	Tekrar tedavi ile geçen re-rechut'ler	İyi olmayan rechute'ler	Başarısızlık	Müşahede
Roxburgh ve arkadaşları	15	5	5	5	2	Vak'aların eskiliği 5 1/2 ay - 11 sene mütad tedavilere ve sulfamidlere inatçı vak'alar.
Johnston	2	1	1	0	0	Gizli rechute brüt penisilin.
Christie	9	4	3	0	2	8 vak'a 2 yıldan eski krem.
Taylor ve Hughes	16	7	7	0	2	Eskilik: 2 ay - 10 yıl. Püskürme tedavisi.
Yekûn	42	17+14	31 = %71,4	5+6	11 = %28,6	

Anlaşıyor ki lokal penisilin senelerce eski ve sulfamid de dahil olduğu halde mütad tedavilere karşı inat göstermiş olan sycosisleri iyi edebiliyor. Bu sonuçları elde edebilmek için yukarıda bahsi geçen dermatoz'lardakinden daha uzun bir lokal tedaviye ihtiyaç vardır: Taylor ve Hughes'e göre hiç aralıksız 2-3 haftalık lokal tatbikleri yapmak gerekiyor. Foliküler âfetlerin görünüşte kayboluşundan sonra da penisilin tatbiklerine daha birkaç hafta devam etmek faydalıdır. Roxburgh ve arkadaşları zâhiri şifadan 4-5 gün sonra da merhemler ara verilmemesini söylüyorlar; Taylor ve Hughes de daha bir müddet, haftada bir defa püskürme yapılmasını tavsiye ediyor. Çok defa şifa geçici oluyor ve bir iki rechute oluyor. Hastalığın bu tekrarlamaları hemen her zaman aynı şiddet ve müddette olmak üzere tedavinin tekrarlanmasıyla iyi oluyor: her noksan tedavi penisiline dayanıklı stafilokokların türemesine sebep olur ki, bu da, artık penisilini tesirsiz duruma getirir. Bazı zamanlarda tek tük tedaviye dayanan folikülit mihrakları kalır, bunlar da sulfamid ve başka antiseptiklerle iyi olur.

**8. Kronik Ülserler.** — Alınan sonuçlar müelliflere göre çok değişmektedir. Schock bu hususta çok memnun görünüyor ve 40 yaşını aşmış 3 hastada 2 den 20 yıla kadar zamandanberi devam eden ve 3-10 günde iyi ettiği trofik ülser vak'alarını bildiriyor. Hobson ve Galloway bazı salâhlar elde ettiklerini, Roxburgh ve arkadaş-

ları da etioloji'si belli olmayan 4 vak'ada salâh sonucu aldıklarını söylüyorlar. Yine bu müellifler 2 varis ülseri vak'asından birinde salâh, ötekisinde başarısızlık kaydediyorlar.

**9. Başka hastalıklar.** — Penisilin bir psoriasis'de, bir pempfigus'de ve bir dudak herpés'inde, tesirsiz kalmıştır (Roxburgh ve arkadaşları); epidermophytose inguinale tedavisinde hiç faydasızdır (Taylor ve Hughes).

### III. — Netice

Penisilin, streptokok ve stafilokok gibi piyojen mikroplardan ileri gelen iptidaî yahut tâl îderi âfetlerinin tedavisinde faydalıdır. İmpetigo gibi tazé ve sathî deri âfetlerinde çok çabuk ve çok parlak tesir gösterir; sycosis ve ülser gibi kronik âfetlerde bu tesir her vakit muhakkak değildir. Bu son çeşit lokalizasyon'larda tesiri yüzde yüz başarı vermemekle beraber kökleşmiş ve her türlü tedaviye karşı koymuş bazı vak'alarda şifa sağlayabilir. Sık sık tekrarlanan pülverizasyon'lar en seçkin metod gibi görünmektedir. Kronik şekillerde yeter derecede uzun bir tedavinin penisilino-rezistans yaratmamak bakımından önemi vardır.

### B. — KULAK, BURUN, BOĞAZ HASTALIKLARI

Penisilin yukarı nefes yollarıyla kulak hastalıklarında birçok tatbik yeri bulmuştur.

#### I. — Lokal tatbikler

Penisilin aşağıdaki şartlar altında kullanılır:

**1. Hâd amigdalit.** — Mc. Gregor ve Long emolitik streptokoktan olma 17 had anjin vak'asını yalnız, ağızda yavaş yavaş eritmeğe bırakılan penisilin pastilleriyle iyi etmişlerdir. Fonksiyonel rahatlık, 4 ağır skarlatin anjini de dahil olduğu halde, 24 saat sonra tam olmuş ve hastalarda bir günlük tedaviden sonra yutma işi kolaylaşmıştır. Bütün hastalarda ateş de 24-48 saatte düşmüştür. Yalnız bir vak'a müstesna olarak ötekilerinde streptokoklar 2 günden az bir zamanda kaybolmuştur.

**2. Streptokoksik ve stafilokoksik jerm portörleri.** — Penisilin, bu

jermleri taşıyan kimselerin ağız boşluklarının sterilizasyon'u bakımından, faydalı görülüyor.

Mc. Gregor ve Long, penisilin pastilleri kullanıyorlar; M. Fisher ağız ve burunda brüt penisilin pülverizasyon'larına başvuruyor; Delafield, Starker ve Topley, bölüm V de formülünü vermiş olduğumuz, mantolla karışık çekme tozunu tavsiye ediyor. Böylece, kullanılan penisilin böyle girintili çıkıntılı, intizamsız boşlukların mucosasının her tarafına ulaşabilmesi imkânı olamayacağından elde edilen sterilizasyon'un da geçici olduğu sık sık görülebilir. Beri taraftan da M. Fisher brüt penisilin enstilasyon'larının şiddetli bir tahrişe sebep olduğunu bildirmektedir.

Difteri basilinin in vitro olarak hassaslığına rağmen, bu mikro-bun portör'lerinde lokal penisilin kullanılışı hakkında şimdiye kadar bir şey neşredilmemiştir.

**3. Sinüsit.** — Crowes, Fisher, Ward ve Florey, maxillaire ve frontal sinüs'lerin lâvajında, Proetz'in déplacement usûliyle, brüt penisilin kullanıyorlar. Kronik sinüsit'lerde lâvajlar, 2-5 ayı bulan, uzunca bir zaman, haftada 3 defa yapılıyor.

**4. Kulak, boğaz, burun hastalıklarında cerrahî müdahaleler.** — Dunayer, Buxbaum ve Knobloch stafilokoktan ileri gelen bir sub-glottique œdème için yapılmış trakeotomi ameliyatının enfekte yarasını brüt penisilin pansımanlarıyla tedavi edip 9 günde şifa elde etmişlerdir.

Crowes, Fisher, Ward ve Foley de cerahatli sinüsit'lere yapılan cerrahî müdahaleden sonra brüt penisilini, lokal pansımanlar halinde kullanıyorlar.

Florey 22 mastoidit ameliyesinden sonra (16 sı had, 6 sı kronik) şu tekniği kullanıyor: mastoid üzerine yapılan ameliyattan sonra yara dikiliyor; ve bu yarıya konan lâstik tüplerden günde 3 defa sm<sup>3</sup> nde 250-500 O. U sodyom penisilin bulunan mahlûlü akıtıyor, ilk pansıman beşinci günden sonra yapılıyor ve aynı zamanda dikişler alınıyor. Akıtmalara, tüplerin alınacağı 7 nci güne kadar, devam ediliyor. Florey bu usûlde 14 had, ve 5 kronik mastoidit Vak'âsında yaraların per primam kapanmasını sağlamıştır, 22 ameliyat görmüş vak'ada 19 tanesinin kulağında 10 uncu günden sonra akıntı kalmamıştır.

## II. Umumî tatbik

Bu tatbik yolu, her yayılma tehlikesi gösteren yahim vak'ada

lokal tatbikle beraber kullanılmalıdır. Sloane bu şekilde tedavi ederek başarı elde ettiği, etmoidit'ten sonra olma bir orbital sellülit vak'ası bildiriyor; burada tatbik edilen teknik şudur: 10 gün müddetle Vena yolu ile 500.000 ünite.

### C. — OFTALMOLOJİ

Robson ve Scott tecrübe suretiyle lokal penisilinin, sarı stafilokoktan olma tavşan cornea ülserinde iyi tesirini göstermişlerdir; Von Sallman da, stafilokok, pnömokok ve perfringens'den ileri gelen göz içi enfeksiyonlarında tesirini ispat etmiştir.

Klinik olarak bir taraftan Florey'in öte taraftan da Cashell'in raporları başlıca göz âfetlerinde alınan sonuçları hulâsa etmektedir.

Klinikte kullanılan penisilin müstahzarları şunlardır:

a) Ortalama her miligramda excipient içinde 500 ünitelik penisilin bulunan ve esası «Lanette Wax SX.» olan merhemler.

b) Her sm<sup>3</sup> fizyolojik serum içinde 500 - 800 ünitelik müessir madde bulunan damlalar.

Yukarıda adı geçen müelliflerin tedavi ettikleri hastalıklar şunlardır:

1. **Belefaritler.** — Florey başlangıçları 6 aydan 32 seneye kadar eski olan 46 vak'ayı bildiriyor; bunlardan 35 i en aşağı bir seneliktir. 35 inde sarı, 4 ünde de beyaz stafilokok bulunmuştur. Müellif burada, ılık göz banyoları ile kabukları kaldırdıktan sonra göz kapakları kenarına günde 3 defa tatbik suretiyle merhem kullanıyor. 1-12 hafta kadar süren tedaviden sonra alınan netice şudur: 24 vakada kültürde steril olmak şartıyla 37 şifa; 7 salâh (bunlar tedavi sonra ermeden kürü bırakmışlar); ve 2 haftalık tatbikten sonra salâh dahi görülmeyen 2 vak'a. Hastalardan 10 unda bir aydan önce nüküs görülmüş, fakat bu pek hafif olmuş ve penisiline tekrar başlar başlamaz yeniden iyi olmuşlardır.

Cashell had ve kronik şekilde 20 vak'a tedavi etmiştir. Kültürlerde elde ettiği mikroplar 15 tanesinde sarı stafilokok, 3 tanesinde de beyazdır. Tedavi şekli: her göze günde 3 defa penisilin mahlûlünden birer damla damlatmaktan ibarettir. Gözden alınan ifrazat ortalama 12 günde steril duruma gelmektedir. Yalnız ikisi müstesna bütün vak'alar iyi olmuştur.

2. **Hâd konjonktivit.** — Florey penisilin damlası ve merhemleri ile 18 vak'a tedavi etmiştir. Konjonktivitlerde merhemler bir

yanma hissi uyandırdığından damlaları tercih ediyor. Başlangıçta tatbikler sık olacaktır: gündüzleri her saatte bir, geceleri de 2 saatte bir; sonraları artık biraz seyrekleştirilebilir, fakat mikroskopik muayenede netice steril oluncaya kadar devam edilecektir. Salâh birinci gün ile 3 üncü gün arasında kendini gösteriyor, şifa vak'ının önemine göre 1-5 inci haftada tam oluyor.

Bu vak'alar arasında bazıları dikkate değer durumdadır:

— 6 vak'ının 6 sında cornea ülseri ihtilâti vardır. Bu ülserler 3-7 günde (hattâ cornea'nın 2/3 ünü kaplamış olan sarı stafilokoklu bir ülser de dahil olmak üzere) iyi olmuştur. Buna karşılık Coli'den ileri gelen bir tanesinde penisilin başarı gösterememiştir.

— 80 yaşında hypopyon ihtilâti da olan bir vak'a bir ayda iyi olmuştur.

— Vak'aların beşi meme çocuğu ophtalmie'sidir. Bunların arasında bir tanesi gonokoksik'dir ve 3 haftadanberi sulfamidlere ve lokal irrigation'lara inat göstermiştir, her  $sm^3$  de 1200 O.U luk kuvvetli bir penisilin solüsyonu ile her saatte bir tekrarlanan enstilasyonlardan sonra 12 saatte büyük salâh görülmüş ve 2 gün içinde de büsbütün iyi olmuştur. Geri kalan 4 vak'a başka jermelerden ileri gelme olup,  $sm^3$  de 500 O.U luk enstilasyonlarla bir haftada iyi olmuşlardır.

Cashell 8 tanesi piyogen stafilokoktan olma 10 konjonktivit vakasiyle cornea ülseri ile birlikte (bunların da 8 i sarı stafilokok, biri beyaz stafilokoktan, bir tanesi de Petit basili) olan başka 10 vakayı daha bildiriyor. Bu her iki seride de,  $sm^3$  de 500 ünitelik penisilin mahlülleri ile yapılan enstilasyonlarla, 9-10 gün içinde şifa elde ediliyor.

**3. Kronik konjonktivit.** — Florey aylar ve yıllarca devam eden mütad tedavi usûllerine karşı gelen 19 vak'ayı bildiriyor. Bu vakaların çoğu ya sarı, yahut da beyaz stafilokoktan değildir; bu konjonktivitlerin 17 si basit ve geri kalan ikisi de ülserle ihtilâtlıdır. Merhem yahut enstilasyonlar 4 saatte bir yapılıyor ve mikropların kaybolmasından bir hafta sonraya kadar böylece devam ediliyor. 18 vak'ada 3 haftada iyi oluyor; micrococcus catarrhalis'den ileri gelen bir tanesi tedaviye cevap vermiyor. Sonradan 3 tane nüksölmüş ve ikinci bir penisilin küründen sonra yeniden iyi olmuştur.

**4. Gözün delici yaraları** (konjonktivitli yahut cornea intaniyle birlikte). — Cashell, çoğu stafilokokla enfekte 14 vak'ayı (ilk 24 saatte her yarım saatte bir) penisilin mahlülünü camera anterior'a

girecek şekilde enstille ederek tedavi etmiştir. Şifa 10 günde oluyor ve 6 vak'adan beşinde oftalmi'nin de önüne geçilmiştir. 3 vak'ada kronik cyclite sebebiyle excision'a ihtiyaç hâsıl olmuştur.

5. **Dakriyosistit.** — Florey bir haftada 5 defa olmak üzere penisilin mahlûlünü lacrymal kese içine damlatarak 6 kronik vak'ayı tedavi ediyor. Bütün vak'alarda bakteriyolojik sterilizasyon sağlanıyor; fakat klinik olarak şifa ancak 3 vak'ada kendini göstermiş, geri kalan 2 tanesinde salâh geçici ve sonuncu vak'ada, yüzünde aynı zamanda lupus bulunan bir hasta olup bunda tedavi başarısız kalmıştır.

Buna karşılık Cashell aynı teknikle tedavi ettiği 3 vak'ada hep başarı sağlamıştır.

#### D. — ÜROLOJİ

C. Y. Thompson, son bir yazısında penisilinın gonokoksik olmayan çeşitli idrar yolu âfetlerinde verdiği sonuçları bildiriyor. Bu sonuçlar aşağıdaki tabloda hulâsa edilmiştir:

Teşhis	Vak'a sayısı	Salâh	Salâhsız
Hâd prostatit	4	4	0
Kronik "	30	24	6
Spesifik olmayan üretrit	36	33	3
Hâd epididimit	8	7	1
Balanit	6	6	0
İntanlı yara	3	3	0
Cystite interstitielle	3	0	3
Pyélonephrite	10	8	2
Yekûn	100	85	15

Müellif, gram müsbet ve menfi jermilerle birlikte olan bu lokalizasyonların mixte etiyojisi üzerinde olduğu kadar gösterişli olmamakla beraber, penisilinın faydalı tesiri üzerinde ısrarla duruyor; ve nihayet penisilinın sulfamidlerle ve acide mandélique'le birlikte kullanılması lüzumunu belirtiyor.

1. 4 had prostatit vak'asında umumî penisilin tedavisi guddenin kıvamını bir haftada normal duruma getirmiş ve ifrazatındaki ce-rahati azaltmış ve bu ifrazatı steril yapmıştır.

2. 30 kronik prostatit vak'asında 20.000 ünitelik 3 penisilin enjeksiyonu ile önemli derecede salâh kaydedilmiştir: vak'aların %80 inde prostat mayinin sellüler elemanlar bakımından dolgunluğu 100 den 10 a düşmüştür. Bazı vak'alar göze çarpacak şekilde sonuç vermeden önce 100.000 ünitelik iki küre ihtiyaç göstermiştir.

3. Spesifik olmayan ve aylardanberi devam edegelen 36 vak'ada 100.000 ünitelik tatbiklerin sonuçları belsoğukluğundaki kaçar parlak olmamıştır. Bununla beraber çoklarında akıntının kaybolduğu, yahut da azaldığı görülmüştür.

4. Spesifik olmayan 8 had epididymitis vak'asında 20.000 ünitelik 10 enjeksiyon mevzii ağrısı; pek çabuk azaltmış ve şişliği de hafifletmiştir. Vak'aların hiç birinde epididimotomi yahut herhâangi başka bir incision'a lüzum görülmemiştir.

5. Prépuce'in enfiltrasyon'u ile birlikte olan 6 balanitis vak'asında lokal olarak penisilin tatbikleri 48-72 saat sonra şişkinliğin inmesini sağlamış ve dolayısıyla sünnet ameliyesini mümkün kılmıştır.

6. Beyaz stafilokoktan ileri gelme 3 cystite interstitielle vak'asında 100.000 ünitelik 50 penisilin zerki başarısızlıkla neticelenmiştir; hattâ bu vak'alardan ikisine, mesane içine  $sm^3$  de 250 ünite bulunan penisilin mahlûlünden  $sm^3$  30 - 45 akıtılmıştır; bu akıtmalar hiç bir lokal tahriş yapmamıştır.

7. Pyélonéphrite vak'asında penisilin, hem kalevî hem asid idrar vasatında tesirli görülmüştür; muhtelit flore'li bassinet intanlarında müellif, penisiline sulfamid yahut mandélique asidin de teşrik edilmesini tavsiye etmektedir. İki kronik vak'ada penisilin gram müsbet mikropların kaybolmasını sağlamış fakat idrardan koli bakterilerle proteusleri yokedememiştir.

## BÖLÜM X

### BAKTERİ VE MANTARLARDAN ÇIKARILAN BAŞKA ANTİBAKTERİYEN MADDELER

Bu eserin çerçevesine girmemekle beraber, bakteri ve mantarlardan çıkarılan penisilinden başka antibakteriyen maddelerin de bir listesini vermeyi faydalı bulmaktayız.

Bu hususta E. Chain tarafından 1944 de (British Médical Bulletin) de neşredilmiş olan ve başlıca paragraflarını tercüme edip son zamanlarda çıkan bazı referansları da ilâve ettiğimiz bir yazıdan faydalanacağız. Bu husustaki referanslar ayrıca gösterilmiş olup umumî penisilin bibliografyasına dahil değildir. nci sayfadaki tabloda antibakteriyen maddelerin listesi görülmektedir.

«Aspergilli'lerin meydana getirdiği iki madde olan flavicine ile acide gigante, şimik ve biyolojik vasıfları bakımından, penisiline çok benzemektedir. Böylece, penisiline benzeyen maddelerin meydana gelmesinin, Penicillium Notatum'a yahut sadece Penicillium cinsine mahsus olmadığı muhakkak bulunmaktadır.»

«İstisnasız olarak bütün öteki antibiyotikler bakterilere karşı penisilinden daha az tesirli ve hayvan dokularına karşı da ondan daha toksiktir. Proactinomycine, acide helvolique ve belki de streptothricine ve başka bütün öteki antibiyotikler, antibakteriyen tesirlerini, hücre protoplazma'sının terkibindeki bazı maddelerle birleşmek suretiyle gösteren protoplasmik behirlerdir. Bununla beraber thyrothricine adıyla tanınmakta olan brüt gramicidine ve brüt thyrocidine karma efekte yaraların lokal tedavisinde kullanılmıştır (15, 23, 24). Bunlara yakın bir madde olan S gramicidine Sovyet müellifleri tarafından tecrübe edilmiştir (26 b, 12 a, la) bunlardan başka bir antibiyotik madde bugüne kadar klinik tecrübelerle mevzu olmamıştır.

«Penicillium patulum» (2) kültürlü filtrat'larından son zamanlarda tecrit edilmiş bir madde olan patuline daha yukarıda claviformine (6. 9) adı altında tarif edilmiş olan maddenin benzeridir. Bütün belli antiseptikler gibi bu madde de lökositlerle fare için toksik olan umumî bir protoplasmik zehirdir. Bir tecrübeciler grubu patuline'in âdi coryza'nın tedavisinde faydalı olduğunu bildirmişse de bu işle uğraşan başka bir grup bu iddiayı teyit edememiştir (27, 26 a, 24 a).

Bir penicillium cinsinden tecrit edilen başka bir antibakteriyen madde olan streptomycine'in verem basili kültürünün gelişmesini yavaşlattığı ve in vitro olarak tuberculine'i nötralize ettiği bildirilmektedir (19 a).

«Penisilinden başka bütün antibiyotikler içinde helvolique asid en az toksik olan gibi görünmektedir. Bu maddenin chimiothérapie bakımından enteressan birçok hassaları vardır. Çok stable'dir ve bununla dokularda sürekli olarak bir bakteriyostatik kesafet sağlamak mümkündür. Fakat tekrarlanan tatbikler ağır karaciğer âfet-

lerine sebep olmaktadır. İleride bu maddenin şimik bünyesi hakkında daha geniş bilgiler edinilerek molekül'ünde değişiklik yapmak suretiyle toksik tesirini azaltmak belki kabil olacaktır.»

Cinsler	Antibiyotik madde	Bibliğrafya referansları
<b>A) Bakterilerin meydana getirdiği antibiyotikler:</b>		
P. pyocyanea . . . . .	Pyocianine	16, 17, 26
" " . . . . .	a-oxy-phenazine	26
" " . . . . .	Lytique ajanlar	26
B brevis . . . . .	Gramicidine	15, 10
" . . . . .	Gramicidine S	1a, 12a, 26b
" . . . . .	Tyrocidine	10
<b>B) Actinomycète'lerden olan antibiyotikler:</b>		
A. antibioticus . . . . .	Actinomycine A	31, 32
" . . . . .	Actinomycine B	32
A. lavendulae . . . . .	Streptothricine	25a, 28, 33
Practinomycetes . . . . .	Practinomycine	12
<b>C. Penicillia'lardan olan antibiyotikler:</b>		
P. notatum . . . . .	Penicilline claviformine	2, 5, 6, 9
P. claviforme } . . . . .	Yahut patuline	24a 26a, 37
P. patulum }		
P. puberulum } . . . . .	Acide pénillique	1, 21
P. cyclopium }		
Hüviyeti belli olmayan P. (gliocladium)	Antituberculinique maddeler	19a
fimbriatum . . . . .	Gliotoxine	11, 34, 35
P. citrinum . . . . .	Citrinine	25
<b>D) Aspergilli'lerden olma antibiyotikler:</b>		
A. flavus . . . . .	Acide aspergillique	18, 19, 36
" . . . . .	Flovicine	3
A. fumigatus . . . . .	Fumigacine	30
" . . . . .	Fumigatine	20
A. fumigatus mut (helvola juill) . . . . .	Acide helvolique	7,37
A. clavatus . . . . .	Clavicine	30
A. giganteus . . . . .	Acide giganteique	22

«Yukarıda adları geçen antibiyotik maddelerin çoğu saf ve kristalize halde elde edilmekle beraber bunlardan birçoğunun şimik bünyeleri henüz aydınlatılmamıştır. Gliotoxine (terkibinde kükürt vardır), proactinomycine, streptothricine, acide helvolique hattâ

penisilin gibi bunların birçoğunun o zamana kadar antibakteriyen maddeler için bilinmeyen, şimik hassaları vardır. Bunların bünyelerinin tetkiki birçok enteressan şüpheleri ortaya atmakta olup yeni tip antiseptiklerin yahut şimik ilâçların sentezini de mümkün kılabilir.

«Bazı antibiyotik maddeler biyoşimi bakımından da öremlidir. Meselâ gramicidine ve tyrocidine kristalize polypeptide'ler grupundandır ve — moleküler ağırlıkları nisbeten alçak olduğundan — son zamanlarda çok tekemmül etmiş olan analiz usûlleri belki hunların şimik bünyeleri meselesini de büsbütün aydınlatmağa muvaffak olacak (13, 14); böylece aynı zamanda, biyoşimi'nin en önemli fakat en güç meselelerinden olan (proteine'lerin bünyesi) işine de biraz ışık serpilmiş olacaktır.»

### REFRANSLAR

1. Alsbert, C. L ve Malack, C. F. (1913), U. S. Dep. Agric., Bur. Plant. Ind., Bull. No. 270.
- 1a. Belozersky, A. N. & Pashina, T. S. ((1944), Lancet, 2 716.
2. Birkinshaw, J. H., Bracken, A., Greenwood, M. Gye, W. E., Hopkins, W. A., Michael, S. E. ve Raistrick, H. (1943), Lancet, 2, 625.
3. Bush, M. T. ve Goth, A. (1943), J. Pharm. Exp. Therap., 78, 164.
4. Chain, E., Florey, H. W. ve Jennings, M. A. (1942), Brit. J. Exp. Path. 23, 202.
5. Chain, E., Florey, H. W. (1944), Ann. Rep. Soc. (in press) (Revue générale).
6. Chain, E., Florey, H. W., Jennigs, M. A. ve Williams, T. L. (1943), Brit. J. Exp. Path., 24, 108.
7. Chain, E., Florey, H. W. ve Jennings, M. A. (1944), Lancet, 1, 112.
8. Coulthard, C. E., Michaelis, R., Chort, W. R., Sykes, G., Skrimshire, G. E. M., Standfast, A. R., Birkinshaw, J. H. ve Raistrick, H., (1942), Nature, 150, 634.
9. Crowfoot, D. ve Low, B. (1944), Lancet, 1, 113.
10. Dubos, R. J. ve delphia, 10, 11
11. Dutcher, Jö D. (1944), J. Bact., 42, 815.
12. Gardner, A. D. ve Chain, E. (1942), Brit. J. Exp. Path., 23, 123.
- 12a. Gause, A. F. ve Braznikoca, M. G. (1944), Lancet, 2, 715.
13. Gordon, A. H., Martin, A. J. P. ve Syngé, R. L. D. (1943a), Biochem. J. 37, 713.

14. Gordon, A. H., Martin, A. J. P. ve Synge, R. L. M. (1943b), *Biochem. J.* 37, 713.
15. Herrell, W. E. ve Heilman, D. (1941), *J. Clin. Invest.*, 20, 583.
16. Hettche, H. O. (1933), *Klin. Wshr.*, 12, 1809.
17. Hettche, H. O. (1934), *Z. Immun. Forsh.*, 83, 499.
18. Jones, H., Rake, G. ve Hamre, D. M. (1943), *J. Bact.*, 45, 461.
19. Menzel, A. E. O. Wintersteiner, O. ve Rake. G. (1943), *J. Bact.* 46, 109.
20. Oxford, A. E. ve Raistrick, H. (1942), *Chem. Ind.*, 61, 128.
- 20a. Miller, D. K. ve Rkate, A. G. (1944), *Science*, 100, 1072.
21. Oxford, A. E., Raistrick, H. ve Smith, G. (1942), *Chem. Ind.* 61, 22.
22. Philpot, F. J. (1943), *Nature*, 152, 725.
23. Rammelkamp, C. H. ve Keefer., C. S. (1944), *J. Clin. Investig.* 20, 433.
24. Rammelkamp, C. H. (1942), *War Medicine*, 2, 330
- 24a. Report of the Patulin Trials Committee (1944), *Lancet*, 2, 373.
25. Raistrick, H. J., Graessle, O. E. ve Smith, D. G. (1944), *Science*, 99, 540.
- 25a. Robinson, H. J. Graessle, O. E. ve Smith, D. G. (1944), *Science*. 99, 540.
26. Schoental, R. (1941), *Brit. J. Exp. Path.*, 22, 137.
- 26a. Stanssfeld, A. E., Francis, A. E. ve Harris, C. H. S. (1944), *Science*, 100, 370.
- 26b. Sergiev, P. G. (1944), *Lancet*, 2, 717.
27. Stuart-Harris, C. H., Francis, A. E. ve Stansfeld, J. M. (1943), *Lancet*, 2, 684.
28. Waksman, S. A. (1943), *J. Bact.*, 46, 299.
29. Waksman, S. A. (1941), *Bact. Rev.*, 5, 231. (*Revue Générale*).
30. Waksman, S. A. ve Horning, E. S. ve Spëncer, E. L. (1943), *J. Bact.* 45, 233.
31. Waksman, S. A. ve Tishler, M. (1942). *J. Biol. Chem.*, 142, 519.
32. Waksman, S. A. ve Woodruff, H. B. (1941), *J. Bact.*, 42, 231. 49, 207.
33. Waksman, S. A. ve Woodruff H. B. (1942), *Proc. Soc. Exp. Biol.*
34. Weindling, R. ve Emerson, O. H. (1936), *Phytopath.* 26, 1068.
35. Weindling, R. ve Emerson, O. H. (1936), *Phytopath.* 27, 1175.
36. White, E. C. ve Hill, J. H. (1943), *J. Bact.*, 45, 433.
37. Wilkins, W. H. ve Harris, G. C. M. (1942), *Brit. J. Exp. Path.*, 23, 166.

E K

**PENİSİLİNİN ADALE İÇİNE YAVAŞ DAMLA USULİYLE  
PERFUSION'U HAKKINDA BİLGİLER**

**A. Hastaların gruplanması, mahlûllerin hazırlanması.** — Penisilinle tedavi görecektir bütün hastaların hepsi bir koğuşta toplanmalıdır.

Penisilin tatbiklerinin nezaretine memur bir doktor, 24 saat için her hastaya ve bütün koğuşa lâzım gelen penisilin miktarını tayin eder.

Mahlûller her 24 saat için hasta koğuşunda değil, bakteriyoloji lâboratuvarında hazırlanır. Lâboratuvarda bu iş için bir yevmiye defteri tutulur.

Eğer tedavi her 3 saatta bir adale içine zerk suretiyle yapılacaksa lâboratuvar, penisilin mahlûllerini kauçuk kapakla kapalı olup buradan iğne ile çekilmesi kolay steril şişeler içinde hazırlar. Bu şişelerin hepsinde penisilin aynı kesafette olması, (meselâ her 6 sm<sup>3</sup> mayi için 60.000 ünite) zerkedilecek ünitelerin hesaplanmasını kolaylaştırır. Zerkler acıtıcı olursa üç dakika önceden % 1 lik 2 sm<sup>3</sup> novocaine mahlûlü şırınga edilir. Her hastanın başı ucunda, her zerk miktarı ile 24 saatlik ve bütün tedavi için kullanılacak penisilin miktarlarının yazılacağı birer fiş bulunur. 24 saatlik istihlâke mahsus olarak koğuşa verilen penisilin her zerkten sonra buzluğa konur.

Eğer tedavi adale yolu ile yavaş perfusion usulü ile yapılacaksa, lâboratuvar 24 saatlik penisilin dozunu 100 sm<sup>3</sup> lük mahlûl halinde verir. Bu mahlûl tercihan hususî bir cihaz olan Eudrip ile tatbik edilir.

**B. Cihazın tarifi** (Şemaya bakınız). — Eudrip, bir büret, bir depo, bir damla tertibatı, bir lâstik tüp bir de iğneden ibarettir.

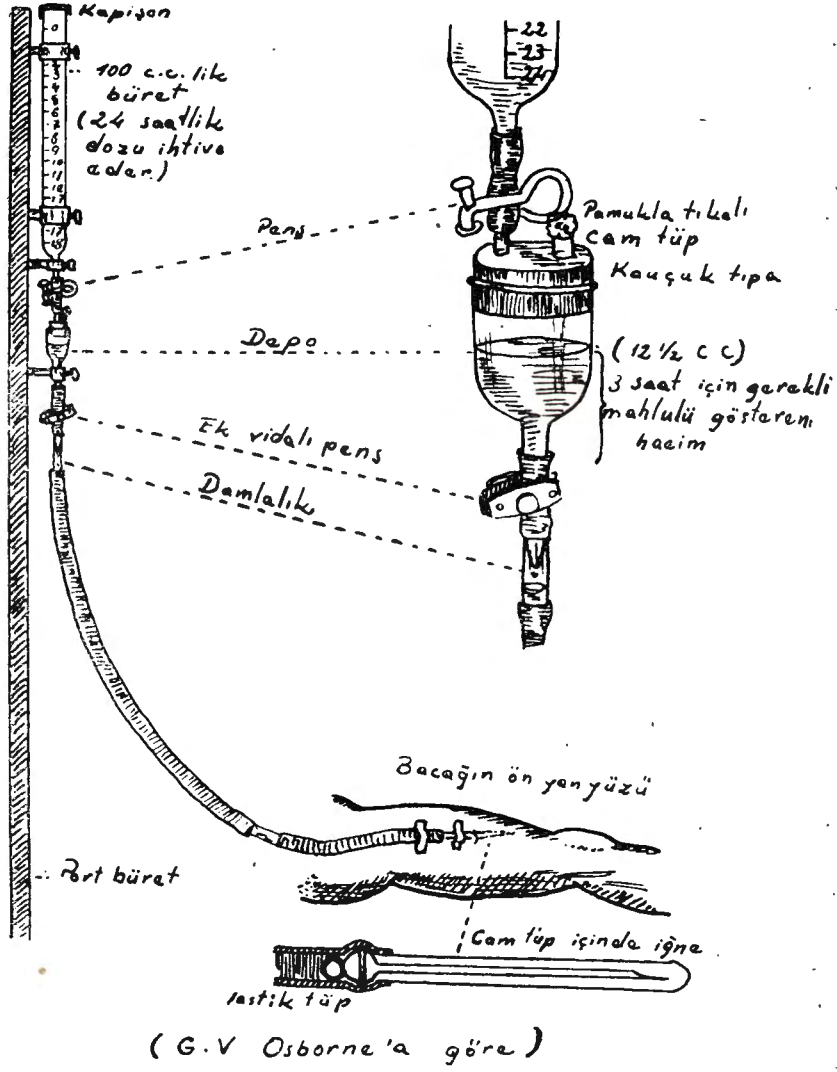
1. Büret. — Bunun hacmi 100 sm<sup>3</sup> den fazla olmalıdır. 24 bölüm üzerine derecelenmiş olup bunların tamamı 100 sm<sup>3</sup> lük cismin karşılığıdır. Büret'in üst ucu, akım sırasında mahlûlün sterilliğini sağlamak için madenden bir kapüşonla örtülüdür. Büret yerine kan nakline mahsus bir şişe de kullanılabilir.

2. Depo. — Bunun da hacmi 20 sm<sup>3</sup> dür ve üzerinde, 24 saat için lüzumlu mahlûlün erişmesi gereken bir işaret çizgisi vardır.

Üst ucu kauçuk bir mantarla tıkanmış olup buradan iki cam tüp geçirilmiştir. Bunlardan biri küçük bir lâstik boru ile büret'in

## EUDRİP CİHAZI

(Adale işine perfusion için)



Sekil: 8. — Adale içine perfusion için Eudrip cihazı (G. V. Osborn'e göre)

alt ucuna bağlanmıştır; öteki de hava almak için olup sterilliği sağlamak için içinde pamuk vardır.

3. Damla tertibatı. — Bu kısım bilinen modelde olup küçük boydadır, bu da, deponun borusuna küçük ve üzerinde vidalı bir pens bulunan bir lâstik tüple eklenmiştir.

4. Kauçuk tüp. — Bu, damla tertibatını iğneye eklemek içindir. Camdan bir de birleştirme kısmı vardır, eğer istenirse kauçuk tüpün alt kısmına aynı zamanda iki yere birden enjeksiyon yapılabilmesini sağlamak için Y şeklinde bir cam parça eklenebilir.

5. İğne. — İğnenin boyu 7,5 santimdir ve iki yanlarında dört tane deliği vardır, steril bulunabilmesi için her vakit bir cam tüp içinde durur.

**C. Cihazın işleyişi.** 1. Montaj ve tákım. — Pensler açık bırakılarak alet monte edilir. İnbik suyu ile iyice yıkanır.

İğneye, kauçuk tüpün alt ucuna tesbit edilmiş olan cam tüp geçirilir. Deponun hava tüpünün içine pek sık olmamak üzere bir pamuk tıkaç sokulur. Cihaz böylece takımıyla kâğıda sarılır. 20 dakika 7 kiloluk tazyik altında otoklavda bırakılır.

2. Cihazın yerine konması. — Büretle depo kısmı tahta süpor'u üzerine takılır, ekleyici lâstik tüplerin üzerindeki pensler sıkılır, penisilin mahlûlü bürete doldurulur, sonra yol verilerek mahlûlün depo kısmına ve oradan da, dolduruncuya kadar, lâstik tüpe geçmesi sağlanır.

Büretten depoya geçirilecek mahlûl miktarı ilk üç saatlik perfüzyon'a yetecek miktarda olacaktır.

Deponu fazla dolmamasına dikkat etmelidir. Çünkü filtre işini gören pamuk tıkaç ıslanırsa depoyu tıkiyabilir.

(İlk gün cihaz işletileceği zaman kauçuk tüpü doldurabilmek için kullanılacak miktardan 30 sm<sup>3</sup> fazla mahlûl lâzımdır).

Hastanın febula nahiyesinin ön-yan kısmı eterle içi temizlenir, iğnenin cam kılıf ve mandren'i çıkarılır.

İğne adaleye sokulur ve altına idrofil gazdan küçük bir yastık konur, üzeri pansımanla kapatılır ve bunun üzerinden de deriye flaster ile tesbit edilir.

3. Cihazın ayarlanması. — Damla tertibatı dakikada 2-3 damla akıtacak şekilde ayarlanır, böylece deponun 3. saatte boşalması sağlanmış olur.

3 saatte bir, büretten 3 çizgilik mahlûl akıtarak depo doldurulur.

Büret 24 saatte bir ve asepsi şartlarına çok dikkat ederek 100 sm<sup>3</sup> mahlülle doldurulur.

Damlanın akması duracak olursa lâstik tüp boylu boyunca sıklır, bu da yetişmezse iğnenin yeri değiştirilir.

Hasta iğne yerinde acıdan şikâyet edecek olursa yahut burada iltihabi bir reaksiyon baş gösterirse yine yeri değiştirilmelidir. (Bu sebeplerden dolayı haftada bir iki defa değiştirilmelidir).

## BİBLİYOGRAFI

(İtalik yazılı rakamlar cilt sayısını, normal olanlar da sayfa numarasını gösterir, - bir müellif adının, — işareti de iki müellif adının yerini tutar ve bu adlar biraz daha yukarıdaki referansda geçmiştir).

1. Abraham, E. P. ve Chain, E. (1940), «An Enzyme from Bacteria able to Destroy Penicillin», *Nature*, 146, 337.
2. — (1942, a), «Purification of Penicillin», *Nature*, 149, 328.
3. — (1940, b), «Purification and Some Physical and Chemical Properties of Penicillin», *Brit. J. exp. Path.*, 23, 103-115.
4. —, Baker, W. ve Robinson, R. (1943), «Penicillamine, a Characteristic Degradation Product of Penicillin», *Nature*, 151, 107.
5. —, Fletcher, G. M., Florey, H. W., Gardner, A. D., - Heatley, H. G., and Jennigs, M. A. (1941), «Further observations on Penicillin», *Lancet*, 2, 177-78.
6. Abraham, E. P. ve başkaları (1942), «Nitrogenous character of Penicillin», *Nature, Lond.*, 149, 356.
7. Alston, J. M. (1944), «Use of Crude Penicillinum filtrate for local Treatment», *Brit. Med. J.*, 1 654.
8. Anderson, D. G. (1944), «Clinical experience With Penicillin», *New York State J. of Med.*, Aug. 1, 1651 - 1654.
9. Alston, J. M., Broom, J. C., (1944), «The Action of Penicillin on leptospiral and leptospiral infection in Guinea Pigs», *Brit. Med. J.* 2, 718-719.
10. Anderson J. D. ve Hill, L. F. (1944), «Penicillin in the treatment of severe Staphylococccic Bacteriaemia with Complications, report of a case» *Journal Iowa M. Soc.*, 34, 191-198.
11. Andrewes, G. H. King, H., ve Van Den Ende, M., (1943), «Chemoterapeutic Experiments with the Viruses of Influenza A.

- Lymphogranuloma Venereum and Vaccinia», *J. Path. Bact.*, 55, 173.
12. Atcheson, D. W. (1944), «A new source of Penicillin in the treatment of Chronic Gonorrhoea», *Mil. Surgeon*, 95, 58-62.
  13. Atkinson, N., (1942), «Antibacterial substances Produced by Moulds. 1. Penicidin o Product of the Growth of the penicillium», *Austr. J. exp. Biol. Med. Sci.*, 20, 287- 288.
  14. Atkinson, N. (1943), «Antibacterial substances produced by some common Penicillia (including penicidin)», *Austral. J. Exp. Biol. and M. Sc.*, 21, 15-16.
  15. Atkinson, N. (1943), «Antibacterial substances produced by Moulds; detection and estimation of antibacterial activity in vitro», *Austral. J. Exp. Biol. and M. Sc.*, 21, 127-131.
  16. Augustine, D. L., Weinmann, D., ve Mc Allister, J. (1944), «Rapid and Sterilizing Effect of Penicillin Sodium in Experimental Relapsing Fever Infections and its Ineffectiveness in the Treatment of Trypanosomiasis (*Trypanosoma Lewisi*), and toxoplasmosis», *Science*, 99, 19.
  17. Ayer, J. B., (1943), «Medical Progress: Neurology», *New England J. Med.*, 228, 422-431.
  18. Baker, G. E., (1944), «Scientific Apparatus and Laboratory Methods: Nuclear Behaviour in Relation of Culture Methods for *Penicillium Notatum* Westling», *Science*, 99, 436.
  19. Barker, L. F. (1943), «Gradenigo Syndrome Complicated by Pneumococcal Meningitis, Recovery after Intensive treatment with Penicillin and Sulfadiazine», *Amer. J. Med. Sci.* 206, 701.
  20. Barksdale, E. E. (1944), *Journal Ame. Med. Ass.*, 126, 80.
  21. Barron, J. N. Christie, R. V., Frazer D. B., Garrod, L. P., Mansfield, T. O., Morgan, H. V., Mowlem, M. R., Robertson, I. M., Roxburgh, A. G. ve Roxburgh, I. A. (1944), «An Investigation of the therapeutic properties of penicillin. A Report to the Medical Research Council», *Brit. Med. J.*, 1, April, 15, 513-530.
  22. Barron, J. N., ve Mansfield, O. T. (1944), «The local applications of Penicillin in Soft-tissue Lesions», *Brit. Med. J.*, 1, 521.
  23. Bennet, T. L., Parkes, T., (1944), «Penicillin in Sulfonamide-resistant Pneumonias, with special Reference to Staphylococcal Infection and Empyema», *Lancet*, 1, 305-308.
  24. Bentley, F. H., (1944), «The treatment of Flesh Wounds by Early Secondary Suture and Penicillin», *Brit. J. Surg.* 32, 132.

25. Beyer, K. H., Woodward, R., Peters, L., Wervey, W. F., ve Mat-  
tis, P. H. (1944), *Science*, 100, 107 (in *Lancet*, 1944, 7, 542).
26. Bergy, G. A. (1943), *Penicillin*. West Virginia, J. M., 39, 272-  
276.
27. Bigger, J. W. (1944), «Synergic action of Penicillin and Sulfo-  
namides», *Lancet*, 2, 142.
28. Bigger, J. W. (1944), «Inactivation of Penicillin by Serum»,  
*Lancet*, 2, 400.
29. Bigger, J. W., (1944), «Treatment of Staphylococcal infectious  
with Penicillin by Intermittent Sterilisation», *Lancet*, 2, 495-500.
30. Bigger, J. W., Thomas, G. E. ve Caldwell, W. G. D., (1944), «A  
modified slide Cell», *J. Path. Bact.*, 56, 266.
31. Brikshaw, J. H. ve Raistrick, H. (1943), «Notatin, an antibac-  
terial glucose - aerodehydrogenase from *Penicillium Notatum*  
Westling», *J. Biol. Chem.* 148, 459.
32. Broomfield, A. L. Rantz, L. A., ve Kirby (1944) «The chemi-  
cal use of Penicillin», *J. Dmer. Med. Ass.* 124, 627.
33. Blake, F. G. ve Graige B. (1943), «Penicillin in suppurative di-  
sease of the Lungs», *Yale J. Biol. and Med.*, 15, 507-516.
34. Bodenham, D. C., (1943), «Infected Burns and Surface Bounds,  
the Value of the penicillin», 2, 725-728.
35. Bordley, J. E., Growe, S. J., Dolowitz, D. A. ve Pickrell, K. L.,  
(1942), «The local use of the sulfonamides. Gramicidin (Tyro-  
thricin) an Penicillin in otolaryngology», *Ann. Otol. etc.*, St-  
Louis, 51, 936-944.
- 35a. Bondi, A. Jr. ve Dietz, G. G., (1944), «Production of Penicilli-  
nase by Bacteria», *Proc. Soc. Biol. Exp.*, N. Y., 56, 132-134.
36. Bronstein, S. (1940), «Action of Penicillin on Enterococci and  
other Streptococci», *J. Bact.* 39, 383-389.
37. *British Medical Bulletin* (1944), «Penicillin» Vol. 2, No. 1, P. 127.
38. *British J. of Surgery* (1944) «Special Issue: Penicillin in War-  
fare», P. 109-224.
39. Brown, J. M. (1944) «Early Closure of soft-tissue wounds with  
Chemotherapeutic Agents» *Brit. J. Surg.*, 32, 140.
40. Bryson, V., Sansoun, E., ve Laskin S. (1944) «Aerosolization of  
Penicillin Solutions», *Science* 100, 33-35.
41. Burns, E., ve Gunn, W. (1944) «Penicillin and Sulfonamides in  
Infantile Gastroenteritis», *Brit. Med. J.*, 2, 178-180.
42. Butler, E. G. B., Perry, K. M. A. ve Valentine, F. G. O. (19")  
nicillin. War Office Publication A. M. D. 7e90D/43

- «Penicillin in acut Empyema», *Brit. Med. J.* 2, 171-175.
43. Button. Eardley, L. (1943). «Report on recent Battle Casualties treated with Penicillin». Investigation of War Wounds. Penicillin. A Preliminary Report to the War Office and the Medical Research Council on Investigations concerning the Use of penicillin. War Office Publication A. M. D. 7/90D/43.
  44. Buxbaum, L. ve Fiegoli, N. F. (1943), «Penicillin: Its Use in Media for the Isolation of H. Influenzae form lafyngéal Cultures in obstructive Laryngitis», *J. Bact.* 46, 543.
  45. Cairns, H. (1944 a), «Gunshot Wounds of the Head in the acute stage», *Brit. Med. J.* 1, 33.
  46. — (1944 b) «Penicillin in Head and spinal Wounds», *Brit. J. Sur.* 32, 199.
  47. — Duthie, E. S., Lewin, W. S. ve Smith, H. (1944), «Pneumococcal Menengitis treated with Penicillin», *Lancet*, 1, 655-659.
  48. Eden, K. C. ve Choreston h. (1943), «A Preliminary Report on the treatment of head Wound with Penicilin», Investigation of War Wounds. Penicillin. A Preliminary Report to the War office and the Medical Research Council on Investigation concerning the use of Penicillin. War Office Publication A. M. D. 7/90 D/43.
  49. Carpenter, G. R. ve Mech, KF. (1944), «The Role of the Penicillin Treatment of Compound Fractures», *N. York State J. of Med.*, 44, 1886-1890.
  50. Cashell. G. T. W. (1944), «Treatment of ocular Infections with Penicillin», *Brit. Med. J.*, 1, 420.
  51. Catch, J. R. Cook, A. H. ve Heilbron, I. M. (1942). «Purification and Chemistry of Penicillin», *Nature*, 150, 633-634.
  52. Chain, E., ve Florey, H. W. (1944), «Penicillin», *Endeavour*, 3, (Jan.), 3.
  53. Chain, E. ve Florey, H. W. ve Jennings, M. A., (1942), «Anti-bacterial Substance produced by Penicillius Claviforme» (Claviformin) *Brit. J. Exper. Path.* 23, 202-205.
  54. — Gardner A. D., Heatley, N. G., Jennings. M. A., Orr-Ewing, J., ve Sander, A. G. (1940), «Penicillin as a therapeutic Agent», *Lancet* 2, 226-228.
  55. Challinor, S. W. (1942) «Penicillin Production», *Nature Land.* 150, 688.
  55. Challinor, S. W., ve Mac Naughtan, J. (1943), «The Production of Penicillin», *J. Path. Bac.* 55, 441..

57. Christianson, G. W. «Penicillin in the Cellulitis of the face: Report of a case», *J. Oral. Surg.*, 2, 83.
58. Christie, R. V. ve Garrod, L. P. (1944), «A review of the Work of a Penicillin Therapeutic Research Unit», *Brit. Med. J.* 1, 513.
59. Cipes, L. R. (1944), «Penicillin in Dentistry», *J. Amer. Dent. Ass.* 31, 201.
60. Clark, A. M. Collebrook, L., Gibson, T., Thompson, M. L. ve Forster, A. (1943), «Penicillin and Propamidine in Burns - Elimination of Haemolytic Streptococci and Staphylococci», *Lancet* 1, 605-609.
61. Clarkson, Patrick ve Al. (1943), «The Treatment of Burns with Penicillin», *Investigation of war Wounds, Penicillin. A preliminary Report to the War Office and the Medical Research Council on Investigations concerning the use of Penicillin*, War Office Publication A. M. D. 7/90 D/43.
62. Clifton C. E. (1943), «Large Scale Production of Penicillin», *Science*, 98, 69-70.
63. Clutterbruck, P. W., Lowell, R., ve Raistrick, H. (1939), «The Formation from glucose by Members of the Penicillium Chrysogenum Series of a Pigment, an alkali-soluble Protein and Penicillin — the antibacterial substance of Fleming», *Biochem.* 26, 1907.
64. Cohn, A., (1944), *Journ. Amer. Med. Ass.*, 126, 161.
65. Cohn, A., ve Seljo, I. H., (1944), «The in vitro Effect of Penicillin on Sulfonamide resistant and sulfonamide - susceptible Strains of Gonococci», *J. Amer. Med. Ass.* 124, 1125.
66. —, Studdiford, W. E., ve Grunstein, I. (1944), «Penicillin Treatment of Sulfonamide-resistant Gonococcal Infections in Female Patients», *J. Amer. Med. Ass.*, 124, 1125.
67. Coleman, R. ve Sako, M. (1944), «Treatment of multiple Furunculosis with Penicillin», *Amer. Med. Ass.* 126, 427-429.
68. Collins, B. C. (1944), «Subacute Bacterial Endocarditis treated with Penicillin», *Journ. Amer. Med. Ass.*, 126, 233.
69. Cook, E. N., Pool, T. L. ve Herrell, W. E. (1943), «Further Observations on Penicillin in Sulfonamide - resistant Gonorrhoea», *proc. Mayo Clin.* 18, 433-437.
70. Cornman, I., (1942), «Survival of Normal Cells in Penicillin solutions lethal to Malignant Cells», 99, 247, *Science*.
71. Coulthard, C. E., ve başkaları (1942), «Netatin (Penicillin A),

- Antibacterial Glucose - aerodehydrogenase from *Penicillium Notatum* Westling», *Nature, Lond.* 150, 634-635.
72. Craddock, (1942), «Use of the Penicillin in the Cultivation of the Acne Bacillus», *Lancet*, 1, 558-559.
73. Cranch, A. G. (1943), «Early use of Penicillin», *J. Amer. Med. Ass.* 123, 99.0
74. Crip, L. H. (1944), «Allergy to Penicillin», *J. Amer. Med. Ass.* 126. 429-430.
75. Crowe, S. J., Fisher, A. M., Ward, A. T., Jun., ve Foley, M. K., (1943), «Penicillin and tyrothricin in Otolaryngology», *Ann. Otol. etc. St-Louis*, 52, 541-572.
76. Cutler, E. C., Morton, P. C. ve Sandusky, W. R., (1944), «Observations in the Prophylactic use of Penicillin in the Wounds of Aerial Warfare», *Brit. J. Surg.*, 32, 207.
77. Cutler, S. C. ve Sandusky, W. R. (1944), «Treatment of Clostridial Infections with Penicillin», *Brit. J. Surg.*, 32, 168.
78. D'Abreu, A. L. ve De Waal, H. L. (1943), «Interim Report on the efficiency of Penicillin in the Treatment of War Wounds». Investigation of War Wounds. Penicillin. A Preliminary Report of the War Office and the Medical Council on Investigation concerning the Use of Penicillin. War Office Publication, A. M. D. 7/90 D/43.
79. — Litchfield, J. S. ve Thomson, S. (1944), «Penicillin in the Treatment of War Wounds of the Chest», *Brit. J. Surg.* 32, 179.
80. Dawson, M. H., ve Hobby, G. L. (1944) «The Chemical use of Penicillin, Observations of 100 Cases», *J. Amer. Med. Ass.*, 124, 611.
- 80a. — ve Lipman, M. O., (1944), «Penicillin Sensitivity of strains, of non hemolytic streptococci isolated from cases of subacute bacterial endocarditis», *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, 56, 101-103.
81. — Meyer, K. and Chaffee, E. (1943), «Penicillin as a Chemotherapeutic Agent», *Ann. Intern. Med.*, 19, 707-717.
82. Delafield, M. E., Straker, E., ve Topley, W. W. C. (1944), «Antiseptic Snuffs», *Brit. Med. J.*, 1, 145.
83. Denny, E. R., Shallenberger, P. L. ve Pyle, H. D. (1944), «Clinical Observations in use of Penicillin», *Oklahoma State, Med. Ass. J.* 37, 193-206.
84. Dobbs, C. G. (1942), «A Mucorine parasite on Penicillin», *Nature Lond.* 150, 399.

85. Dowdy, A. H., Sewel, R. L., ve Vincent, J. G (1944), «The Prophylaxis and Therapeusis of Clostridial Infections (Gas Gangrene)», N. York State J. of Med., 44, 1890-96.
86. Dubos, R. G. (1944), «Antimicrobial Agents of Biologic Origin» J. Amer. Med. Ass., 124, 633.
87. Duffin, W. M. ve Smith, S. (1943), «Penicillin Acid, an optically active Acid from Penicillin», Nature, 151, 251.
88. Dunayer, C., Buxbaum, L. S. ve Knobloch, H. (1944), «Crude Penicillin, its Preparation and clinical use Externally», Ann, Surg. 119, 791.
89. Dunham, W. B., Hamré, D. M., Mc Kee, C. M., ve Rake, G. (1943), «Action of Penicillin and othe Antibiotics on Treponema pallidum», Proc. Soc. exp. Biol. N. Y. 55, 158-160.
90. Duthie, E. S. (1944) «Production of Penicillinase by Organisms of the Subtilis group», Brit. J. exp. Path. 25, 96-101.
91. Editorial (1944), «Penicillin in Gonorrhoea», Lancet, 1, 345.
92. Eagle, H. E., Magnuson, H. J., (1944), «The Therapeutic efficacy of Penicillin in relapsing Fever infections in mice and rats», Pub. Health. Reports. Wash. 59, 583-588.
93. Enoch, H. E. ve Wallersteiner, W. K. S. (1944), «A Standardized Antibacterial pyrogen-free metabolite preparation containing living Penicillium Notatum», Nature Lond. March, 25, 280.
94. Epstein, J. A., Foley, E. J., Perrine, I., ve Lee, S. W., (1944), «Convenient Assay method for Penicillin and similar Substances, J. Lab. Clin. Med., 29, 319.
- 94 a. — ve Lee, S. W. (1944), «The effect of Penicillin of Experimental Strep., Pneumoc., and Staph., infections of the egg embryo», J. Bact. Bull., 47, 573-4.
95. Ericksen, O. C. (1944), «Staph. Albus Osteomyelitis and Septicaemia treated with Penicillin», J. Amer. Med. Ass. 124, 1053.
96. Evans, A. L. (1944), «The treatment of intercranial infections with Penicillin», J. Amer. Med, Ass. 124, 641.
97. Feinberg, S. M. (1944), «Penicillin Allergy», J. Allergy, 15, 271.
98. Ferguson, C. ve Buchholtz, M. (1944), «Penicillin Therapy of Gonorrhoea in Men», J. Amer. Med. Ass. 125, 22.
99. Fisher, A. M. (1943), «The Antibacterial Properties of Crude Penicillin», Bull. Johns Hopk. Hosp., 73, 343-250.
100. Fleming, A. (1929), «On the Antibacterial Action of Cultures of Penicillium with special Reference to their use in the isolation of B. Influenzae», Brit. J. Exp. Path. 10, 226.

101. — (1932), «On the specific antibacterial Properties of Penicillin and Potassium Tellurite», *J. Path. Bact.*, 35, 831.
102. — (1941), Discussion on Chemotherapy and Wound Infection», *Proc. Roy. Soc. Med.* 34, 342-347.
103. — (1942 a), «A simple Method of Using Penicillin, Tellurite, and Gentian Violet for Differential Culture», *Brit. Med. J.* 1, 547-548.
104. — (1942 b), «In vitro Test of Penicillin Potency», *Lancet*, 1, 732-733.
105. — (1943), «Streptococcal Meningitis treated with Penicillin», Measurement of Bacteriostatic Power of Blood and Cerebrospinal Fluid», *Lancet*, 2, 434-438.
106. — (1944), «Penicillin», *St Mary's Hosp. Gaz. Lond.* 50, 43-45.
107. — (1944) «Micromethod of Estimating Penicillin in Blood Serum». *Lancet*, 2, 620-621.
108. — (1944), «Penicillin content of Blood Serum after various doses Penicillin by various routes», *Lancet*, 2, 621-624.
109. — ve Maclean, L. H. (1940), «On the occurrence of Influenza Bacilli in the Mouths of normal People», *Brit. J. exp. Path.* 11, 127.
110. Florey, H. W. Sir (1944), «Penicillin, a Survey», *Brit. Med. J.* 2, 169-171.
111. Florey, H. W. Sir (1944), «Penicillin», Its Development for Medical Uses», *Nature*, 153, 40.
112. — ve Cairns, H. (1943), «Investigation of War Wounds. Penicillin. A Preliminary Report to the War Office and the Medical Research Council on Investigations concerning Use of Penicillin in War Wounds», War Office Publication A.M.D. 7/90 D/43. Abstracted in *Lancet* (1943), 2, 742-745. Abstracted in *Brit. Med. J.* 7, 755.
113. —, Chain, E. (1944), «The Development of Penicillin in Medicine», *Hygeia*, 22, 274, 300, 320.
114. — ve Jennings, M. A. (1942), «Some Biological Properties on Highly Purified Penicillin», *Brit. J. exp. Path.*, 23, 120-123.
115. — (1944), «The Principles of Penicillin Treatment», *Brit. J. Surg.* 32, 112.
116. Florey, L. E., ve Florey, H. W. (1943), «General and Local Administration of Penicillin», *Lancet*, 1, 387-397.
117. — ve Williams, R. E. O. (1944), «Hand Infections Treated with Penicillin», *Lancet*, 1, 73-81.

118. Florey, E. J., Epstein, J. A. ve Lee, S. W. (1944), «Effectiveness of Penicillin on *Listerella*», *J. Bact.*, 47, 110.
119. Foster, J. W. (1942), «Quantitative Estimation of Penicillin», *J. Biol. Chem.*, 144, 285.
120. — ve Walker, B. L. (1943), «Microbiological Aspects of Penicillin II. Turbidimetric Studies of Penicillin Inhibition», *J. Bact.*, 42, 377-386.
121. — ve Woodruff, H. B. (1943 a), «Microbiological Aspects of Penicillin. I. Methods of Assay», *J. Bact.* 48, 187-202.
122. — (1943 a), «Improvement in the Cup Assay of Penicillin», *J. Biol. Chem.* 148, 723.
123. — ve Mac Daniel, L. E. (1943), «Microbiological Aspects of Penicillin. III. Production of Penicillin in Surface Cultures of *Penicillium Notatum*», *J. Bact.* 48, 421-423.
123. — (1944), «Microbiological Aspects of Penicillin. VI. Procedure Forthe Cup Assay for Penicillin», *J. Bact.* 47. 43.
- 124 a. Flynn, S. E. (1944), «Penicillin in the treatment of Empyema following lobar pneumonia», *U. S. Naval, Med. Bull.* 43, 353-355.
125. Foster, F. P., Mc Eachern, Miller, G. H., Ball, F. E. Higley, S. C. ve Warren, H. A. (1944), «The treatment of Acute Rheumatic Fever with Penicillin», *J. Amer. Med. Ass.*, 121, 281-282.
126. Fraser, D. B. (1944), «Local Treatment of Breast Abcess with Penicillin», *Brit. Med. J.* 1, 523.
127. Fraser, Ian (1943), «Primary Closure of Wounds of Soft Tissues, Bones, and Joints with Undiluted Calcium Penicillin Powder», *Investigation of War Wounds. Penicillin. A Preliminary Report to the war Office and the Medical Research Council on Investigations concerning the Use of Penicillin. War Office Publication A. M. D. 7/90 D/43.*
128. Jeffrey, J. S., Mac Lennan, J. D., ve Thomson, Scott (1943), «Prevention Wound Sepsis by Penicillin», *Investigation of War Wounds, Penicillin. A Preliminary Report to the War Office and the Medical Research Council in Investigations concerning the use of Penicillin. War Office Publication A. M. D. 7/90 D/43.*
129. —, Thomson, Scott ve Pirie. A. (1943), «The Treatment of chronically Septic War Wounds with Penicillin», *Investigation on War Wounds Penicillin. A Preliminary Report to the War Office and the Medical Research Council on Investiga-*

- tions concerning the use of Penicillin. War Office Publication. A. M. D. 7/90 D/43.
- 129a. Free, H. A., Leonards, J. R., Mc Cullagh, R. ve Biro, B. E. (1944), «the Urinary excretion of Penicillin after oral administration the normal human subjects», *Science*, 100, 431-432.
  130. Furlong, R. ve Clark, J. M. (1944), «On the use of Penicillin the control infection in open fractures of the Femur», *Brit. J. Surg.* 32, 147.
  131. Galloway, L. D., ve Hobson, H. J. (1944), «Penicillin Dressing», *Nature*, Lond. 153, 170.
  132. Gardner, A. D. (1940), «Morphological Effects of Penicillin on Bacteria», *Nature*, Lond. 146, 837-838.
  133. Garrod, L. P. (1943), «The Laboratory Control of Penicillin Treatment», *Brit. Med. J.* 1, 578.
  134. — (1944), «The Therapeutic use of Penicillin», *Practitioner*, 152, 318-323.
  135. — ve Heatley, N. G. (1944), «Bacteriological Methods in connection with Penicillin Treatment», *Brit. J. Surg.* 32, 117.
  136. Glistler, G. A. (1941), «New Antibacterial Agent produced by Mould». *Nature*, Lond. 148, 170.
  137. Gold, H. (1943), «Penicillin», *Bull. N. York Acad. Med.*, 1, 132 - 150.
  138. Goodhill, V. (1944), «Penicillin treatment of cavernous sinus thrombosis», *J. Amer. Med. Ass.*, 175, 28.
  139. Greenblatt, R. B. ve Street, A. R. (1944), «Penicillin for the treatment chemoresistant Gonorrhoea in the Female», *Journ. Amer. Med. Ass.*, 126, 161-163.
  140. Greiff, D., ve Pinkerton, H. (1944), «Inhibition of Growth of *Thyphus Rickettsiae* in the Yolk Sac by Penicillin», *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, 55, 116-119.
  141. Griffey, D. P. (1944), «Penicillin in treatment of gonorrhoeal conjunctivitis», *Arch. Ophtalm. N. Y.*, 1, 162.
  142. Gubin, E. L. (1943), «Penicillin», *Hygeia*, 21, 642.
  143. Guerra y Pérez Carral, F. (1943), «La Quimioterapia por microorganismos. La Penicilina en el tratamiento de la Endocarditis», *Arch. Latino. Amer. Cardiol. Hematol.*, 13, 25-42.
  144. György, P. ve Elmes, P. C. (1944), «Experiments on Toxicity of the Calcium Salt of Penicillin», *Proc. Soc. Exp. Biol., N. Y.*, 55, 76.
  145. Hac, L. R. ve Hubert, A. C. (1943), «Penicillin in Treatment of

- Experimental Clostridium Welchii Infection», Proc. Soc. Exp. Biol., N. Y. 53. 61-62
146. — (1944), «Experimental Clostridium Welchii Infection. IV. Penicillin Therapy», J. Infec. Dis. 74, 164-172 .
147. Hageman, P. O., Martin, S. P. ve Wood. W. D. Jun. (1944), Penicillin Clinical study of its therapeutic effectiveness», J. Amer. Med. Ass. 174, 198.
148. Hamre, D. M. Rake, G. Mc Kee C. M., ve Mc Phillamy, H. B. (1943), «The Toxicity of Pencillin as prepared for clinical use», Amer. J. Med. Sci., 206, 642-652.
149. Hansen, H. N., ve Snyder, W. C. (1944), «Relation of Dual Phenomenon in Penicillium Notatum to Penicillin Production», Science, 99, 264.
150. Harper, G. J. (1943), «Inhibition of Penicillin in Routine Culture Media», Lancet 2, 569-571.
151. (Harris, F. I. (1944), «Continous Intramuscular Infusion of Penicillin», Journ. Med. Amer. Ass., 126, 232.
- 152 Harvey, H. D. ve Meleney, F. L. (1944), «A Case of Infection with Cl. Sordellii and a Case of Gas Gangrene treated by Penicillin», Sur G., 15, 622.
153. Heatley, NG. (1944), «A Method for The assay of Penicillin», Biochem. J. 38, 61-65.
154. Heilman, D. H. (1944), ve Herrell, W. E. (1943), «Penicillin in the treatment of experimental Relapsing Fever», Proc. Mayo Cl. 18, 457.
155. Heilman, D. H. (1942,, «New Group of Therapeutic Agents (Gramicidin and Penicillin)», M. Woman's J., 49, 13.
156. Heilman, D. H. (1944) «A Method for standardizing Penicillin» Amer. J. Med. Sci., 207-477.
157. Heilman, D. H. ve Herrell W. E. (1942), «Comparative Antibacterial Activity of Penicillin and Gramicidin, Tissue Cultures Studies», Proc. Mayo Clin., 17, 321-327.
158. — (1944 a), «Penicillin in the treatment of Experimental Ornithosis», Proc. Mayo Clin. 19, 57.
159. — (1944 b), «Penicillin in the treatment of Experimental Leptospirosis Icterohemorrhagica (Weil Disease)», Proc. Mayo Clin. 19, 89.
160. — (1944 c), «Penicillin in the treatment of Experimental Psittacosis», Proc. Mayo Clin., 19, 204.
161. Heilman, F. R. ve Herrell, W. E. (1944), «Penicillin in the treat-

- ment of Experimental Infections due to *Erysipelothrix Rhusopathie*», *Proc. Mayo. Clin.* 19, 340-354.
162. Heliman, A. M. ve Guilfoil, E. F. (1944), «Treatment with Penicillin after the Failure of Sulfa Drugs in a Case of Vaginal Plastic followed by Blood Stream infection» *Amer. J. Obstet. Gynec.* 47, 125.
163. Helmholz, H. F. and Ghieh Sung (1944), «The Bactericidal Effect of Penicillin in Urine on *Streptococcus Faecalis* and Gram Negative Bacilli», *Proc. Mayo. Clin.* 19, 370-375.
164. Hepler, O. E. ve Snow, A. (1943), «Penicillin Review», *Quart. Bull. North Western Univ. M. School*, 17, 218-228.
165. Herrell, W. E. (1943), «Penicillin Therapy», *S. Clin. North America*, 23, 1163-1176.
166. Herrell, W. E. (1943), «Further Observations on the Clinical Use of Penicillin», *Proc. Mayo Clin.* 18, 65-76.
167. — (1944), «The Clinical Use of Penicillin an Antibacterial Agent of Biologic Origin», *J. Amer. Med. Ass.* 124, 622.
163. Herrell, W. E. (1944), «The Role of Penicillin in the treatment of Bacterial Infections», *South. Med. J.* 37, 150-157.
169. —, Cook, E. N. ve Thomson, L. (1943), «Use of Penicillin in Sulfonamide-Resistant Gonorrhoeal Infections», *J. Amer. Med. Ass.* 122, 289-292.
170. — ve Heilmann, D. H. (1943a) «Tissue Culture Studies on Cytotoxicity of Bactericidal Agents. I. Effects of Gramicidin, Tyrocidine and Penicillin on Cultures of Mammalian Lymph Node», *Amer. J. Med. Sci.* 205, 157-162.
171. — (1943, b) «Tissue Culture Studies on Cytotoxicity of Bacterial Bactericidal Agents. III. Cytotoxic and Antibacterial Activity of Gramicidin and Penicillin, Comparaison with Other Gramicides», *Amer. J. Med. Sci.* 206, 221.
172. — Heilman, D. H., ve Williams, H. L. (1942), «The Clinical Use of Penicillin in Case of Orbital and Facial Cellulitis and Septicaemia caused by *Staph. Aureus*», *Proc. Mayo. Clin.* 17, 609-616.
173. Herrell, W. E. ve Nichols. D. R. (1943), «The Calcium Salt of Penicillin» *Proc. Mayo. Clin.* 18, 313-319.
174. — (1944), «The Calcium Salt of Penicillin», *J. Amer. Med. Ass.* 124, 798.
175. — (1944), «Penicillin in Treatment of Cellulitis of Mouth», *Amer. J. Orthodontics. Oral Surgery*, 30, 1
176. Herrell, W. E., Nichols, D. R. ve Heilman, D. H. (1944), «Peni-

- cillin, its Usefulness, Limitations, Diffusion and Detection, with Analysis of 130 Cases», *J. Amer. Med. Ass.*, 120, 1003-1011.
177. Hirschfield, J. W., Pilling, M. A., Buggs, C. W. ve Abbott, W. E. (1944), «Penicillin and Skin Grafting», *J. Amer. Med. Ass.* 125, 1017-1019.
- 177a. Hobby, G. L. ve Dawson, M. H. (1944), «Bacteriostatic action of Penicillin on Hemolytic streptococci in vitro», *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.* 56, 178-81, 181-84 «Relationship of Penicillin to Sulfamide action» *idem* 56, 184-187.
178. Hobby, G. L., Meyer, K. ve Chaffee, E. (1942a), «Activity of Penicillin in vitro», *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.* 50, 277-280.
179. — (1942b), «Observations on the Mechanism of Action of Penicillin», *Proc. Soc. exp. Biol.* 50, 281-285.
180. — (1942c), «Chemotherapeutic Activity of Penicillin», *Proc. Soc. exp. Biol.* 50, 285.
181. Hobson, A. J. (1944), «Crude Penicillin», *Lancet*, 1 611. (Corresp.).
183. —, Holliday, E. R. (1942), «The Spectrographic Examination of Penicillin Preparations», *Brit. J. Exp. Path.* 23, 115-119.
184. Holmes, L. F. ve Lockwood, J. S. (1944), «Studies on Bio-Assay of Penicillin», *Amer. J. Med. Sci.* 207, 267.
185. International Unit Penicillin, (1944), *Lancet*, 2, 574.
186. Jeans, W. D., Jeffrey, J. S. ve Gunders. K. (1944), «Penicillin and Small-Pox. Report of Four Cases», *Lancet*, 2, 44-45.
187. Jeffrey, J. S. (1943), «Penicillin and Recent Compound Fractures», *Investigation of War Wounds. Penicillin. A Preliminary Report to the War Office and the Medical Research Council on Investigations concerning the use of Penicillin. War Office Publication A. M. D. 7/90D/43.*
188. — (1943), «Penicillin and Soft Tissue Wounds», *War Office Publication A. M. D. 7/90 D/43.*
189. — (1944a), «Application of Penicillin to War Wounds», *Brit. J. Surg.*, 32, 124.
190. — (1944b), «Battle Casualty Fractures in Italy», *Brit. J. Surg.* 32, 144.
191. ve Thomson, S. (1944), «Penicillin in Battle Casualties», *Brit. Med. J.* 2, 1
- 192.— (1944), «Gas Gangrene in Italy», *Brit. J. Surg.* 32, 159.
- 192a. Johnston, H. M. (1944), «Penicillin Therapy of Impetigo Con-

- tagiosa and allied Diseases: Use of Penicillin inoculated dressings», *Arch. Derm. and Syph.*, 50, 1-5.
193. Jolly, D. W. and Hamilton, W. E. (1943), «Closure of Large Soft Tissue Wounds with the aid of Penicillin», *Investigations of War Office and the Medical Research Council on Investigations concerning the Use of Penicillin*. War Office, A. M. D. 7è90 D/43.
- 193a. Josey, A. I. (1944), «Penicillin Treatment of a Case of Tularemia without Effect», *J. Amer. Med. Ass.* 126, 496.
194. Joselyn, D. A. (1944) «Penicillin Assay», *Sci.* 99, 21.
195. Keefer, C. S. (1943), «Penicillin», *Amer. J. of Nursing*, 43, 1076-1077.
196. Keefer, C. S. Blake, F. G., Marshall, E. K., Lockwood, H. S. ve Wood, W. B. (1943), «Penicillin in the Treatment of Infections». A report of 500 cases Statement by Committee on chemotherapeutic and other Agents. Division of Medical Sciences, N. R. C. *J. Amer. Med. Ass.* 122, 1217-1224.
1927. Kepl, M., Oschner, A. ve Dixon, J. L. (1944) «Two Cases of Clostridium Welchii Infection Treated with Penicillin», *J. Amer. Med. Ass.*, 126, 96-97.
- 198. Kiese, M. (1943), «Chemotherapie mit antibakteriellen Stoffen aus niederen Pilzen und Bakterien», *Klin. Wschr.*, 22, 205.
199. Kirby, W. M. M., ve Hepp, V. E. (1944). «Treatment of Osteomyelitis of the facial bone with Penicillin», *J. Amer. Med. Ass.*, 125, 1019-1022.
200. Kocholaty, W. (1943) «Purification and Properties of Second Antibacterial Substance (Penatin) produced by Penicillium Notatum», *Arch. Biochem.*, 2, 73-86.
201. Kocholaty, W. (1942) «Cultural Characteristics of Penicillium Notatum in relation to the Production of Antibacterial Substance. Indication of the Dua, Nature of the Antibacterial Substance», *J. Bact.*, 44, 469-477.
202. Lawrence, C. A. (1943) «Sterility Test for Penicillin», *Sci.* 99, 15.
204. Lee, S. W., Foley, E. J., Epstein, J. A., Wallace J. H. Jun. (1944), «Improvements in the Turbidimetric Assay for Penicillin», *J. Biol. Chem.* 152, 485.
205. Leiffer, W. (1944) *J. Amer. Med. Ass.* 126, 80.
206. Lentz, J. W., Ingraham, N. R. jr., Beerman, A. ve Stokes, J. H. (1944), «Penicillin in the prevention and treatment of Congenital Syph.», *J. Amer. Med. Ass.* 126, 408-413.

- 206a. Leopold, J. S. (1944), «Staph. Albus Septicaemia in an infant aged 6 Weeks, recovery with Penicillin», Arch. Pediatr., N. Y., 61, 347-51.
207. Levaditi, C. (1944), «La Mycothérapie des Infections Microbiennes», Presse Médicale, N° 96, Mai, 129-130.
- 207a. Lewis, M. R. (1944) «The failure of the purified Penicillin to retard the Growth of Grafts of Sarcome in Mice», Sci. 100, 314.
208. Likely, D. S., ve Swirsky, M. Y. (1943) «Staph. Aureus Septicaemia treated with Penicillin, with report of Drug Side Effects» J. Amer. Med. Ass. 123, 956-958
209. Linner, J. H. (1943) «Suppurative Myositis and Purulent Arthritis complicating Acute Gonorrhoea, Case Curred by Penicillin», J. Amer. Med. Ass, 123, 757-759.
210. Litvak, A. M., Appelbaum, E., ve Greene, M. (1944), «Pneumococcic Meningitis. Complete recovery of a six month old infant Treated with Penicillin», Amer. J. Diseases. Child. 67, 484
- 210a. Lloyd-Hart, V. (1944), «A Case of Weil's disease treated with Penicillin», Brit. Med. J. 2, 270.
211. Lohead, A. G., ve Timonin, M. (1943) «The Effect of Glucose on Penicillin Potency Tets», Canad. Publ. Health. J. 34, 236-240.
212. Loewe, L., Rosenblatt, P. Greene, H. J, ve Russell, M. (1944), «Combined Penicillin and Heparin Therapy of Subacute Bacterial Endocarditis: Report of seven (7) consecutive succesfully Treated Patients», J. Amer. Med. Ass. 124, 144.
213. Lourie, E. M., and Collier, H. O. K. (1943), «The Therapeutic action of Penicillin on Spirocheta Recurrenti and Spirillum Minus in Mice», ANN. Trop. Med, Parasit., 37, 200-207
214. Lyons, C. (1943), «Symposium on management Cocoonut Grove burns at Massachusetts Gl. Hosp., problems of infection and chemotherapy (Penicillin and Sulfonamides)», Annals of Surg., 117, 894-902.
215. Lyons, C. (1943), «Penicillin therapy of Surgical Infections in the U. S. Army, A Report», J. Amer. Med. Ass. 123. 1007-1013:
216. Mc Adam, I. W., Duguid, J. P. and Challinor, S. W. (1944), «Systemic administration of Penicillin», Lancet, 2, 336
- 216a. Mc Dermott, V. T. (1944), «Report of a case of Staphylococcal Bacteremia with endocarditis and myocarditis treated successfully with Penicillin», Med. Bull. North. Afr. Theater of Oper. U. S. 2, 10-12.
217. Mc Ewans, N. J. B., ve Bickerton, J. G. (1944). «Battle Casualty

- Fractures of the Femur, Treatment with Penicillin», *Brit. J. Surg.* 32, 154.
218. Mc Intosh, J. ve Selbie, F. R. (1942), «Zinc Peroxide, Proflavine, and Penicillin in Experimental Cl. Welchii Infections», *Lancet*, 2, 750-752.
219. — (1943a), «Chemotherapeutic Drugs in Anaerobic Infections of Wounds», *Lancet*, 1, 793.
220. — (1943b) «Combined Action of Antitoxin and local chemotherapy on Cl. Welchii Infection in Mice», *Lancet*, 2, 224-225.
221. Mc Kee, G. M., ve Houck, C. L. (1943a), «Induced Resistance to Penicillin of Cultures of Staphylococci and Streptococci», *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, 53, 33-43.
222. Mc Kee, C. M., Hamre, D. M. ve Rake, G. (1943), «Action of Antibiotics on Organisms producing Gas Gangrene», *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.* 54, 211.
223. — (1943b), «Induced Penicillin Resistance in a Pneumococcus type III Culture», *Federation Proc.*, 2, 100.
224. McKee, C. M., ve Rake, G. (1942), «Biological Experiments with Penicillin», *J. Bact.*, 43, 645.
225. — ve Menzel, A. E. O. (1944), «Studies of Penicillin. I. Production and Antibiotic Activity», *J. Immunol.*, 48, 259-270.
226. — (1942b), «Activity of Penicillin against Strains of Pneumococci Resistant to Sulfamide Drugs», *Proc. Soc. exp. Biol., N. Y.*, 51, 275-287.
227. Mc Kissock, W. (1944), «Instrument for Local Application of Penicillin Solutions», *Lancet*, 2, 46
228. Mc Kissock, W., Logue, B., ve Bartholomey, I. (1944), «The need for Asepsis in Local Penicillin Therapy», *Brit. Med., J.* 2, 551-554.
229. Mc Knight, W. B. Lowenberg, R. D. ve Wright, V. L. (1944), «Penicillin in Gas Gangrene: Report of a Successfully Treated Case», *J. Amer. Med. Ass.* 124, 360.
230. Maclean, I. H. (1937), «A Modification of the Cough Plate Method of Diagnosis in Whooping-cough», *J. Path. Bact.* 45, 472.
231. — (1940), «Penicillin», *Lancet*, 2, 345.
- 231a. MacGregor, A., B. ve Long, D. A. (1944), «The Use of Penicillin Pastilles in Oral Infections», (A Preliminary Report), *Brit. Med. J.*, 2, 686-689
232. MacKenna, R. M. B. (1944), «Dosimetric Spray for Penicillin Solutions», *Lancet*, 2, 314.

233. Mahoney, J. F., Arnold, R. C., ve Harris, A. (1943), «Penicillin Treatment of early Syphilis, a Preliminary Report», Amer. J. Pub. Hlth, 33, 1387-1392.
234. — Ferguson, C., Bucholz, M. ve Van Slyke, C. J. (1943), «The Use of Penicillin Sodium in the Treatment of Sulfonamide-Resistant Gonorrhoea in Man: A Preliminary Report», Amer. J. Syph., 27, 525.
235. Mahoney, J. F., Arnold, R. C., Sterner, B. L. Harris, A. D. ve Zwally, M. R. (1944), «Penicillin Treatment in Early Syphilis», J. Amer. Med. Ass. 126, 63-67.
236. Mahoney, J. F. (1944), J. Amer. Med. Ass. 126, 161.
237. Martin, P. (1944), «Heparin in Intravenous Infusions, including Penicillin Therapy», Brit. Med. J. 2, 308.
238. Marshall, G. C. (1944) «Penicillin», War Dept. Med. Bull. No. 9, 1.
239. Medical Research Council (1943), «Supplies and Distribution of Penicillin», Brit. Med. J., 2, 274.
240. Medical Research Council (1944), «The Use of Penicillin in Treating War Wounds, War Memorandum No. 12, H. M. Stationery Office, Lond.
- 240a. Menville J. G. ve Ross, C. W. (1944), «Penicillin in Sulfonamide-resistant gonorrhoea, preliminary report of 122 cases», U. S. Naval Med. Bull., 43, 422-427.
241. Meyer, K., Chaffe, E. ve Hobby, L. (1942), «Penicillin», Science, 96, 20-21.
242. Meyer, Hobby, G. L. ve Chaffe, E. (1943), «On Esters of Penicillin», Science, 97, 205-206.
243. — ve Dawson, M. H. (1943), «Chemotherapeutic Effect of Esters of Penicillin», Proc. Soc. Biol. N. Y., 53, 100-104.
- 243a. Miller, G. P. ve Foster, A. Z. (1944), «Therapeutic Action of Penicillin on experimental Meningococcal infection in Mice», Proc. Soc. exp. Biol. N. Y., 56, 166-9, «Bacterial action of Penicillin on Meningococcus in vitro», idem, 26, 205-8.
244. Milner, J. G. (1944), «Penicillin in Ophthalmology», Brit. Med. J., 2, 175-178.
245. Mitchell, R. M. ve Kaminester, S. (1944), «Penicillin: Case report of a Patient who recovered from Puerperal Sepsis Haemolytic Streptococcus Septicaemia», Amer. J. Surg., 63, 136.
246. Moore, J. E., Mahoney, J. E., Schwartz, W., Sternberg, T. ve Wood, W. B. (1944), «The treatment of early syphilis with Pe-

- nicillin, a Preliminary Report of 1418 cases», *J. Amer. Med. Ass.*, 126, 67-73.
247. Moragues, V., Pinkerton, H., ve Grief, D. (1944), «Therapeutic effectiveness of Penicillin in experimental murine Typhus infections in DbA Mice», *J. Exp. Med.*, 79, 431-437.
248. Morgan, H. V., Christie, R. V. ve Roxburgh, I. A. (1944), «Experience in the Systemic Administration of Penicillin», *Brit. Med. J.*, 1, 515.
- 248a. Mortara, F., Feiner, R. R. ve Levenkron, E. (1944), «Activity of Penicillin against *Hemophilus Ducreyi* in vitro», *Proc. Soc. exp. Biol.*, N. Y., 56, 163-6.
249. Mowlem, R. (1944), «Surgery and Penicillin in Mandibular Infection», *Brit. Med. J.*, 1, 517.
250. Naval Laboratory Unit No. 1 (U. S. A.) (1943), «Attempts to Protect against Influenza Virus with various Sulfonamides, Acridine and Antibiotics», *Science*, 98, 348.
251. Nelson, R. A. (1944), «Penicillin in the treatment of Granuloma Inguinale», *Amer. J. Syph. Gono. and vener. Dis.*, 28, 611-620.
- 251a. Netter, E. and Will, D. W. (1944), «Effects of Penicillin on Streptococcal Fibrinolysis», *J. Bact. Balt.*, 48, 253-254.
252. Nicholson, W. M. ve Anderson, W. B. (1944), «Penicillin in the treatment of Cavernous Sinus Thrombo-phlebitis», *J. Amer. Med. Ass.*, 126, 12-15
253. Nicholson, W. F. ve Stevenson, C. R. (1944), «Intrapleural Penicillin in Penetrating Wounds of the chest», *Brit. J. Surg.*, 32, 176.
254. Noth, P. H., ve Hirshfeld, H. W. (1944), «Amebic Abscess of the liver with secondary infection. Local treatment with Penicillin», *J. Amer. Med. Ass.*, 124, 643.
255. O'Leary, P. A., ve Herrell, W. E. (1944), «Penicillin in the treatment of Late Cutaneous Syphilis, Report of a case», *Proc. Mayo Clin.*, 19, 20.
256. Osborn, G. V. (1944), «Intermittent Penicillin Drip Apparatus», *Lancet*, 2, 407.
257. Preyra, A. J. ve Landy, H. (1944), «Experimental prophylaxis and treatment of Chancroid infection, Inefficacy of Penicillin administered intramuscularly», *U. S. Naval. Med. Bul.*, 43, 189-191.
258. Pilcher, C., ve Meacham, W. F. (1943), «The Chemotherapy of intracranial infections, the treatment of Experimental Staphylo-

- coccal Meningitis with intrathecal administration of Penicillin», *J. Amer. Med. Ass.*, 123, 330-332.
259. Pittman, M. A. (1944), «Penicillin in the treatment of Osteomyelitis and other infections, Case report», *Virginia Med. Month.*, 71, 66.
260. Poole, L. T. (1944), «Army Progress with Penicillin», *Brit. J. Surg.*, 32, 110.
261. Powel, H. M. ve Jamieson, W. A. (1942a), «Respons of Sulfonamidefast Pneumococci to Penicillin» *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, 49, 387-389.
262. — (1942b), «Penicillin Chemotherapy of Mice infected with Staphylococcus Aureus», *J. Indiana Med. Ass.*, 35, 361-362.
263. — ve Rice, R. M. (1944), «Infective Penicillin Chemotherapy of arthritic Rats infected with Pleuropneumonia-like organisms», *J. Lab. Clin. Med.*, 29, 372-374.
264. Priest, W. H. D. (1943), «The treatment of Gonorrhoea with Penicillin», *Investigation of War Wounds. Penicillin. A Preliminary Report to the War Office and Medical Research Council on Investigations concerning the Use of Penicillin. War Office Publication, A. M. D.*, 7/90 D/43.
265. Pulvertaft, R. J. V. (1943), «Local Therapy of War Wounds I. with Penicillin», *Lancet*, 2, 341-347.
266. Pyle, H. D., ve Rattner, H. (1944), Contact Dermatitis from Penicillin. *J. Amer. Med. Ass.*, 125, 903.
- 266a. Raiziss, G. W. (1944), «Penicillin in oil Suspension, Bacteriostatic and Spirocheticidal Agent», *Science*, 100, 412-413.
267. Rake, G. ve Jones, H. (1943), «A Rapid Method for Estimation of Penicillin», *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, 54, 189.
268. — ve MacKee, G. M. (1943), «Antiluminescent activity of Antibiotic Substances», *Proc. Soc. exp. Biol.*, 52, 136.
269. McKee, Hamre, D. M. ve Houck, C. L. (1944), «Studies on Penicillin II. Observations on Therapeutic Activity». *J. Immunol.* 48, 271.
270. Rake, G., ve McKee, C. M. ve Jones, H. (1942), «A Rapid Test for the Activity for Certain Antibiotic Substances», *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.* 51, 273.
271. Rammelkamp, C. H. (1942), «A Method for Determining the Concentration of Penicillin in Body Fluids and Exudates», *Proc. Soc. exp. Biol.*, 51, 95-97.

272. — ve Bradley, S. E. (1943), «Excretion of Penicillin in Man», *Proc. Soc. exp. Biol.*, 53, 30.
273. — ve Helm, J. D. (1934a), «Excretion of Penicillin in Bile», *Proc. Soc. exp. Biol.*, 54, 31-34.
274. — (1943b), «Studies on the Absorption of Penicillin from the Stomach», *Proc. Soc. exp. Biol.* 54, 324.
275. — ve Keefer, C. S. (1943a), «The Absorption, Excretion and Toxicity of Penicillin administrated by intrathecal injection», *Amer. J. Med. Sci.*, 205, 342-350.
276. — (1943b), «The Absorption, Excretion and the Distribution of Penicillin», *J. Clin. Invest.*, 22, 425-437.
277. — (1943c), «Penicillin: Its Antibacterial Effect in Whole Blood and Serum for the Haemolytic Streptococcus and Staph. Aureus», *J. Clin. Invest.*, 22, 649-657.
278. — ve Maxon, T. (1942), «Resistance of Staph. Aureus to the action of Penicillin», *Proc. Soc. exp. Biol.* 51, 386-389.
279. Rao, S. S. (1944), «Production of Penicillin», *Nature, Son*, 154, 83.
280. — ve de, S. P. (1943), «Production of Penicillin», *Current Sci.* 12, 209.
281. Raper, K. B. ve Coghill, R. D. (1943), «Home-Made Penicillin», *Amer. J. Med. Ass.*, 123, 1135.
282. Reid, R. D. (1935), «Some Properties of a Bacterial Inhibitory Substances produced by a Mould», *J. Bact.* 29, 215.
283. Richards, A. N. (1943), «Penicillin», Statement released by the Committee on Medical Research. *J. Amer. Med. Ass.* 122, 235-236.
284. Roberts, E. C., Cain, C. I., Muir, R. D., Reithel, B. J., Gaby, N. L., Van Bruggen, J. T., Horman, D. M., Katzman, P. A., Jones, N. R. ve Doisy, E. A. (1943), «Penicillin B., Antibacterial Substance From *Penicillium Notatum*», *J. Biol. Chem.*, 147, 47-58.
285. Roberts, O. ve Murphy, D. (1944), «Penicillin Agar», *Irish. J. Med. Sci.* July, 225.
286. Robertson, O. M. (1944), «Penicillin in Bone Infections», *Brit. Med. J.*, 1, 519.
287. Robinson, G. H. ve Wallace, J. E. (1943), «An Inoculated Penicillin Dressing», *Science*, 98, 329-330.
288. Robinson, H. J. (1943), «Toxicity and Efficacy of Penicillin», *J. Pharm. exp. Therap.*, 77, 70-79.

289. Robinson, J. N. (1944), «Penicillin Therapy in Gonorrhoea». *Brit. J. Surg.*, 32, 21.
290. Robson, J. M. (1944), «Experimental Corneal Ulcers», *Brit. J. Ophthal.*, 28, 15.
291. — ve Scott, G. I. (1942), «Effect of Certain Chemotherapeutic Agents on Experimental Eye Lesions produced by Staph. Aureus», *Nature, Lond.*, 149, 581.
292. — (1943a), «Local Chemotherapy in experimental lesions of the Eye produced by Staph. Aureus», *Lancet*, 1, 100-103.
293. Robson, J. M. ve Scott, G. I. (1943b), «The Production and Treatment of Experimental Pneumococcal Hypopyon Ulcers in the Rabbit», *Brit. J. exp. Path.*, 24, 50-56.
294. Romansky, M. J. ve Rittman, G. E. (1944), *Science*, 100, 196. In *Jour. Amer. Med. Ass.* 126, 435, (ve *Bull. U. S. Army. Med. Dep.* oct. 1944, 43).
295. Rosenberg, D. H., ve Arling, P. A. (1944), «Penicillin in the treatment of Meningitis», *J. Amer. Med. Ass.*, 125, 1011-1017, and *U. S. Naval Med. Bull.*, 43, 281-287.
- 295a. — ve Sylvester, J. C. (1944), «The Excretion of Penicillin in the Spinal fluid in Meningitis», *Science*, 100, 132-133.
296. Roxburgh, I. A., Cristie, R. V., ve Roxburgh, A. C. (1944), «Penicillin in the Treatment of Certain Diseases of the Skin», *Brit. Med. J.*, 1, 524.
297. — (1944b), «Penicillin for Skin Diseases», *Brit. Med. J.*, 1, 824 (Corresp.).
298. Royal Society of Medicine (1944), «Section of Experimental Medicine and Therapeutics: Discussion on Penicillin», *Proc. R. Soc. Med.*, 37, 101-112.
299. — (1944), Clinical Section: «Discussion on cases treated by Penicillin», *Proc. R. Soc. Med.*, 37, 499-506.
300. Sandercott, R. M. (1944), *Mon. Bull. Inst. Med. Lab. Techn.* July. 56.
301. Schaff, B. ve Ivey, H. T. (1944), «Penicillin in the treatment of Osteomyelitis», *Med. Bull. Veterans Adm. Wash.*, 20, 369.
302. Schlossberg, T. (1944), «Streptococcal Septicaemia Treated with Penicillin», *Brit. Med. J.*, 1, 326.
303. Schmity, G. F. (1944), «Penicillin, a review of the Literature through 1943», *Amer. J. Med. Sci.*, 207, 661.
304. Schmitt, G. F. (1944), «Present Status of Penicillin», *U. S. Naval Med. Bull.*, 42, 1047-1058.

305. Schmidt L. H. ve Seesler, C. J. (1943), «Development of Resistance to Penicillin by Pneumococci», Proc. Soc. exp. Biol., N. Y., 52, 353-357.
306. Schmidt, W. H. ve Moyer, A. J. (1944), «Penicillin Methods of Assay», J. Bact., 47, 199.
307. Schnitzer, R. J., Camagni, L. J. ve Buck. M. (1943), «Resistance of Small Colony Variants (G-Forms) of Staphylococcus towards the Bacteriostatic Activity of Penicillin», J. Bact., 53, 75-78.
- 307a. School, A. G. (1944), «Local Penicillin Therapy», Arch. Derm. and Syph., 50, 202.
308. Schwartz, W. H. ve Edge, C. O. (1944), «Results of Penicillin treatment of Sulfonamide-resistant Gonorrhoea. Summary of 4439 Cases», U. S. Naval Med. Bull., 43, 193-195.
309. Selbie, F. R. ve McIntosh, J. (1943), «The Action of Chemotherapeutic Drugs (Including Proflavine) and excipients on Healthy Tissue», J. Bact. Path., 55, 477.
- 309a. Shafer, B. ve Zakon, S. J. (1944), «Early Syphilis masked and delayed by Penicillin in the treatment of Gonorrhoea», Arch. Derm. and Syph., 50, 200.
310. Sherwood, M. P., Falco, E. A. ve Beer, E. J. (1944), «A Rapid Quantitative Method for the Determination of Penicillin», Science, 99, 247.
311. Silverthorne, N. (1943), «Penicillin in the treatment of Hemolytic Streptococcal Septicaemia», Canad. Med. Ass. J., 49, 516-517.
312. Sloane, H. O. (1944), «Orbital Cellulitis treated successfully with Penicillin», J. Amer. Med. Ass., 126, 164-166.
313. Smith, L. D. ve Hay, T. (1942), «The effect of Penicillin on the Growth and Morphology of Staphylococcus Aureus», J. Franklin Inst., 234, 396.
314. Smith, L. De Spian, (194), «The Bacteriostatic Agent of Penicillium Chrysogenum», J. Franklin Inst., 234, 396.
315. Spink, W. W., Ferris, W. ve Vivino J. J. (1944), «Comparative in vitro Resistance of Staphylococci to Penicillin and to Sodium Sulfathiazole», Proc. Soc. exp. Biol., N. Y., 55, 207.
316. — (1944b), «Antibacterial Effect of Whole Blood upon Strains of Staphylococci Sensitive and Resistant to Penicillin», Proc. Soc. exp. Biol., N. Y., 55, 210-214.
317. Squibb, E. R. ve Sons, (1943), «Penicillin and other Antibiotics

- Produced by Microorganisms: an Annotated Bibliography», Brooklyn, N. Y.
318. Stanley, A. R. (1944), «Clarase Inactivation of Penicillin», *Science*, 99, 59.
319. Sternberg, A. R., (1944), «Treatment of Sulfonamide Resistant Gonorrhoea with Penicillin Sodium», *J. Amer. Med. Ass.*, 126, 157-160.
320. Stokes, J. H., Sternberg, T. H., Schwartz, W. H., Mahoney, J. F., Moore, J. E. ve Wood, W. B. (1944), «The Action of Penicillin in Late Syphilis, including Neuro-Syphilis, Benign Late Syphilis, Preliminary Report», *J. Amer. Med. Ass.*, 126, 73-80.
321. Strauss, H. (1944), «Cure by Penicillin following repeatedly unsuccessful Sulfonamide Therapy in a pregnant Woman with Gonorrhoea», *Amer. J. Obstet. Gynec.*, 47, 271.
322. Taylor, H. G. (1944), «Growth of *Penicillium Notatum* on Various Media and the development of an antibacterial substance», *Proc. Soc. exp. Biol. N. Y.*, 52, 299-301.
323. Taylor, P. H. ve Hughes, K. E. A. (1944), «Penicillin for skin diseases», *Brit. Med. J.*, 1, 699. (Corresp.).
- 323.a.— (1944), «Infective dermatoses treated with Penicillin», *Lancet*, 2, 780-784.
324. Therapeutic Substances Amendment (No. 2) Regulations (1944) «Penicillin regulated», *Chem. and Drug*, Aug., 19, 192.
325. Thompson, G. H. (1944), «The clinical use of Penicillin in Genito-Urinary infections», *J. Amer. Med. Ass.*, 126, 403-428.
326. Thomas, A. R. Jr., Levine, M. ve Vitagliano, G. R. (1944), «Simplified procedures for ascertaining concentration of and bacterial susceptibility to Penicillin» *proc. Soc. exp. Biol. N. Y.* 55, 264-267.
327. Thomson, Scott (1943), «The Bacteriological estimation of Wounds treated with Penicillin», *Investigation of war Wounds. Penicillin A preliminary report to the War Office and the Medical Research Council on investigations concerning the use of Penicillin*, War Office publication A. M. D. 7/90.D/43.
328. — (1944), «The Bacteriological Examination of Wounds treated with Penicillin», *Brit. J. Surg.* 32, 129.
329. Tillet, W. S., Cambier, M. J., Cormeck, J. E. (1944), «Treatment of lobar pneumonia and pneumococcal empyema with Penicillin», *Bull. N. Y. Acad. Med.*, March, 142.

330. — Cambier, M. J. ve Harris, W. H. (1943), «Sulfonamide-fast pneumococci. A clinical report of the cases of pneumonia, together with experimental studies on the effectiveness of Penicillin and Throthricin against sulfonamide resistant Strains» J. Clin. Invest., 22, 249-255.
- 330a. Trumper, M. ve Hutter, A. M. (1944), «Prolonging effective Penicillin action», Science, 100, 432-434.
331. T'ung, T. (1943), «Concentration and preservation of crude Penicillin», Proc. Soc. Exp. Biol. 54, 103-106.
332. T'ung, R. (1944), «In vitro action of Penicillin, alone, and in combination with Sulfathiazol on Brucella Organisms», Proc. Soc. Exp. Biol, N. Y. 55, 811.
333. Turner, J. C., Heath, K. F., ve Magasanik, B. (1943), «Inhibition of Urease by Penicillin», Nature, 152, 326.
334. Turner, T. B. ve Sternberg, T. H. (1944), «Management of Venereal Diseases in the Army», J. Amer. Med. Ass., 124, 133.
335. Tutton, G. K. (1943), «Soft Tissue Wounds at No. 71 General hospital», Investigation of War Wounds Penicillin. A. Preliminary Report to the War Office and the Medical Research Council on Investigations concerning the Use of Penicillin. War Office Publication A. M. D. 7/90 D/43.
336. Ungar, J. (1943), «Synergistic Effect of Para-aminobenzoic Acid and Sulfapyridine on Penicillin», Nature Lond. 152, 245-246.
337. Van Bruggen, J. T. ve başkaları (1943), «Penicillin B. preparation, purification and mode of action», J. Biol. Chem., 148, 363-378.
- 337a. Van Dyke, J. B. (1944), «Pharmacological observations on Crystalline Sodium Penicillin», Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y. 56, 212 - 214.
338. Van Sylke, C. G., Arnold, R. C. ve Buchholtz, N. (1943), «Penicillin Therapy in Sulfonamide - Resistant Gonorrhoea in Men», Amer. J. Pub. Health, 33, 1392-1394.
339. Vincent, J. G. and Vincent, H. W. (1944), «Filter Paper Disc Modification of the Oxford Cup Penicillin Determination», Proc. Soc. Exp. Biol. N. Y., 55, 162-164.
340. Von Gutfeld, F. J. (1944), «The use of Penicillin in Statu nascendi», Virginia Med. Month., 71, 39.
241. Von Sallmann, L. (1943), «Penicillin and Sulfadiazine in Treatment of Experimental Intraocular Infection with Pneumococcus», Arch. Ophtalm., N. Y. 30, 423-436.

342. — (1944), «Penicillin and Sulfadiazine in Experimental Intra-ocular Infection with *Clostridium Welchii*», *Arch. Ophtalm.* N. Y. 31, 54.
343. — ve Meyer, K. (1944), «Penetration of Penicillin in the Eye», *Arc M. Cpht.* N. Y. 31, 1.
344. Waksman. S. A. (1944), «Antibiotic Substances, Production by Microorganisms, Nature and Mode of Action», *Amer. J. Pub. Hlth*, 34, 358.
345. — ve Bugie, E. (1943), «Action of Antibiotic Substances upon *Ceratostomella Ulmi*», *Proc. Soc. Exp. Biol.* N. Y. 54, 79.
346. — ve Reilly, H. G. (1944), «Bacteriostatic and Bactericidal Properties of Antibiotic Substances with Special Reference to Plant Pathogenic Bacteria», *Bull. Torrey. Bot. Club.*, 71, 107.
347. Waksman, S. A. ve Reilly, H. C. (1944), «Strain Specificity and Production of Antibiotic Substances: *Penicillium Notatum*. *Chrysogenum* Group», *Proc. Nat. Acad. Sci. U. S.* 30, 99-105.
348. — ve Woodruff, H. B. (1942), «Selective Antibiotic Action of Various Substances of Microbial Origin», *J. Bact.*, 44, 373.
349. Waring, A. Jr. ve Smith, M. H. (1944), «Combined Penicillin and Sulfonamide Therapy in the treatment of Pneumococci Meningitis», *J. Amer. Med. Ass.* 126, 418-424.
350. Watson, R. F. Rotterbard, S. ve Swift, H. F. (1944), «The use of Penicillin in Rheumatic Fever», *J. Amer. Med. Ass.* 126, 273-281.
351. Weinstein, A. A. (1943), «Penicillin, a Specific Antibacterial Agent», *Marquette M. Rev.* 8, 158-164.
352. Wech, H., Growe, D. C., Davis, R. P. ve Hunter, G. C. (1944), «The relative toxicity of six salts of Penicillin», *Proc. Soc. Exp. Biol.*, N. Y., 55, 246-248.
353. Welch, H. ve Rostenberg, A. (1944), «Hypersensitivity of the Tuberculin Type to Crystalline Penicillin Sodium», *J. Amer. Med. Ass.* 126, 10-12.
354. Welch, A., Price, C. W. Nielsen, J. K. ve Hunter, A. C. (1944), «The Acute Toxicity of Commercial Penicillin», *J. Lab. And. Cli. Med.* 29, 809-815.
355. Weiss, L. J. (1943), «Electron Micrographs of Bacteria Medicated with Penicillin», *Proc. Ind. Acad. Sci.* 52, 27.
356. White, W. L. (1944), «The Use of Penicillin in Surgical Infections», *Amer. J. Med. Sci.* 208, 248-255.

357. Wickstrom, W. H. ve Harris, G. C. M. (1942), «Production of Bacteriostatic Substances, Preliminary examination of 100 Species», Brit. J. Exp. Path. 23, 166-169.
359. Williams, H. L. ve Nichols, D. R. (1943), «Spreading Osteomyelitis of the Frontal Bone treated with Penicillin», Proc. Mayo Clin.
360. Wilson U. (1943), «A New Rapid Method for Penicillin Assay», Nature, Lond., 152, 475-476.
361. Vise, C. R. ve Pillsbury. D. M. (1944), «Penicillin Therapy in Syph.», Brit. J. Surg. 32, 214. And Proc. Roy. S. Med. 37, 491.
362. Wong, W. N. (1944), «Penicillin and Gramicidin as Ocular Chemotherapeutic Agents», Arch. Opht. N. Y. 1, 165.
363. Wright, A, E., Sir (1932), «New Principles in Therapeutic Inoculation», Lancet, 1, 365-373.

## İkinci Kısım

### SULFAMİTLİ İLÂÇLAR

#### I. — Sulfadiazine

1935 de Dogmak'ın Prontosili keşfinden sonra, yeni yeni sulfamid cisimlerinin kullanılışı gittikçe genişledi. Bunların içinde en önemli olarak Sulfanilamide (S A), Sulfapyridine (S P) ve Sulfathiazol (S T) kalmıştır. Fakat yeni sulfamidli cisimler serisi bunlarla bitmiyor: bütün memleketlerde bilginler yeni madde'ler sentetize etmeğe uğraşıyorlar ve bunlarda şu üstünlüklerin bulunmasını istiyorlar: a) daha üstün bir antibakteriyen kudret; b) daha geniş ölçüde mikrop çeşitlerine tesir eden antibakteriyen tesir; c) daha az toksik olmak.

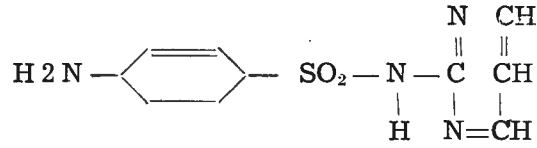
1940 danberi bulunan sulfamidli cisimlerden hiç biri sulfadiazine (SD) kadar ilgi çekmemiştir. Birçok çalışmalarda bunun şimik vasıfları, farmakolojik durumu incelemiş ve elde edilen başlıca klinik sonuçlar belirtilmiştir.

Biz aşağıdaki satırlarda meselenin bir umumî görünüşünü göz önüne koyacağız ve şu harp yollarında tababetin en ilgi çekici kazançlarından biri olan bu maddenin bellibaşlı faydalarıyla kusurlarını aydınlatmağa çalışacağız.

#### A. — ŞİMİK VE FİZİK HASSALAR

1940 da Robbin ve çalışma arkadaşları tarafından bulunan sulfadiazine,  $SO_2$   $NH_2$  grubundaki iki idrojen atomundan birinin yerine bir pyrimide nüvesinin geçmesiyle meydana gelen pyrimidique bir Sulfanilamide müştakıdır. Bu bakımdan da  $C_{10} H_{10} O_2 N_2 S$  formülünün karşılığı 2 — (P. Aminobenzène Sulfamido) — pyridine'dir:

Açık formülü şudur:



S.D beyaz bir toz olup erime noktası 255-256 santigraddır, suda az erir, kan serumunda daha fazla ve idrarda da bu vasatın PH derecesine göre değişik surette münhaldir.

Aşağıdaki tablo  $\text{sm}^3$  de miligram olarak S.D'nin ve acétyl'li benzeri ile başka sulfamidli cisimlerin bu çeşitli mayilerdeki erime derecesini göstermektedir. Burada kıymetler 37 santigratta hesap edilmiştir. (Medical Research Council'in muhtırası):

	Su	Serum	İdrar
SA . . . . .	1500	1970	1500
Acétyl - SA . . . . .	150		
SP . . . . .	52	61	39 (PH 5,4) 89 (PH 8.2)
Acétyl - SP . . . . .	24	33	11 (PH 5,4) 89 (PH 8.2)
ST . . . . .	96	184-330	102 (PH 5,5) 859 (PH 7,5)
Acétyl - ST . . . . .	6	104	10 (PH 5,4) 265 (PH 8,2)
SD . . . . .	15	160	18 (PH 5,5) 52 (PH 7,5)
Acétyl - SD . . . . .	30	126-198	20 (PH 5,5) 246 (PH 7,5)

Bu tabloda görülüyor ki, SD'nin serumda eriyişi SP'ninkinden fazla, fakat ST'ninkinden ve hele SA'ninkinden azdır. İdrarda erime başka sulfamidli cisimlere göre düşüktür, fakat bunlarda olduğu gibi vasatın kalevileşmesiyle artar. SD'nin asetilli müştakı idrarda serbest SD'den daha çok erir ve eşit PH larla SP'nin ve ST'nin asetilli müştaklarından daha çok erir ki bu, önemli bir hâdisedir (Feinstone ve arkadaşları).

SD'nin Sodik tuzları suda çok kolay münhaldir ve bir kısım SD (Na tuzu) 2 kısım su nisbetinde 25 derecede erir.

### B. — Denerne etütleri

SD'nin bulunmasından sonra onun a) antibakteriyon kudretini; b) hayvanda alım ve atımını; c) toksisitesini inceleyen araştırmalar yapıldı.

1. **Antibakteriyen kudret.** — SD nin fare üzerinde in vivo olarak incelenen antibakteriyen tesiri, en aşağı, daha evvel bilinen sulfamidlerinkine eşit bulundu. Sonuçlar, patojen jermilerin öldürücü dozu ile enfekte edilmiş hayvanlardan ölmeyenlerin yüzde nisbetine göre kıymetlendirildi ve bu nisbet ya çeşitli sulfamidlerden aynı doz verilerek yahut da farenin kanında aynı konsantrasyon'u sağlayarak hesap edildi.

Aşağıdaki tablo Feinstone ve arkadaşlarına göre 30 günlük müşahedede farelere ağızdan aynı sulfamid dozları verilerek elde edilen yaşama yüzdelerini gösteriyor:

	Pnömonokok 20 mg / 15 gün		Streptokok emolitik 10 mg / 13 gün		Sarı Stafilokok 10 mg / 10 gün		B. Friedländer 20 mg / 5 gün	
	Hayvan Sayısı	Yaşama %	Hayvan Sayısı	Yaşama %	Hayvan sayısı	Yaşama %	Hayvan sayısı	Yaşama %
SA . . . .	65	32,30	105	25,71	59	15,3	100	2,0
SP . . . .	74	60,81	80	31,3	60	36,6	99	6,06
ST . . . .	98	59,18	80	3,75	58	56,9	100	2,0
SD . . . .	70	82,85	99	51,5	115	50,4	68	73,66
Şahitler . .	70	0	85	0	86	3,6	78	0

Bu tablo şu tefsirlere yol açıyor:

a) Emolitik streptokok enfeksiyonları. — Sindirme borusu (hazım cihazı) yolu ile aynı dozlarla verilen SD nin öteki üç sulfamidten üstün tesiri vardır. Fakat eğer antibakteriyen tesir aynı kesafetle elde edilen kan seviyesine göre kıymetlendirilecek olursa her 4 sulfamidin tesiri eşit bulunmaktadır (Long ve arkadaşları; Schmidt ve Sesler).

b) Pnömonokoku enfeksiyonlar. — Eşit ağız dozları ile SD, bu jermiden ileri gelen enfeksiyona karşı fareyi öteki üç sulfamidden daha iyi koruyabiliyor.

Kanda eşit kesafetlerle, SD nin tesiri SP ninkiyle birdir, fakat bunların her ikisi de ST den bir parça daha az tesirlidir. (Long ve arkadaşları).

c) Sarı stafilokoklu enfeksiyonlar. — Eşit ağız dozları ile SD nin tesiri ST ninkiyle birdir. Bu her iki maddenin aktivitesi SP den ve hele SA dan daha yüksektir. Eşit kan seviyeleriyle SD, ST den daha tesirli görünüyor (Long ve arkadaşları).

d) B. Friedländer enfeksiyonları. — Farede bu jermle meydana

getirilen enfeksiyonlarda SD çok sayıda hayvanın sağ kalmasını mümkün kıldığı halde üç klasik sulfamid hiç tesirsiz kalmıştır. B. Friedländer'in SD ye karşı olan özel hassaslığı Sesler ve Schmidt tarafından doğrulanmıştır.

SD nin aktivitesi bu dört jermiden başka daha şu mikroplara karşı da tecrübe edilmiştir:

e) Kolibasile karşı. — Fareye karşı olan tesiri ST ninkiyle biridir; bu iki cisim SP ve SA dan üstündür ve SA pratik olarak inaktif'dir (White ve arkadaşları; Klinefelter).

f) Gazlı gangren jermelerine karşı. — Long'a göre ağızdan verilen yahut lokal olarak tatbik edilen SD fareyi, tecrübe maksadiyle meydana getirilen Clostridium Welchii (Perfringens) ve Cl. Septique intanına karşı korur, fakat Cl. Novi (Oedematiens) den ileri gelen gangrene karşı tesiri azdır.

g) Veba basiline karşı. — Wayson ve Mc Mahon'a göre SD kobaydaki tecrübe vebasına karşı aktif görünmektedir.

İn vitro olarak, çeşitli sulfamidlerin antibakteriyen aktivitelerinin mukayesesi bazı inhibition faktörlerinin bulunuşu yüzünden yanlış netice vermektedir. Bununla beraber esası défibriné edilmiş insan kanı olan bir vasatta, Strauss ve Paterson'a göre SD, pnömokoka karşı hemen SP derecesinde aktif görünmektedir; karaciğer hulâsalı bir vasatta, sarı stafilokokun üremesini ST den biraz daha zayıfça fakat SP den pek fazla olarak inhibé eder. Sentetik kültür vasatında: B. Friedländer; B. dysentérique Flexner, Salmonella suipestifer, Salmonella enteridis, B. Aertryck, B. paratyhp. A. B. ve B. Coli mikroplarına karşı SD nin kuvvetli bir bakteriyostatik tesiri vardır.

Bütün öteki sulfamidli cisimler gibi SD nin de tesirini acide para - aminobenzoique inhibé eder.

Sözü büsbütün insandan hayvana getirmek istememekle beraber şunu belleylim ki, SD patojen jermelerin en mühimlerine karşı tesirlidir ve tecrübe maksadiyle meydana getirilen B. Friedländer enfeksiyonlarında iş gören en iyi sulfamidli cisimdir.

**2. Hayvanda imtisas ve itrah.** — Feinstone ve arkadaşları SD nin, hayvan organizmasında geçirdiği safhalarla eksperimantal toksitesi hakkında çok ileri götürülmüş bir etüd yaptılar. Bunlara göre, öteki sulfamidlere bakarak, SD yi iki biyolojik hâdise vasıflandırmaktadır:

— SD ile fare, sıçan, köpek ve maymunda elde edilen yüksek

kesafet seviyesi ki, bu kesafetler aynı dozlarda ST, SP ve SA ile olanlardan 4-5 defa daha yüksektir; bu da SD'nin gastro-intestinal traküs'de tam olarak imtisasını gösterir;

— İlâcın kanda bulunan SD miktarının %10'unu geçmiyen hafif acétylation'u. (Halbuki SP %50'den fazla bir nisbette acétylé olur).

Eğer, sulfamidli cisimlerin toksisitelerinin, büyük bir nisbette, bunların acétylation'u ile ilgili olması keyfiyetinin hemen hemen isbat edilmiş bulunması, ve idrardaki cristallisation'ların başlıca sorumlusunun bu acétylé olan kısımlar olduğu, göz önünde bulundurulursa, bu iki hâdisenin pratik neticeleri kolayca anlaşılır. Bu sebeple, öyle görünüyor ki, SD, ağızdan verilen pek az miktarlarla kanda tedaviye yetecek kesafet seviyesi sağlayabilmekte ve idrar yolları için de zararları az bulunmaktadır.

Söyleyebiliriz ki, SP'de olduğu gibi, farede kandaki maxima kesafetler bir saatta meydana gelir ve böbreklerden ıtrah 24 saatta tamamlanır; köpekle maymunda imtisas daha yavaş gibi görünmektedir ve kandaki seviye azar azar artar ve idrarda atılış SP'den daha uzunca sürer. SD'nin kanda daha uzun müddet kalışı pratik bakımdan ayrıca ilgiye değer vasıftadır.

**3. Tecrübe toksisitesi.** — SD'nin Toksisitesinin doğrudan doğruya tetkiki onun ST ve bilhassa SP'ye karşılık daha az toksik olduğunu teyit etmektedir.

Feinstone ve arkadaşları, kan kesafetlerine dayanarak had toksisitenin (bir defada toksik olan maxima doz) fare üzerinde her 100 cc. başına 175-200 miligram SD ve halbuki ST ve SP'den her biri için miktarların 89 ve 65 miligram olduğunu bildirmektedirler.

Kan kesafeti bakımından aynı müellifler kronik toksisiteyi (30 gün içinde tahammül edilen maxima doz) farede her 100 cc. başına 48 miligram SD olarak bulmakta ve SP için bu miktarın 24 miligram SP için 9-27 miligram arasında ve SA için de 22,5 miligram olduğunu bildirmektedirler.

Maymun, böbrek dokusunda ve idrar yollarında hiç bir zarar görülmeden 30 gün müddetle kanda her 100 cc. de 20 miligramlık kesafete tahammül edebilmektedir. Halbuki kanda sadece 100 cc. de 2-3 miligram SP bir kesafeti (%50-76 acétylé kısma tekabül eden) aynı müddet içinde böbrek tüplerinin nekroz'una sebep olur.

Sıçanda, gıdaya % 0,5 nisbetinde ST karıştırılmasıyla hayvanın ağırlık bakımından gelişmesi yavaşlar, halbuki kanda aynı sulfarid seviyesini sağlayan bir miktarla SD ağırlığın normal olarak artmasına engel olmaz.

### C. — İNSANDA FARMAKOLOJİ

SD nin insan organizmasındaki durumu meselesiyle ilgili bilgileri Plummer ve Enswarth'ın, Reinhold, Flippin, Domm ve Schwartz'ın, Peterson, Strauss, Taylor ve Finland'ın, Trevett, Nelson ve Long'un eserlerinde bulmak mümkündür.

1. **İmtisas yolları.** — SD, yutulduktan sonra, kolayca imtisas eder; bunun sodyum tuzu da verit içine (%5 mahlûlü) yahut deri altına (%0,5) zerklerde de imtisas pek kolaydır. Buna karşılık rek-tal yoldan kullanılamaz. Çünkü ancak verilen miktarın %4-5 i kana geçer.

2. **Kanda kesafet.** — SD nin ST ve SP ye karşılık mümeyyiz vasfı, kanda daha yüksek ve daha uzun süren seviyeler vermesidir.

Her 4 saatta bir gram SD verilmekle 3-5 saat sonra kandaki kesafet seviyesi her 100 cc. başına 18 miligramın üstüne çıkar; aynı dozu 6 saatta bir vermekle miktar 100 cc. başına 8-12 SD olur ki, bu, aynı dozlarda ve 4 saatta bir verilen ST ve SP dekinden yüksektir.

Bir tek doz olarak verilen 5 gram SD den sonra kanda ilâcın kalış müddeti ST ve SP dekinden daha uzundur; 12 saat sonra kanda çokça miktarda ve 24 saat sonra da oldukça mühim miktarda ve 48 saat sonra da eser olarak bulunabilmektedir.

Buna karşılık SD nin imtisas temposu öteki sulfamidlere göre daha yavaş görünmektedir: Vena içine zerkten sonra kanda maxima kesafeti hemen teessüs ediyor; deri altına zerkten sonra 2-3 saat sonra ve ağız yolu ile alındığında da bu, ancak 4-6 saat sonra oluyor. Bu bilgi, ağız enfeksiyonlarında her halde vena yolu ile bir başlangıç dozunun tatbiki lüzumunu anlatır.

Serbest miktara karşılık acétylé olan miktarlara gelince bu nisbet SD de SP dekinden daha azdır. Her ikisine ait olarak kanda-ki miktar SD için 1/10, SP için 1/1 dir.

SD tabii SP gibi fakat ST nin aksine, plazmada kırmızı yuvar-lardan daha çok yayılır, bununla beraber bu yuvarlardaki yayılışı SA dan fazladır.

3. **Böbrekten atılış.** — SD ile kanda elde edilen yüksek seviye-ler daha tam bir imtisasın belirtisidir; kanda fazla kalışı da böbrek yolu ile daha ağır atılışa delâlet eder.

Bir tek doz olarak yutulan 5 gramlik SD dozundan sonra ilk 24

saatta idrara geçen ilâç miktarı %50-60 dır; alınan miktarın %75 i 72 saatta çıkar ve hepsinin ıtrahı için şöyle böyle 5 gün lâzımdır.

SD nin idrarda acétylation'ı tıpkı kanda olduğu gibi, ehemmiyetsizdir ve kesafetinin tamamının 1/3 ünü geçmez, acétylé olan kısım idrarda, muadil ST ve SP müstaklarından daha fazla mütehammil olduğu için idrar yolları bakımından ihtilâtların daha az olacağı umulabilir. Fazla olarak serbest kısma karşılık acétylé olan kısımların nisbeti, tedavi sırasında, SP de olduğu gibi artmaz; bu durum serbest kalan SD ye nisbetle acétylé olan kısmın daha çabuk ıtrahiyle izah edilir, ki bu da acétylé kısımların gittikçe artan bir kesafetle kana toplanmasını önler.

**4. Humoral likidlerde yayılış.** — SD humeurlerde serbestçe yayılır. Sefalo - raşidiyen suda aynı zamanda kanda bulunan miktarın 2/3 si kadar yahut bundan daha fazla bir nisbete, belki SA dan biraz daha yavaş olarak, erişir. SD bu bakımdan SP ve SA'ya yaklaşıp; ST ise S. R. suyuna çok zor geçer (1/3 daha az olarak). Bu suda SD kesafetleri, ilâcın tatbiki müddetince, memnuluk verici şekilde kalır. Winters ve Janney çocuklarda da aynı neticeyi almışlardır.

Plevra, mafsal insibaplariyle, ascite suyunda SD, kanda bulunana eşit ve hattâ daha fazla nisbetleri bulur. Bu durum SD nin plevra, perituan boşluğu ve raşidiyen kanal enfeksiyonlarında kullanılmasının faydalı olduğunu gösterir.

**5. Dokularda yayılış.** — Şimik dozajlar, SP ve ST de olduğu gibi SD nin de çeşitli dokulara (beyin, karaciğer, dalak, böbrek) girdiğini gösteriyor. Şu nokta mühimdir ki, SD kesafeti böbrek dokusunda kanda görülen kesafeti aşmaz; halbuki ST ve SP de bu kesafet fazlasıyla aşılmaktadır. (Strauss, Lowell, Taylor ve Finland).

Farmakolojik hassalarının bütünü, SD ye SP ve ST den daha üstün bir mevki sağlamaktadır. Bir taraftan, SD ile tedavi için kanda SP ve ST de olduğundan daha yüksek bir kesafet sağlamak ve bu kesafeti daha uzun müddet tutmak mümkün olduğu, öte taraftan da SD ile tedavi kesilince ilâcın organizmadan büsbütün atılması için 5 ve hattâ daha fazla gün geçmesi lâzım geldiği görülüyor.

#### D. — TEDAVİ DOZLARI

Amerika'da, tedavide kullanılacak sülfadiyazin dozları «Amerikalı Hekimler Birliğinin Eczacılık ve Kimya Konseyi» tarafından

tesbit edilmişti; İngiltere'de de bu miktarlar «Medical Research Council» in 10 sayılı muhtırasında tâyin edilmiştir: F. C. Sdith'in kitabında bu hususta faydalı bilgiler vardır.

Öteki sulfamidli cisimlerde olduğu gibi sulfadiyazın'ın de dozajı :

a) Tedavi edilecek hastalığın vahametine; b) hastanın vücut ağırlığına; ve c) yaşa göre değişir.

Vücut ağırlığına göre umumî olarak kullanılan miktarlar şunlardır:

	Başlangıç dozlar	Sonraki dozlar (2-3 gün)
Büyüklerde (ciddi hastalık)	0,10 gr. kilo başına	1 gr. her 4 saatte
" (orta Jerecc hastalık)	0,05 gr. kilo başına	1 gr " 6 saatte
Çocuklarda (ciddi hallerde)	0.10 - 0,15 gr. kilo başına	Her 4 saatte başlangıç ? dozun 1/6 i
" (orta " )	20.05 gr.kilo başına	Her 6 saatte başlangıç ? dozun 1/4 i

Bu dozlar ilk 2-3 gün içindir: bu müddetten sonra, sulfamid-tedavisine devam gerekiyorsa, günlük doz ilk 2 gün için 1/3 ve sonraki iki gün için de 2/3 olacaktır. Bu tedaviye, umumî olarak, hastanın sıcaklık derecesinin normale düşmesinden 48 saat sonraya kadar devam edilmelidir, fakat prensip olarak SD verilmesi 7 günü geçmemelidir.

Ticarette sulfadiyazın 0,50 gramlık kompirmeler yahut %5 nisbetinde sodyum tuzu mahlûlü ve 5 gram ilâcı ihtiva eden ampuller şeklinde bulunur.

Vak'aların çoğunda tedavi ağız yolu ile idare edilir. Büyüklerde başlangıç doz, hastalığın vahimliğine göre 2-4 gramdır; sonraki dozlar her 4 saatte bir 1 gramdır. Çocuklarda başlangıç doz yaşa göre 0,50 ile 3 gram arasında değişir; sonraki dozlar, yine yaşa göre değişmek üzere; 4 saatte bir 0,25 ile 1 gram arasındadır. SD nin uzviyetten atılması yavaş olduğu için ilk 2-3 günün had devresi atıldıktan sonra ilâç her 6 saatte hattâ 8 saatte bir verilebilir. SD nin profilaktik dozları çok daha azdır (koruyucu sulfamidoterapi: kitabına bakılacak).

%5 sodyum tuzu ampulleri hayatı tehlikeye koyan ağır hastalıklarda kullanılır; başlangıç olarak 5 gramlık doz, vena yolu ile 10 cc. fizyolojik serum içinde eritilmiş halde zerkedilir, yahut %5

dextrose ihtiva eden 1000 cc. fizyolojik serum ile birlikte perfusion (yavaş ve daimî akıtma) şeklinde tatbik edilir. Bu usul kanda hemen yüksek bir kesafet elde edilmesini sağlar. Koma yahut durdurulamıyan kusma vak'aları dışında, SD tedavisine vena yolu ile devam edilmesine ihtiyaç pek nadirdir. Bu ihtiyaç kendini gösterdiği takdirde zerkler her 12 saatta bir yapılmalı ve günlük miktar da yukarıda söylediğimiz gibi vücut ağırlığına göre hesap edilmelidir. SD nin vena yolu ile yapılacak sodyum tuzu zerklerinin çok yavaş olmasına ve iğnenin damardan dışarı çıkmamasına dikkat etmelidir. Bu mahlûller çok kuvvetle alkalın olduğundan deri altı ve adale dokularının bunlara karşı tahammülleri yoktur. %5 lik SD mahlûlü sefalo - raşidiyen kanal içine hiç bir vakit enjekte edilmemelidir.

SD ile yapılan tedavide kandaki ilâç kesafetinin dozajları yapılmalıdır. Yukarıda tavsiye edilen miktarlarla elde edilecek kan kesafetleri şunlardır:

Ağır hastalarda . . . . . 100 cc. de 10-15 mg.  
Orta vahimliklerde . . . . . „ „ „ 6-10 „  
Profilakside . . . . . „ „ „ 2-4 „

Aynı dozlarla öteki 3 sulfamid şu kesafetleri vermektedir:

	Ağır vak'alar 100 cc. de mg.	Orta vahimlikte 100 cc. de mg.	Profilaksi 100 cc. de mg.
SA . . . . .	7-10	4-6	2-3
SP . . . . .	7-10	4-6	1-2
ST . . . . .	6-7	3-5	1-2

SD ile, kanda 100 cc. başına 20 miligramlık kesafeti aşmak lüzumsuz ve belki de tehlikelidir.

Bütün sulfamidli cisimlerde olduğu gibi, SD ile yapılan tedaviler de, idrardaki kesafeti azaltmak ve vasatın alkalizasyonunu sağlayarak daha dilüe bir hâle getirmek suretiyle précipitation'ünü önlemek maksadiyle organizmaya birçok mayiler ve alkalın maddeler sokulmasından ibaret olan bir yardımcı tedaviyi gerektirir. SD nin klinikte kullanılışında rastlanan toksik hâdiseleri inceleyen bu bahse tekrar döneceğiz.

## E. — TOKSİK HÂDİSELER

### TAHAMMÜLSÜZLÜK BELİRTİLERİ. SANSİBİLİZASYON

Başka sulfamidli cisimlere karşı olan farmakolojik üstünlüklerine ve antibakteriyen tesirinin çok kuvvetli olmasına rağmen, bazı kere sebep olduğu toksik arızalar dolayısıyla, SD ideal bir şimyo-terapi ajanı değildir.

Statistik bakımından ele alınırsa SD den ileri gelen toksik, yahut tahammülsüzlük şeklindeki hâdiselerin yüzde nisbetinin SP de ST ye göre daha az olduğu belirir. Fakat sulfadiyazinden olan ihtilâtlar çok defa pek ağır olmamakla beraber, oldukça vahim ve hattâ ölümlü biten vak'alar da bildirilmiştir, bu ihtilâtların çoğu rîno-urinaire'dir.

Bu bahiste şunları bildirmek isteriz:

1. SP, ST ve SD ile görülen arızaların mukayeseli, ve nisbetleri göstermek üzere neşredilmiş, statistikler.
2. SD nin meydana getirdiği toksik tezahürlerin analizi.
3. Arızanın meydana gelişi veya gelmeyişi ile ilgili faktörler.
4. Bu arızaları önlemek yahut tedavi etmek çareleri:

1. **SP, ST ve SD den ileri gelen arızaların mukayeseli statistiği.** — Bu statistikler Dowling ve Lepper; Dowre ve Abramson ve Filippin ile Sewartz ve Domm tarafından neşredilmiştir. Aşağıdaki tablo bu müelliflerin buldukları neticeleri toplu olarak özetliyor:

Belirtiler	Mü- ellif	SP			ST			SD		
		Vak'a Sayısı	Toksik tezahürler		Vak'a sayısı	Toksik Tezahürler		Vak'a sayısı	Toksik Tezahürler	
			Vak'a	%		Vak'a	%		Vak'a	%
Bulantı	D.L.	508	102	20,1	321	19	5,9	660	9	1,4
Kusmalar	F.S.D.	773		52,2	447		19,7	455		3,1
Ateş reaksi- yonu	F.S.D.	773		5,0	447		5,4	455		2,2
Ertipsiyon- lar	D.A.	508	12	2,4	53	4		54	0	
	D.L.				321	20	6,2	660	13	2,0
	F.S.D.	773		1,9	447		3,8	457		1,1
Konjonktivit	F.S.D.	773		0	447		0,9	455		0
Episklerit	" " "	773		0	447		0,	455		0,2
Akut emoli- tik Kansızlık	D.L.	508	7	1,4	321	1	0,5	660	1	0,2
	F.S.D.	773		0,1	447		0	455		0
Lökopeni	D.L.	508	6	1,2	321	4	1,2	660	6	0,9
	F.S.D.	773		3,0	447		2,5	455		2,0
Granülosito- peni	D.A.				53	20		54	24	
	F.S.D.	773		0,8	447		0,7	455		0
Ruhî teza- hürler.	D.L.	508	12	2,4	321	5	1,6	660	10	1,5
	F.S.D.	773		4,8	447		3,1	455		5,5
Polinevrit	D.L.	508	1	0,2	321	0	0	660	0	0
Böbrek taş- ları	D.L.	508	8	1,6	321	9	2,8	660	10	1,5
Mikroskopik ematüri	F.S.D.	773		10,1	447		9,6	455		4,4
Makroskopik ematüri	D.A.				53	1		54	0	
	F.S.D.	773		1,2	447		0,9	455		0,2
Böbrek ko- likleri	F.S.D.	773		0,5	447		0,9	455		0
Anüri	F.S.D.	773		0,1	447		0	455		0

**Not:** Sülfamidli böbrek taşlarının bulunuşu, kolik, kan işeme ve ileri derecede oligüri belirtileriyle anlaşılır.

Bu tablonun tetkikinden şunlar anlaşılıyor:

— Sindirme borusu SD'ye ST ve SP'den daha iyi tahammül ediyor.

— SD, SP den ve ST den daha az ateş yükselmesi reaksiyonları yapıyor.

— Kanda meydana getirdiği arızaların yüzde nisbeti daha azdır.

— SP ve ST nin kullanımındanberi bilinen bütün arızalar silsilesi SD de de görülür, fakat biraz daha nadirdir.

**2. SD nin sebep olduğu toksik yahut tahammülsüzlük şeklindeki ihtilâtların analizi.** — Sülfadiyazın ile meydana gelen arızaların topluca nisbeti, çeşitli müelliflere göre önemli derecede değişiyor. Thomas'ın verdiği 1.935 vak'alık istatistikte damar içine zerk suretiyle çok miktarda sodik tuz kullanılmış olmasına karşılık bu nisbet hemen hemen hiçe yakındır; Plummer ve Heelerin 1.357 vak'asında %8; Billings ve Wood'un 105 vak'asında %5,7 ve Tory, Abbot ile Truszowski'nin 148 vak'asında %11,5 dir. Finland, Strauss ve Peterson 446 hastada, 43 ü idrar yollarına ait olmak üzere, 63 arıza (%14,1) kaydetmişlerdir. Finland, Peterson ve Goodwin'in ikinci bir serisinde 460 hastada, 58 tanesi idrar yollarına ait olmak üzere, 95 (%20,6) arıza görülmüştür. Dowling, Hartman ve arkadaşları 137 vak'alık bir seride %16,2 toksik hâdise gösteriyorlar. En yüksek nisbetler, çok yüksek dozlarla tedavi görmüş 134 hastada, 31 tanesi renal olmak üzere, 36 reaksiyon (%26,2) kaydeden Marangoni ve D'agati ile 141 vak'ada, 23 tanesi renal olarak, 40 reaksiyon (%28,4) kaydeden Appelbaum ve Nelson tarafından verilmiştir.

Bereket versin ki bu arızaların çoğu selimdir, fakat bunun istisnaları da vardır:

a) Pratik olarak baş ağrısı ve cyanose görülmüyor.

b) Bulantı ve kusmalar SP de olduğundan çok daha az oluyor. Bunlar, görüldüğü zaman da, ancak pek nadir olarak tedaviyi kesmeyi gerektirecek şiddette oluyor. Bundan başka bir de SD olan hastalarda, SP de çok görülen, fizik ve mental depresyon hâllerine pek az rastlanıyor.

c) Ateş yükselme reaksiyonları da nadirdir. En çok 7 ve 15 inci günler arasında görülüyor ve az şiddette oluyor.

d) Deri éruption'ları ST de olanlardan çok nadirdir; olduğu zaman, bazı zamanlar scarlatiniforme ve çok kere de maculopapulaire ve morbilliforme şekillerde görülüyor, fakat hiç bir zaman erythema nodosum şeklinde olmuyor, halbuki bu şekil zaman zaman ST de görülmektedir. Bu sülfamidli cismin aksine olarak SD nin meydana getirdiği rash'la birlikte görülen ateş reaksiyonu ve Conjonctivite de pek seyrek olarak görülmektedir.

Bununla beraber Johnson (19,5 gram SD ile dermatite exfoliatrice) ve Raffetto ile Nichols da bir çocukta (conjunctivite ve enanthème ve ağır umumî durum) şeklinde ağır dermatite vak'ası müşahedeleri bildirmişlerdir. Greenberg ve Messer de ölümlü sona eren Dermatite bulleuse vak'ası zikretmişlerdir.

e) Kandaki arızalar öteki sülfamidlerde olduğundan daha nadir ve daha zayıftır. Tedavi dozları ile SD önemli bir lökopeni yapmaz, polinükleer'lerin yüzde nisbetini göze çarpacak kadar azaltmaz ve kansızlık yapmaz. Hattâ bazı hastalarda tersine olarak toxi - infection'dan ileri gelme lökopeniler, SD ile tedavi sırasında iyiliğe doğru gitmektedir. (Finland ve arkadaşları).

Bununla beraber müstesna olarak Dowling ve Leeper'in statistiğinde orta şiddette bir emolitik kansızlık vak'ası kaydedilmiş ve Curry tarafından bir agranülositoz ve Sutliff ve arkadaşları tarafından da bir trombositopenik purpura vak'ası bildirilmiştir.

f) Bazı kere konfüzyon yahut délirium şeklinde ruhi tezahürler görülmekte ise de sülfamidin kesilmesi ile hemen kaybolmaktadır. Bunlardan da daha vahim olarak, Plummer ve Wheeler (1.357 hastada 1 tane) ve Appelbaum ve Nelson (SD ile tedavi altındaki 141 menenjitlide 4 tane) müstesna toksik ansefalopati vak'aları bildirmişlerdir.

g) Bunlardan başka da toksik reaksiyon vak'aları bildirilmiştir:

— Artralji: Plummer ve Wheeler (1.357 vak'ada 1); Marangoni ve D'agati (134 kişide 2);

— Polinevrit: Appelbaum ve Nelson (141 de 2);

— Sarılık: Plummer ve Wheeler (1.357 de 2);

— Sarı görme: Dowling ve Lepper (660 da 1);

h) İdrar yolları ihtilâtları bu saydığımız arızalardan daha çok görülür ve müelliflere göre bütün arızaların %50-80 ini teşkil eder.

İdrar ihtilâtları çok çeşitlidir: İdrarda mikroskopla muayenede görülen asetilsülfadiyazın kristalleri; mikroskopik ve makroskopik ematüri; böbrek ağrı ve kolikleri; kanda üre artması; oligüri ve anüri. Bu tezahürler türlü şekillerde birbirleriyle karışmış halde de görülebilir. İdrarda ayrı olarak sülfamidli kristallerin bulunmasına birçok müelliflerce kıymet verilmemekte ve bu sebeple tedavinin devamında bir değişikliğe lüzum görülmemektedir. Literatür'de bildirilen ve idrar ihtilâtlarının çeşidini hulâsa eden bir tabloyu aşağıda gösteriyoruz. Burada parantez içinde görülen rakamlar birkaç ihtilâtın birlikte görüldüğü hastaları göstermektedir.

Müellifler	Vaka sayısı	Arıza sayısı	Kristaller	Mik. ematüri	Mak. ematüri	Arızalar	Kanda üre artışı	oligüri	Anüri
Finland ve arkadaşları	446	38	35	2	1 →	(1)	→	(1)	(1)
Finland ve ark.	460	58	34	20	4	→	→	(3)	
Dingl ve ark.	14	2				2			
Dowling ve ark.	137	2	SP ve ST den az				2 < 50 mg		
Billings Wood ve arkadaşları	105		çok	0				0	
Wright, Kinsey	38	7			7 →	(7)		0	
Winters, Janney	90	39	(18), 8	(18), 12					
Plummer,									
Wheeler	1537	63		(19), (10)	9, (13)	(31)		(6)1	
Appelbaum	141	23		11	4			8	
Cory, Abbott	148	17			7				
Flippin ve ark	445			4,4 %	0,2 %	10	0 %	0 %	
Volini ve ark.			42	54	3	1		1	

Bu tabloya, Adams tarafından bildirilmiş olup, radyolojik olarak görülebilen bir piyelit mambranöz vak'ası konmamıştır.

Birçok ağır anüri vak'aları bildirilmiştir: Marangoni ve D'Agati (idrar çoğaltma tedavisiyle iyileşen bir vak'a); Finland ve arkadaşları, (mesane'nin bikarbonatlı lavajlarıyla iyileşen bir vak'a). Mathé 1943 de neşredilen 15 vak'ayı toplu olarak bildiriyor: 10 vak'ada anüri idrar yollarının yahut böbrek kanallarının sülfamid teressübü ile bloke olmasından ileri gelmiş ve bunun 9 tanesi kateterizm veyahut nefrostomi ile iyileşmiştir; geri kalan beş tanesi ölümle neticelenmiş ve otopsi'de had ve dejeneratif nefrit görülmüştür. Jeck ve Orkin Newyork'ta Bellevue Hospital'da, üçü ölümle neticelenen 10 ağır anüri vak'ası kaydetmişlerdir.

Helwig ve Reed başka idrar yolu ihtilâtları vak'alarını da bildirmişlerdir; Keitzer ve Campbell ve arkadaşları 1941 de New York City'de vukua gelen sülfamidle tedaviden ileri gelme vak'aları tetkik sırasında bu ölümlerin; SD kullanılmasında SP ve ST den daha az olduğunu müşahede etmişlerdir.

**3. Hâdiseler bundan ibarettir. Bunlar hakkında bazı tefsirler yapmak ve neticeler çıkarmak lâzımdır. —** I. Bildirilen bazı vak'alarda sülfamid toksisitesinin oynadığı rol ispat edilmemiştir. Bunlar bilhassa emorrajik, ematürik hâdiselerdir ki, en çok emorrajiye istidat yarattığı bilinmekte olan, M. serebro-spinal'li hastalarda görülmüştür. (Wechsler ve Rosenblum 24 M. S-S vak'asında %50 kan iseme kaydetmişlerdir, bu emorrojik ihtilâtlar SD tedavisinin devamına rağmen düzelmiştir). Flippin ve arkadaşlarının 455 pnömokoklu pnömoni vak'asında idrarda kan görülme ârızalarının nisbeti %4,4 yani, sülfamidle tedavi edilmiş olan pnömonilerde görülen nisbetin biraz üstündedir.

II. — Müelliflerin büyük bir çoğunluğuna göre idrar yolu ihtilâtları mekanik nevidendir; yani: Uretère, bassinet ve böbreğin parankima içi kanallarını bloke eden SD ve bilhassa onun asetil'li cezurinin presipitasyon'u. Bu mekanik blokaj'ı ürinifer tüpler epiteliyomunun dejenreatif âfetleri ve bazı kere de glomerül'lerin bozulması takip eder. Toksik ve iptidaî bir had nefrit ihtimali yeter derecede teyit edilmemiştir. Şahsî hassaslık mühim bir rol oynar ve ârızalar değişik SD dozlarıyla meydana gelebilir.

III. İlâcın bulunduğu zeminin rolü. — Plummer ve Wheeler yaşın rolü üzerinde ısrarla durup, on aylıktan aşağı meme çocuklarının SD ye iyi tahammül ettiklerini bildiriyor ve böbrek fonksiyonlarının geçmişteki durumunun ehemmiyetini ve bu bakımdan bu fonksiyonları bozuk olan hastalarda ihtiyat tedbirleri alınması lüzumunu belirtiyorlar.

IV Toplu dozlar ve ârızaların meydana çıkış zamanı. - - Jeck ve Orkin 12-128 gram gibi çok geniş farklı dozlarla ve SD tedavisine başladığının 2-22 nci günlerinde ve hattâ bazı kere sulfamid kürünün bitişinden sonra ortaya çıkan idrar ihtilâtları kaydediyorlar.

V. Fazla dozların rolü. — Çok fazla SD dozları idrar ihtilâtları ihtimalini artırır. Plummer ve Wheeler günde ortalama 6 gram SD ile 705 hastada %92 sinin tedaviye ârızasız olarak tahammül ettiklerini görmüşlerdir; bu hastalardan bazıları 4 aydır fazla müddetle aralıksız olarak SD tedavisine tâbi tutulmuşlar ve topyekûn 400-450 gram ilâç almışlardır (bunlardan bir endocarditis lenta vak'asına, hiç bir toksik belirti görülmeden, 1.333 gram SD verilmiştir). Buna karşılık, kandaki SD kesafetinin yükselmesiyle birlikte ârızaların yüzdesi de artmaktadır; çünkü kanın 100 sm<sup>3</sup> nde 15 miligram-

lık, tehlikeli seviye aşılnca idrarda teressüplere daha sık rastlanıyor (Appelbaum ve arkadaşlarının; Marangoni ve arkadaşlarının; Winters ve Janny'nin serileri).

VI. Verilme yolunun rolü. — SD nin damar yolu ile verilmesi ârıza ihtimalini artırır. Plummer ve Wheeler ağız yolu ile tedavi gören 912 vak'ada %8,9 ve damar yolu ile ilâç alan 244 vak'ada da %12,3 böbrek ihtilâtlarına rastlamışlardır. Halbuki Thomas 1.935 vak'alık bir seride, SD damar içine, %5 dextrose ihtiva eden 1000 cc. fizyolojik serum içinde ve damla ile akıtma suretiyle, verildiği takdirde, ârıza nisbetinin çok daha düşük olduğunu gösteriyor. Her halde vena yolu ile yapılacak sülfadiyazın tatbiklerine, bir taraftan artmakta olan ârizalar ve öte taraftan da hastanın karşı karşıya bulunduğu hayati tehlikenin fazlalığı hesaba katılarak, karar verilmelidir.

VII. İdrar PH'sının rolü. — İdrar asid olursa burada görülen ihtilâtlar daha sık olur. Böylece Gilligan ve arkadaşları SD ile tedavi gören ve idrarları asid olan hastalarda %30 gibi bir kristal işeme nisbeti bildiriyorlar. Halbuki idrarları kalevileştirilen ve bütün tedavi müddetince de böyle tutulan 335 hastada bu nisbetin düşüğünü kaydediyorlar. Bu müellifler bir taraftan enfeksiyondan ileri gelen acidose ve öte taraftan da SD nin asidleştirme tezirinden dolayı idrarın asid kalmaya olan istidadı üzerinde ısrarla durmaktadır.

VIII. Sansibilizasyon'un rolü. — Bu faktör mühim bir rol oynamamaktadır. SD, ilâçsız bırakılan aralıklarla verildiği yahut da geçmişte başka bir sülfamid almış hastalara tatbik edildiği zaman ârizaların nisbeti artmıyor (Fink ve Wilson).

IX. Bir sülfadiyazın tedavisi sırasında aşağıdaki hususlar her vakit akılda tutulmalıdır:

— Hastanın, idrarı toplanıp lâboratuvarda sık sık tetkik edilmek suretiyle, takibi. (İdrarın mikroskopik muayenesi ve kanda üre ve sülfamid dozajı).

— Alarm işaretlerinin ehemmiyeti: Mikroskopik ematüri ve 24 saatte 1000 cc. den az olmak üzere oligüri, lomber ağrılar ve azotemiye meyil. Bu arazdan birincisi ayrıca tedbirlerin lüzumuna işarettir; geri kalan üç tanesi de sülfamid tedavisinin hemen kesilmesini gerektirir.

— Günde 1.500 cc. nin üstünde bir diyürez sağlamak için yeter miktarda mayi verilmesi, bununla beraber böyle bir idrar bolluğu tek başına hastayı her türlü ârizalardan korumağa yetişmez (Plummer ve Wheeler).

— Yüksek dozda alkali verilmesi. Gilligam ve arkadaşları, PH sı 5,5-75 ı geçen bir idrar için SD nin erime kabiliyetinin 20 ve onun müştakki olan acetyl'in de 30 misli arttığını, söyleyerek günlük 6 gram bikarbonat dö sud'un kristallüri'yi pek az nisbette ve 6 dan 12 grama kadar olan miktarın da, üçte bir nisbetinde azalttığını ve bu halde bile bazı hastaların, makroskopik ematüri arzettiklerini gördüklerini bildiriyorlar.

Bu müellifler 335 hastada idrarın daimî kaleviliğini sağlamak için, başka idrar ihtilâtları da görülmemek şartıyla, yeter buldukları aşağıdaki bikarbonat dozlarını tavsiye ediyorlar: Başlangıç doz olan 4 gramlık SD ye karşı 6 gram bikarbonat ve 6 gramlık ortalama doza karşı da 24 saatta 15,6 gram bikarbonat (2,6 gramlık altı alım).

#### F.— SÜLFADİYAZİNİN TERAPÖTİK SONUÇLARI

Şimdi bir de elde edilen başlıca sonuçları gözden geçirelim. Sülfadiyazin, 1941 denberi pek çok intan hastalıklarında kullanılmış ve pnömokoklu zatürrielerde, menengokiu menenjitlerde ve emolitik streptokoktan ileri gelen hastalıklarda pek parlak sonuçlar alınmıştır. Bazı neşriyat da SD ile lokal tatbiklerin tesirlerini bildirmektedir.

1. Pnömokoklu pnömoni. — SD nin bu hastalıklarda verdiği sonuçların kıymetini ölçmek için ilk önce bu sülfamidle alınan sonra da, hastaların yaşını, bakteriyemi'nin yahut ekleme âfetlerin bulunuşunu da hesaba katmak suretiyle, SP ve ST ile, evvelce alınmış bulunan neticelerin yüzde nisbetini vereceğiz.

a) SD ile alınan sonuçların tablosu. — (Bu tablo aşağıdadır, parantez içindeki rakamlar bakteriyemi vak'alarını gösterir).

Pnömonoklu pnömonide SD sonuçları

Müellif	Yıl	Vak'a sayısı	Şifa		Ölüm		Yaş		İhtilât	Müşahede
			Sayı	%	Sayı	%	<50	>50		
Finland	1941	178 (33)	159 (25)	89,3 (74,0)	19 (8)	10,7 (26,0)	2,9	21,6	10 setril plevra insib. 2 ampiyem, 2 atelegtazi	9 ölüm halinde giriş. 6 kendi uzvi âfetleriyle ölüm.
Billings Wood.	1941	105 (23)	97 (19)	92,5 (82,6)	8 (4)	7,6 (17,4)	1925-40 arasındaki gibi.		11 steril insib., 2 ampiyem, 2 atelegtazi.	30 seroterapi ile birlikte, 4 ölü < 24 saat.
Dowling ve arkadaşları	1941	115	102	88,7	13	11,3	6,3	35,0	3 ampiyem (1 perikardit fibrin.) 1 flebit, 1 andok	16 seroterapi ile birlikte, 14 ağır âfet.
Finland	1942	80	76	92,5	6	7,5				5 kendi uzvi bozukluklarıyla ölüm
Ensworth ve arkadaşları	1942	239 (42)	221 (32)	92,2 (78,4)	18 (10)	7,8 (21,6)	1,2	14,4	8 gizli ihtilâtlar.	14 uzvi bozukluk
Flippin ve arkadaşları	1943	455 (102)	408 (76)	89,7 (74,5)	47 (26)	10,3 (25,5)	Büyükler			
Brown ve arka.	1943	100	99	99	1	1,0	1 ikter, 2 misli insib.			
Schækmøn ve arkadaşları	1943	302 (55)	271 (32)	88,6 (29,1)	33 (17)	13,4 (30,9)	Büyükler		13 steril insib., 7 amp. 1 insibaplı perikardit	70 vak'a seroterapi ile birlikte düzeltilmiş mortâlite (< 24 saatte ölüm hariç).
Wollmer ve arka.	1944	25	25	100	0	0	Cocuklar			Tek doz.
Volini ve arka.	1944	533	485	91,0	48	9,0	Büyükler			Bakteriyemi: ölüm %20-23,7
Yekûnlar: topluca seri		2132	1939	90,5	193	9,5				
Bakteriyemi ile birlikte		(342)	(274)	(74,3)	(70)	(25,7)				
Bakteriyemisiz		1790	1667	93,1	123	6,9				

Hulâsa olarak pnömonide SD ile alınan sonuçlar şunlardır:

—SD ile tedavi edilen 2.132 vak'ada ölüm nisbeti %9,5 olmuştur;

— Bakteriyemili 274 vak'ada %25,7 dir;

— 50 yaşından yukarıki ölüm nisbeti, bundan aşağı gruplara karşılık 3-10 defa daha yüksek olmak üzere, fazladır;

— Tattik olunan dozaj nümune dozajı: başlangıçta 4 gram (yahut beş gram), sonra 4 saatta bir 1 gramdır. Finland ve arkadaşlarının şifa bulan iki serisinde ortalama doz yekûnu bakteriyemi'siz vak'alar için 38 ve 45 gramdı. Emokültür müsbet olan vak'alarda 44 gramdı. Vollmer ve arkadaşları, vücut ağırlığının kilogramı başına 0,15 gram olmak üzere bir tek doz SD vermeyi tavsiye ediyorlar. Yalnız 20 kilodan aşağı olanlar için kilo başına 0,2-0,3 gram verilmesi gerektiğini söylüyorlar. 35 vak'ada bütün çocuklarda şifa görülmüş ve ateşin düşmesi ortalama 38,4 saatta meydana gelmiştir. Burada sonuçlar, ateşin vasatı olarak 40 saatta düştüğü, müteaddit dozlarda olduğu kadar iyidir. Bununla beraber kulak iltihabı ile birlikte olan pnömoni vak'alarında tavsiye edilmemektedir.

— Apyrexie çabukça elde ediliyor. Billings ve Wood, kanlarındaki SD kesafeti 100 cc. de 6 miligram olan 35 hastada ateşin 30 uncu saate doğru normale düştüğünü kaydediyorlar; kesafetin 6 miligramdan aşağı olduğu 21 vak'ada da bu düşmenin 39 uncu saate görüldüğünü bildiriyorlar. Ateş düşmesi Browne ve arkadaşlarının serisinde 48 saatten önce lysis'den (21 defa) daha çabuk kriz ile (78 vak'a) oluyor.

— Tedaviye erken başlamanın ehemmiyeti büyüktür. Ensworth ve arkadaşlarının statistiğinde ilk üç ay içinde tedaviye alınan vak'alarda ölüm nisbeti % 6,5 dir; bundan sonra tedaviye başlanarlarda ise bu nisbet % 9 a çıkıyor. Schackman ve Bullowa yaş ve tedaviye erken başlama faktörlerinin birleşik ehemmiyeti hakkında dikkate değer bir istatistik veriyorlar:

	SD		SD ve Serum	
	Vak'a sayısı	Ölüm %	Vak'a sayısı	Ölüm %
40 yaşından aşağı olup 1-4 üncü günlerde tedavi görenler.	33 (5)	3,0 (0,0)	9 (3)	0,0 (0,0)
40 yaşından aşağı ve 5 inci günden sonra tedavi görenler.	66 (7)	7,6 (28,6)	19 (3)	5,3 (0,0)
40 yaştan yukarı ve 5 inci günden sonra tedavi görenler.	40 (5)	12,5 (20,0)	18 (5)	11,0 (0,0)
40 yaştan yukarı ve 5 inci günden sonra tedaviye alınanlar.	93 (12)	12,5 (50,0)	24 (7)	29,3 (57,2)

— Tedavi gören hastalarda intanı ihtilâtlar nadir ve vahamet-siz olmuştur;

— Vak'aların birçoğunda ölüm hastaneye girişten pek az sonra ve SD nin tesir etmesine vakit kalmadan olmuş yahut hastalar-daki başka organik bozukluklardan gelmiştir.

b) **Pnömonide SP ve ST kullanılarak alınan sonuçlarla mukayese.** — SD ile alınan sonuçlar öteki iki sulfamidli cisimle elde edilenle-re çok benzemektedir; bu benzeyişi, son birkaç neşriyattan fayda-lanılarak meydana getirilen aşağıdaki üç tablo gösteriyor:

1. Ölüm nisbetinin karşılaştırılması  
Bakteriyemisiz pnömoni

	SD			SP yahut ST	
Finland ve ark.	178 vak'a	% 10,7	SP yahut ST	687 vak'a	% 16,3
Billings ve ark.	105 vak'a	% 7,6	SP yahut ST	139 vak'a (1938-39)	% 7,2
				190 " (1939-40)	% 7,9
				176 " (1940-41)	% 10,2
Dowling ve ark.	115 vak'a	% 11,3	SP	356 vak'a	% 11,5
			ST	75 "	% 13,5
Stahle	52 vak'a	% 11,5	SP	9.195 "	% 8,1
			ST	3.600 "	% 8,29
Fletter			SP	115 "	% 10,4
			ST	265 "	% 6,0

II. — Ölüm nisbeti karşılaştırılması:  
Bakteriyemili pnömoni  
(Flippin, Schwatz ve Domm)

	Müellif	Vak'a sayısı	Ölüm nisbeti %
SD	Kendi istatîğimiz	272	% 25,7
SP yahut ST	Flippin, Rose ve arkadaşları	376	% 33,3
	Stahle		% 29,5

III. — İhtilâtların her 3 sülfamidli  
cisimdeki nisbeti

	SP 773 vak'a % görünüş	ST 447 vak'a % görünüş	SD 455 vak'a % görünüş
Dolgun plöral toplanti .....	2,2	2,7	2,4
Ampiyem .....	1,9	1,8	2,2
Andokardit .....	0,5	0,7	1,8
Metastatik apse .....	—	0,7	0,7
Akciğer apsesi .....	0,3	0,4	0,2
Menenjit ....	0,1	0,2	0,2
Orta kulak iltihabı .....	0,1	0,4	—
Perikardit .....	0,1	—	0,2
		0,2	0,2

c) Netice: — Pratik olarak SP, ST ve SD nin tesirleri birbirinin aynıdır. Bu üç maddeden birinin seçilmesi her şeyden önce organizmanın tahammülüne dayanmalıdır. Sindirme borusunun iyi tahammül etmesi yüzünden SP ikinci plânda kalır; böylece seçim işi ST ile SD arasında kalır, bazı işaretler de ikincinin daha az toksik olduğunu göstermektedir.

2. **Pnömokoktan ileri gelen başka hastalıklar.** — Pnömokoktan olma menenjitlerde SD nin verdiği sonuçlar, başka sülfamidli cisimlerle olduğu gibi, ümit kırıcıdır: Winters ve Janney 1; Finland ve arkadaşları da 4 ölüm vak'ası bildirmişlerdir. 8 vak'alık başka bir seride Finland, Peterson ve Goodwin, 3 başarı kaydetmişlerdir.

Pnömokoklu andokardit. — Bu lokalizasyonun umumî olarak fena sonucuna rağmen Blumberg ve arkadaşları, mitral kifayetsizliği bulunan ve önce 97 gram SD alan sonra da birkaç ST kürü yapılan, bir hastanın görünüşe göre şifa bulduğunu bildirmişlerdir. Bu vak'ada önce müsbet olan emokültürler sonraki 3 aylık müşahede boyunca menfi kalmıştır.

3. **Pnömokoksik olmayan hastalıklar.** — Finland ve arkadaşları tarafından aşağıdaki hastalıklarda müsait sonuçlar bildirilmiştir:

a) **Hâd hastalıklar.** — Kaynağı belli olmıyan 52 atipik pnömoni vak'asında SD ile tedavi edilen hastalarda mortalite, %5,8 dir. 75 vak'alık ikinci bir seride yalnız 12 ölüm vardır. Kardiyorenal âfetli asmatik hastalarda görülen ve spesifik olmıyan 51 akciğer ih-

tilâtında mortalite %21 dir; halbuki bunlara benzeyen ve ST ile tedavi edilen 95 hastada yukarıda adı geçen müellifler, %23 ölüm kaydetmişlerdir.

b) **Kronik hastalıklar.** — Aynı müellifler, kronik akciğer apsesi ve bronş genişlemesi olan 5 hastada ateş azalması ve tekâsüf belirtlerinde gerileme kaydediyorlar. Norris genişlemiş bronşiu 21 hastada ağızdan SD ve bronkoskopi ile balgamın mühim ve devamlı olarak azalışını kaydetmiştir.

**4. Menengokoklu menenjit.** — Biraz aşağıda (sahife ) görülecek olan tablonun gösterdiği gibi burada SD ile SP ve SA da olduğu kadar müsait sonuçlar alınmaktadır.

SD ile tedavi edilmiş 2.335 serebrospinal menenjit vak'asında toplu olarak, %3,6 gibi, çok düşük bir ölüm nisbeti vermiştir.

Bu hastalıkla ilgili neşriyatın tetkiki aşağıdaki başlıca noktaları belirtmektedir:

— Erişilmesi gereken toplu SD dozu aşağı yukarı 60-70 gramdır; bununla alınan sonuçlar ârıza ihtimallerini artıran daha yüksek dozlardaki kadar iyidir;

— Başlangıç doz, mümkün olduğu takdirde damla ile akıtma usulünü tercih etmek suretiyle, her vakit Vena yolundan verilmelidir (Thomas). Hastanın durumu ağızdan vermeyi imkânsız kıldığı, müddetçe bu veriş yoluna devam etmelidir; fakat Thomas, ağızdan yüksek dozların kullanılmasına rağmen kanda 100 cc. de 12-15 miligramlık bir kesafetin idâmesi mümkün olmıyan bütün hastalarda da Vena yolu ile 2 gramlık bir SD ekleme dozunu tavsiye etmektedir;

— Sülfadiyazinin tesiri çabuktur: hasta 48 inci saatten önce komadan çıkar, 4-5 günde de ateş düşer. Bir emniyet tedbiri olarak, ateşin normale düşmesinden sonra da, (bu tedavi ile menenjitlerde pratik olarak rechute kaydedilmemiş olmasına rağmen) 2-3 gün kadar SD ye devam etmelidir.

— S.S. menenjitin tedavisinde SD en seçme sülfamidli cisimdir (D. S. S. Amerikan ordusunun direktifleri; C. Medical Research'ın muhtırası). Bu ilâç tesir göstermediği takdirde, onun yerine önce SA, sonra da SP konacaktır.

Antimenengokok serumun da eklenmesi, 3 önceki sülfamidin başarı gösteremediği, istisnai vak'alara bırakılmalıdır;

— Birlikte bakteriyemi'nin de bulunuşu prônostiği ağırlaşmaz.

## Menengokoklu menenjit (SD sonuçları)

Müellif	Yıl	Vak'a sayısı	Mortalite		Yaş	Ortalama doz gm.	Komadan çıkış Gün	Ateş düşmesi Gün	Müşahedeler
			Sayı	%					
Finland ve arkadaşları Dingle, Thomas	1941	2	1	50,0	19-60	36-62	2-3	3-5	Ölen: ölüm halinde girmiştir. Ölüm onuncu saatte 1 çocuk (2 yaş), 1 gebe kadın.
	1941	13 (1)	1	7,0					
Finland ve arkadaşları Lepper ve arkadaşları	1941	11	0	0,0	% si 10-40	0,48	2-7	5 ölüm < 24 saat, hastalar koma halinde gelmiştir.	
	1943	96	10	10,5					
Webb - Hill ve ark. Daniels ve arkadaşları	1943	68 (40)	6	0,0	asker	60-70	?	3	Serum eklenmedi
	1943	78	1	1,25					
Thomas	1943	1935	64	3,5		87 (45 vak'a-da) 54 (33 vak'a-kada) Kanda kesafet 12-13 mg için	?	?	136 antimen. serum
Cory ve ark. Price ve ark. Wechsler ve arkadaşları	1943	100	4	4,0		78	1,2	4,3	14 antimen. serum.
	1944	8	0	0,0		85--25			5 makros. ematüri.
	1944	24	0	0,0		yüksek doz 3 saatte 2 g.	1-1/2	2-4	3 antimenen. Serum.
Yekûn		2335	82	3,6					

Parantez içindeki rakamlar bakteriyemili vak'aları gösterir.

5. Menengokoksemi. — Menenjitiz olarak görülen menengokoksemi de SD ile aynı şekilde yenilebilmektedir. Biz hiç istisnasız hepsi iyi olan 51 vak'a toplayabildik.

**6. Streptokoklu hastalıklar.** — Bazı müşahedeler streptokoksi-lerde SD'nin mütad müsait tesiri hakkında bilgiler vermektedir. Finland ve arkadaşları bu kategoriden 98 vak'ayı tedavi ederek SD'nin başka sülfamidli cisimlerden daha güzel klinik sonuçlar verdiği hakkında kesin bir fikir edinmişlerdir.

a) **Erizipel.** — Adı geçen bu müelliflerin neşrettiği 56 vak'ada 2 ölü (bunlar çok yaşlı hastalar olup bir taraflı felç yahut kalb zafiyile ölmüşlerdir), 4 tane (ikinci bir SD tedavisi ile tekrar iyi olan) rechute ve 50 şifa vardır. Ateş düşmesi 24-48 saatte görülmüş-ür; ortalama toplu doz 25 gram SD dir.

b) **Anjin, farenjit, amigdalit.** — Şifa ağır veyahut boyun apsesi ile ihtilâtlı vak'alarda bile çabuktur (Finland ve arkadaşları, Tre-  
vet ve arkadaşları).

c) **Orta kulak iltihabı, sinüzit ve ilh...** — Sonuçlar hep iyidir. Trevet ve arkadaşları yukarıda bahsi geçen bütün durumlarda, orta vahimlikteki kızıl-da olduğu gibi, kanda 100 cc. de 7-10 miligramlık bir kesafet idame etmek gerektiğine kani olmuşlardır. Kemikle ilgili olan (mastoidit, osteomyelit) streptokoksik hastalıklarda nükse mâni olmak için SD ye, şifadan sonra 10 gün müddetle kanda 5 miligramlık bir seviyeyi tutabilecek şekilde, devam edilmelidir.

d) **Streptokoklu pnömoni.** — Finland ve arkadaşları şifa bulmuş 10 vak'a, Trevet ve arkadaşları da 3 vak'a bildiriyorlar. Bu sonuçlar enteressandır, çünkü bunlar 2 tanesi bakteriyemili ve 2 si de cerahatli plörezi ile ihtilâtlı ağır vak'alardır.

e) **Menenjit.** — Finland ve arkadaşları, (2 vak'a), Trevet ve arkadaşları (7 vak'a) ve Riley ile Wangh çabuk elde edilmiş şifa vak'aları bildirmişlerdir.

f) Nihayet bunlardan başka vena porta'nın tromboz'u; püerperal enfeksiyondan ileri gelen yayılcı sellülit (Finland) yahut septisemili peritonit vak'alarında da şifa sonuçları neşredilmiştir.

g) Evvelce tanınmış sülfamidli cisimlerde olduğu gibi subakut endocarditis lenta'da SD de başarısız kalmaktadır. Böylece Finland ve arkadaşları 12 vak'ada; Trevet ve arkadaşları da 5 vak'ada büt-  
bütün menfi sonuçlar kaydetmişlerdir. Yalnız şunu söyleyelim ki, bu iki müellif grupundan her biri SD'nin, menfi emokültür veren birer şifa görünüşü meydana getirdiğini gördüklerini bildiriyorlar.

**7. Stafilokoksik hastalıklar.** — Aşağıdaki hastalıklarda enteres-  
san sonuçlar alınmıştır:

a) **İmpetigoda** ağız yolu ile (Schlesinger ve Martin).

b) Büyüklerin (Finland ve arkadaşları) yahut küçüklerin (Schmidt; Winters ve Janney) osteomiyelit'leri. Son iki müellifin yazıları, müsbet emokültür'lü ve sarı stafilokoklu olup cerrahî müdahalesiz SD ile şifa elde edilen 7 vak'a gösteriyor. Kronik Osteomiyelitlerde Trevet ve arkadaşları sekestrotomi ile birlikte tatbik edilen uzun (5 aylık) SD tedavisinden iyi netice almışlardır.

c) **Cerahat toplantıları; apse, enfekte idrozel, ilh..**

d) **Stafilokoklu hâd polinevrit** (Finland ve arkadaşları).

e) **Stafilokoklu pnömoni ve plöreziler:** balgam florunda stafilokokların hemen yalnız olarak bulunduğu 21 ağır pnömoni vak'asında Finland ve arkadaşları 7 şifa elde etmişlerdir; bunlardan 3 ünde emokültür müsbetti. Aynı gruptaki 4 plöroziden ikisi cerrahî müdahalesiz iyi olmuştur.

f) **Septisemi:** N. Norman bir şifa bildirmiştir.

Hulâsa, SD sarı stafilokoka karşı yüksek bir tesir göstermiş olmakla beraber, ST nin yerini tutacağını kesin olarak söylemek için vakit henüz erkendir.

8. **Friedländer basilinden ileri gelen hastalıklar.** — SD nin bu jerme karşı müessirliği klinikte, Friedländer basilli iki pnömori vak'asında şifa sağlamak suretiyle, Finland ve arkadaşları tarafından ispat edilmiştir; bu iki vak'ada da emokültür müsbet bulunuyordu. Buna karşılık bu iki zat karaciğerde mültipl apse ihtilâtı yapan başka bir vak'ada başarı elde edememişlerdir.

9. **Pfeiffer basilinden (Haemophilus influenza) ileri gelen hastalıklar.** — Bu jermenden ileri gelen birkaç menenjit vak'ası SD ile tedavi edilmiştir. Sako, Steward ve Fleet, hastalığın mütad vahametine rağmen, enteressan sonuçlar bildiriyorlar; bunlar 9 vak'ada yalnız SD ile 5, hem SD hem de Pfeiffer serumu ile de 2 şifa elde etmişlerdir; ölüm yalnız 2 tanedir. Winter ve Janney de serum tedavisiyle birlikte kullanarak SD ile iki başarı kaydetmişlerdir.

10. **Kolibasilden ileri gelen hastalıklar.** — Finland ve arkadaşları SD nin hâd vak'alardaki müessirliği ile (39 had piyelonefrit de 1 ölüm, 33 çabuk şifa ve 6 orta sonuç) kronik vak'alardaki nisbî te-sirsizliği arasında (idrâr yollarının 21 kronik enfeksiyonunda 4 ölüm, 3 mühim salâh, 15 orta derecede sonuç ve 3 tam başarısızlık) göze çarpacak derecede ayrılık bulunduğuna işaret ediyorlar. Tedaviye karşı gelme keyfiyeti, anormal anatomik şartların bulunuşu

ile izah edilebilir, nitekim SD yerine konduğu zaman ST de bu gibi vak'alarda aynı tesirsizliği göstermektedir.

Bu müellifler koli basilden ileri gelme bir menenjit vak'asını SD ile iyi edebilmişlerdir.

11. **Dizanteriler.** — Barsakların sülfamidle tedavisi bahsine bakılacak.

12. **Gonokoksik hastalıklar.** — a) Basit üretrit'de SD çabuk şifa sağlıyor; verilecek dozun topluca yekûnu ve tedavi müddeti tıpkı ST ve SP de olduğu gibidir; M. R. C. nin muhtırası SD yi ST ile aynı plâna koymakta olup bu iki maddenin, yine bu muhtıraya göre, SP ye tercih edilmesi gerekiyor. Douglas ve arkadaşları had kadın gonokoksilerinde SD ile ST den biraz daha iyi neticeler almışlardır.

b) Artritlerde SD had şekillerde çabuk tesir gösteriyor, 5 günden az bir zamanda ateş düşüyor ve lokal êraz kayboluyor; fakat kronik vak'alarda sonuç daha az parlak oluyor.

13. **Yumuşak şankr.** — Bu hususta neşriyat yoktur; ST seçme sülfamid olarak kalmaktadır.

14. **Enginal lenfoganülo-matoz.** — M. R. C. nin muhtırası SD yi başta olarak tavsiye ediyor ve ST ile SP ye tercih ediyor. Grace tavuk ambriyon'u kültürü ile elde edilen inaktive edilmiş lenfoganülo-matoz Virüsünün damar içi zerkleriyle nöbetleşe kullanılmak üzere 5 günlük SD tedavisi tavsiye ediyor (2 hafta günde 3 defa, 1,5 gram ve sonra 3 hafta müddetle günde üçer defa 1 gram).

15. **Filtran virüslü hastalıklar.** — Lenfoganülo-matozdaki mües-sirlikten başka SD nin öteki filtran virüsü hastalıklarındaki tesiri hakkında pek çok şey bilinmiyor.

Yalnız bu maddenin yukarı nefes yollarının mevsim hastalıklarında günde 3 gram olmak üzere 4 gün kullanılması pharynx'in patojen jermelerinin üremesini, geçici olarak, önlemekte fakat hastalığın gelişmesini değiştirememektedir (Cecil, Plummer ve Smilie).

Bununla beraber, SD patojen coccilerden ileri gelen ihtilâtların meydana çıkmasını önlemek bakımından faydalı olabilir.

16. **Otit, sinüzit, mastoidit.** — Bu intanî ihtilâtların etiyolojisi çok defa polimorf olduğu için SD ve ST, SP ve SA ya tercih olunur.

Tucker ve Flake, mastoidektomi'den sonra lokal olarak kullanılmak üzere SD yi en güzel sülfamid olarak tavsiye ediyor.

17. **Lokal sülfadiyazın tatbıkları.** — a) yaralarda: suda pek az eridiği için SD tavsiye edilmez. Kolay eriyen SA en seçkin sülfamid olarak kalmaktadır, bu cisim bu erime kolaylığı dolayısıyla tromatize olan dokularda yüksek bir kesafete ulaşabiliyor ve böyle tahriş edici bir yabancı cisim olmaktan kurtuluyor (Long, M. R. C. mühtırası).

b) **Piyodermit.** — Umumî olarak, ST üstünlüğü tutmaktadır. Bununla beraber Pijoan ve arkadaşları empetigoda metilsellüloz'la karışık bir SD müstahzarından iyi sonuçlar almışlardır, bunlar bu müstahzarı enfekte kısımlar üzerine, önceden kabukları kaldırarak, tatbik ediyorlar, böylece âfet üzerinde uzunca zaman bakteriyostatik tesir gösteren bir tabaka temin ediyorlar.

c) **Yanıklar.** — Buna benzer bir prensipe dayanarak Pickrell, yanıkları hem antikoagülan hem antibakteriyen birer maddeyi ihtiva eden bir mahlûl ile tedavi etmeyi tavsiye ediyor. Bu mahlûl, içinde %3 SD ve %8 nisbetinde trietanolâmin bulunan, sulu bir solüsyondur. Yanık sahası su ve sabunla iyice temizlendikten sonra üzerine bu mahlûlden püskürülür. İlk gün bu iş asepsiye iyice dikkat edilmek şartıyla her saatte bir ve sonraki 3-4 gün de daha seyrek olarak yapılır; böylece yanık üzerinde dayanıklı fakat inçe, şeffaf ve yumuşak bir kabuk teşekkül eder. Bu usul yüzdeki yanıklarda da tatbik edilebilir. Colloviras ve arkadaşlarıyla Rothman ve arkadaşları bu metodla elde edilmiş güzel sonuçlar bildirmişlerdir.

17. **Sülfadiyazın'ın koruyucu olarak kullanılışı.** — a) Şirürjide yanık ve yaraların enfeksiyonunu önlemek için ağız yolu ile kullanılan SD, ST ve SA'nın yanında iyi bir yer tutmaktadır. Clostridia'lar üzerine olan eksperimental tesiri bakımından, gazlı gangren tehlikesi görülen her vak'ada SD'nin tercih edilmesi uygun gibi görünmektedir.

b) Tababette SD bazı intanî epidemik ve veneriyen hastalıkların önlenmesinde başarı ile kullanılmıştır (daha fazla bilgi için, koruyucu sülfamid ve terapi bahsine bakılacak).

### G. — UMUMİ SONUÇLAMA

Sülfamidoterapi bir çok enfeksiyon hastalıklarının pronostığını esaslı bir şekilde değiştirmiştir. Parlak pnömöni ve serebrospinal örnekleri meydana gelir.

Sülfamid devrinden önce pnömonide ölüm nisbeti şöyle böyle %30'du, Birleşik Amerika'da bu hastalıktan her yıl 100.000 kişi ölüyordu (Stahle). Sülfamidlerle tedavi bu nisbeti %10 dan aşağı yani eskisinden 3 defa daha aşağı düşürdü; böylece Amerika'da her yıl 65.000 kişi ölmekten kurtarıldı.

Serebrospinal menenjit'de neticeler daha da parlaktır. Amerika'da bu hastalığın ölüm nisbeti 1929 da %50 idi; 1943 de ise sistematik sülfamid tedavisi sayesinde yalnız %16 dır (Sağlık Bakanlığı, Vaşington). Thomas'ınki gibi istatistikler gösteriyor ki, iyi tatbik edilen sülfamidoterapi bu hastalıkta mortalite'yi %3,5 e — yani 1929 yılındakinden 12 defa daha aşağı — düşürebilir.

Öteki sülfamidlerle birlikte sülfadiyazın de bu parlak sonuçlardan payını almaktadır.

Bu bahsi sonuçlamak için (F. C. Smith'in bahsettiği), Birleşik Amerika'da E. Lilli and co'nun bülteninden aldığımız ve intan hastalığının etiolojisine göre sülfamidlerin tercih sırasını gösteren bir cetveli buraya koyuyoruz:

Stafilokok	Emolitik Streptokok	Pnömonokok
1. Sülfatiazol 2. Sülfadiyazın 3. Sülfapiridin 4. Sülfanilamid	1. Sülfadiyazın 2. Sülfanilamid 3. Sülfatiazol 4. Sülfapiridin	1. Sülfadiyazın 1. Sülfatiazol 3. Sülfapiridin 4: Sülfanilamid
Menengokok	Gonokok	
1. Sülfadiyazın 2. Sülfanilamid 3. Sodyum Sülfapiridin 4. Sodyum Sülfatiazol	1. Sülfatiazol 2. Sülfadiyazın 3. Sülfapiridin 4: Sülfanilamid	

#### Sülfadiyazının:

- Friedländer basilli ve dizanterik basilli intanlarda;
- Epidemik ve zührevî hastalıklarda sülfamidle korunmada;
- Harp yaralarının koruyucu tedavisinde;

gösterdiği faydaları da belirtmek ve, pek az farklarla, sülfadiyazının de öteki sülfamidler gibi toksik arızalara yol açabileceğini, bilgi ile öteki sülfamidler gibi toksik arızalara yol açabileceğini, bilgi ile ve aynı zamanda hastayı yakından takip ederek kullanılması gerektiğini hatırlatmak isteriz.

Sıtma. — 1938 denberi sülfamidlerin sıtma parazitleri üzerindeki

muhtemel tesirlerini incelemek için birçok araştırma yapıldı. Bunların sonuçlarını Temkin ve E. Ramesey'in monografisinde bulmak kabildir. Bunların hulâsası şudur: Sülfamidler ve bilhassa ST ve SD nin az çok bir şizonticid tesiri vardır, fakat bunlar gametosit'le- re tesir etmiyorlar ve bu bakımdan da kinin ve atebriine karşı ks- sin bir üstünlükleri yoktur.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. ADAMS F. (1943), Journ. Am. Med. Ass., 122, 419.
2. Annotation (1942), Brit. Med. J., 1, 76.
3. APPELBAUM, E. et NELSON, J. (1944), Amer. Journ. Med. Sci 207, 492.
4. BILLINGS, F. T. Jr. et WOOD, W. B. Jr. (1941), Bull. Johns Hop- kins Hosp., 69, 314.
5. BLUMBERG, B., HEINE, W. I. et KIPSHUTZ, J. (1942) Jour. Am. Med. Ass., 120, 607.
6. BRADFORD, H. A. et SHAFFER, J. M. (1942), Jour. Am. Med. Ass., 119, 316.
7. BROWNE, S. M., MARVIN, M. P. et SMITH, E. R. (1943), Dise- ases of Chest, Chic., 9, 296.
8. CECIL, R. L., PLUMMER, N., et SMILLIE, W. S., (1944), Jour. Am. Med. Ass., 124, 8.
9. CIRCULAR LETTER No 17, office of the surgeon General (1942), War Med., 2, 466.
10. COLOVIRAS. G. J. Jr., West, W. T. et ARMOUR, J. C. (1942), Canad. Med. Ass. J., 47, 505.
11. CORY, C. W., ABBOTT, C. E. Jr. et TRUSZOWSKI, E. G. (1944), J. Pediatr., 25, 35.
12. COUNCIL ON PHARMACY AND CHEMISTRY (1942), Jour. Am. Med. Ass., 118, 730.
13. CURRY, J. J. (1942), Jour Am. Med. Ass., 119, 1502.
14. DANIELS, W. B. SOLOMON, S. et JAQUETTE, W. A., Jr. (1943). Jour. Am. Med. Ass., 123, 1.
15. DINGLE, J. H., THOMAS, L. et MORTON, A. R. (1941), Jour Am. Med. Ass., 116, 2666.
16. DINGLE, J. H. & FINLAND, M (1942), War Med., 2, 1.
17. DOUGLAS, R. G., DAVIS, G. et SHANDORF, J. F. (1942), Amer. J. Obstetr. Gynec., 44, 1026.
18. DOWLING, H. F., HARTMAN, C. R., SUGAR, S. J. and FEL- MAN, H. A. (1941), Jour. Am. Med. Ass., 117, 824.

19. DOWLING, H. F. et LEPPER, M. H. (1943), *Journ. Amer. Med. Ass.*, 121, 1190.
19. Bis. DOWRIE, J. O. et ABRAMSON, M. H. (1944), *J. Pediatr.*, 24, 176.
20. ENSWORTH, H. K., KELKSTEIN, M., BAREFOOT, S. W., LIEB-MANN, J. et PLUMMER, N. (1942), *Amer. J. Med. Sci.*, 204, 179.
21. FAUST, F. B. et SIMMONS, J. M. (1944), *Jour. Am. Med. Ass.* 125, 552.
22. FEINSTONE, W. H., WILLIAMS, R. D., WOLFF, R. T., HUNTINGTON, E. et GROSSLEY, M. L. (1940), *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 67, 427.
23. FETTER, F. (1943), *U. S. Nav. Med. Bull.*, 41, 653.
24. FINK, H. W. et WILSON, J. L. (1943), *J. Pediatr.*, 22, 513.
25. FINLAND, M., STRAUSS, E. et PETERSON, O. L. (1941) *Jour. Am. Med. Ass.*, 116, 1641.
26. FINLAND, M., PETERSON, O. L. et STRAUSS, E. (1941), *New. Engl. J. Med.*, 225, 601.
27. FINLAND, M., PETERSON, O. L. et GOODWIN, R. A. Jr. (1942, *Ann. intern. Med.* 17, 920.
- 27a. FLIPPIN, H. F., ROSE, S. B., SCHWARTZ, L. et DOMM, A. H. (1941), *Am. J. Med. Sci.* 201, 585.
28. FLIPPIN, H. F., SCHWARTZ, L. et DOMM, A. H. (1943), *Jour. Am. Med. Ass.*, 121, 230.
29. GILLIGAN, D. R., GARB, S., WHEELER, H. et PLUMMER, N. (1943), *Jour. Am. Med. Ass.*, 122, 1160.
30. GILLIGAN, D. R., GRAB, S. et PLUMMER, N. (1943), *Proc. Soc. Exper. Biol.*, N. Y., 52, 248.
31. GRACE, A. W. (1943), *Jour. Am. Med. Ass.*, 122, 75.
- 31 a. GREENBERG, S. I. et MESSER, A. L., (1943), *Jour. Am. Med. Ass.*, 122, 944.
32. HELIWIG, G. A., et REED, L. (1942) *Journ. Am. Med. Ass.*, 119, 561.
33. JECK, H. S. et ORKIN, L. (1943), *J. UROL.*, 49, 290.
34. JOHNSON, R. D. (1944), *Journ. Am. Med. Ass.*, 124, 979.
35. KEITZER, W. A. et CAMPBELL, J. A. (1942), *Journ. Am. Med. Ass.*, 119, 701.
36. KLINEFELTER, H. F. (1941), *Proc. Soc. Exper. Biol. N. Y.*, 56, 591.
37. LEPPER, M. H., SWEET, L. K. et DOWLING, H. F. (1943), *Jour. Am. Med. Ass.*, 123, 134.

38. LONG P. H. (1941), *Jour. Am. Med. Ass.*, 116, 2399 et (1941), *Lancet*, 1, 259.
39. LONG, P. H. (1941), *North-W. Med.*, seattle, 40, 311.
40. LONG, P. H. (1943), *Jour. Am. Med. Ass.* 121, 303.
41. LONG, P. H., BLISS, E. A. et OTT, E. (1941), *Bull., Johns Hopkins Hosp.*, 69, 297.
42. LOURIA, A. L. et SOLOMON, C. (1942), *Jour. Am. Med. Ass.*, 120, 1354.
43. MARANGONI, B. A. et d'AGATI, V. C. (1944), *Amer. J. Med. Sci.*, 207, 67.
44. MATHE, C. P. (1943), *Urol, and Cutan. Rev.*, 47, 168.
45. MEDICAL RESEARCH COUNCIL WAR MEMO. No. 10, «The Medical use of sulphonamides», 1943, H. M. Stationery Office, London.
- 45 a. MENINGOCOCCUS MENINGITIS in the U. S. DURING 1943 (1944), *Pub. Health Rep. Wash.*, 59, 469.
46. NORMAN, H. B. (1944), *Brit. Med. J.*, 1, 183.
47. NORRIS, C. M. (1943), *Jour. Amer. Med. Ass.*, 123, 667.
48. PETERSON, O. L., STRAUSS, E., TAYLOR, F. A. L. and FINLAND M. (1941), *Amer. J. Med. Sci.*, 201, 457.
49. PICKRELL, K. L. (1941), *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 69, 217.
50. PIJOAN, M, WORMAN, F. et PIJOAN, J. (1943), *South. Western Med.* 27, 118.
51. PLUMMER, N. et WHEELER, C. (1944), *Amer. J. Med. Sci.*, 207, 175.
- 51 a. PLUMMER, N. and ENSWORTH, H. K. (1940), *Proc. Soc. Exper. Biol. N. Y.*, 45, 734.
52. PRICE, F. L., et MAYER, R. A. (1944), *Mil. Surgeon*, 95, 11.
- 52 a. RAFFETTO, J. F. and NICHOLS, E. (1942), *J. Pediatr.*, 20, 753.
53. RAINES, S. L. (1942), *Jour. Am. Med. Ass.* 119, 496.
54. REINHOLD, J. A, FLIPPIN, H. F. SCHWARTZ, L. et DOMM, A. H. (1941), *Amer. J. Med. Sci.*, 201, 106.
55. RILEY, J. G. et WAUGH, R. L. (1943), *Jour Am. Med. Ass.* 121, 338.
56. ROBLIN, R. O. Jr., WILLIAMS, J. H., WINNEK, P. S. et ENGLISH, J. P. (1940), *J. Amer. Shem. Soc.*, 62, 2002.
57. ROTHMAN, K., TAMERIN, J. et BULLOWA, J. G. M. (1942), *Juor, Am, Med. Ass.*, 120, 803.
58. SAKO, STEWARD et FLEET (1942), *Jour. Amer. Med. Ass.*, 119, 327.

59. SCHLESINGEN et MARTIN (1942), *Lancet*, 1, 527.
60. SCHMIDT, A. C. (1943), *Wisconsin M. J.*, 42, 785.
61. CSHMIDT, L. H. et SESLER, C. L. (1943), *J. Pharmacol. and Exper. Therap.*, 77, 277.
62. SCHULTE, J. W., SHIDLER, F. P. et NIEBAUER, J. J. (1942), *Jour. Am. Med. Ass.*, 119, 411.
63. SESLER, C. L. et SCHMIDT, L. H. (1943), *J. Pharmacol. et Exper. Therap.*, 79, 117.
- ARAZA. - Acquisitions médicales.
64. SHACKMAN, N. H. et BULLOWA, J. G. M. (1943), *Arch. of intern. Med.*, Chicago, 72, 329.
65. SMITH, F. C., «sulfonamide therapy in Medical practice» (1944), F. A. Davis Co. Publ. Baltimore.
66. STAHL, D. C. (1942), *Juor. Am. Med. Ass.*, 118, 440.
- 66 a. STRAUSS, E., LOWELL, F. C., TAYLOR, F. H. L. and FINLAND, M. (1941), *Ann. Int. Med.* 14, 1360.
67. SUTLIF, N. D., HELPERN, M., GRIFFIN, G., et BROWN, H. (1943), *Jour. Am. Med. Ass.*, 121, 307.
68. THOMAS, H. M. (1943), *Jour. Am. Med. Ass.*, 123, 264.
69. THOMPSON, G. J., HERRELL, W. E. et BROWN, A. E. (1941), *Proc. Mayo Clin.*, 16, 609.
70. TREVETT, G. I., NELSON et LONG, P. H. (1941), *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 69, 303.
71. TUCKER, F. A. et FLAKE, C. A. (1942), *New Engl. J. Med.* 1021
72. VOLINI, I. F. ENGBRING, C., PEFFER, J. R. et SCHORSCH (1944), *M. Clin. North Amer. Janv.*, 28, 267.
73. VOLLMER, H. ABLER, C. et ROSENBERG, D. A. (1944), *J. Pediatr.*, 24, 553.
74. WAYSON, N. E. et Mc MAHON, M. C. (1944), *Pub. Health Rep. Wash*, 59, 385.
75. WEBB-HILL, L. et SMITH-LEVER, H. (1943), *Jour. Am. Med. Ass.*, 123, 9.
76. WECHSLER, H. F. et ROSENBLUM, A. H. (1944), *Mil. surgeon*, 95, 132.
77. WHITE, H. J., LITCHFIELD, J. T. et MARSHALL, E. K. Jr., (1941), *J. Pharmacol. and Exper. Therap.*, 73, 104.
78. WINTERS, K. L. and JANNEY (1943), *Amer. J. Dis. Child.*, 65, 702.
79. WRIGHT, D. O. and KINSEY, R. E. (1942), *Journ. Am. Med. Ass.*, 120, 1351.

## II. — SÜLFAMERAZİN VE SÜLFAMETAZİN

Sülfadiyazın, çok kuvvetli olan antibakteriyen aktivitesi ve nisbeten az olan toksisitesi sayesinde 1941 de sülfatiazol kadar hat-tâ ondan daha geniş tatbik yeri bulmuştur. Böyle olmakla beraber bu iki maddenin kolayca erimemek ve idrarda bazı kere ciddi ihti-lâtlara yol açan teressüpler yapmak gibi bir mühim mahzuru var-dır.

Bu bakımdan araştırmacıların dikkati, aynı kuvvetli antibakteri-yen hassayı daha az toksisite ile kendinde birleştirecek, başka bir sülfamidli cisim bulmağa çevrilmişti.

SD nin iki müştakki klinikte tecrübe edildi. Bunlar SD nin me-tilli iki derivesi aynı pirimidik birer sülfamiddir; (Hatırlatalım ki SD bir 2. sülfanilamidopirimidin) dir. Bunlardan Amerika'da keşfe-dilen birincisi (2. sülfanilamidometil - pirimidin) dir ve sülfame-razin yahut sülfamerizin adını almıştır (SM). İkincisi de önce Bü-yük Britanya'da tatbik edilmiştir, bu da (2. sülfamidometil-piri-midin) dir, buna da sülfametazın yahut sülfamezatin adı verilmiş-tir (SMZ).

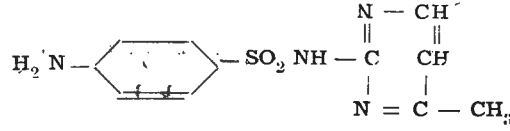
Bu iki sülfamid birbirine çok yakın iki cisimdir; antibakteriyen aktiviteleri SD ninkine benzer, fakat ondan daha çabuk ve daha tam olarak absorbe olabiliyor. Suda erime kabiliyetleri — gerek kendilerinin ve gerek asetilli şekillerinin — SD den fazladır. Böyle-ce toksisiteleri de SD den az gibi görünüyor. Çeşitli intan hasta-lıklarında kullanılmış ve iyi sonuçlar elde edilmiştir, bilhassa pnö-moni ve menenjitlerin tedavisinde daha kıymetli oldukları sanı-lyor.

### SÜLFAMERAZİN

Sülfamerazın (SM) yahut da 2 - sülfamido - 4 - metilpiri-midin 1940 da Robbin, Winnek ve English tarafından bulunmuştur.

## A. — FİZİK VE KLİNİK VASIFLAR

Robbin ve arkadaşları ile Sprague ve arkadaşları tarafından tarif edilmiş olan sulfamerazin şu formüldedir:  $C_{11} H_{12} O_2 N_4 S$  yani:



Aşağıdaki tablo bu maddenin sulfaguanidin (yani SG) ve SD ile mukayeseli olarak başlıca hassalarını göstermektedir (Robbin ve arkadaşlarına göre).

Sülfamidli cisim	Formül	Analiz % C H N	Erime derecesi santigrad	İnhilâl H <sub>2</sub> O 37° c (mg/100 cc.)
SG . . . .	C <sub>7</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub> N <sub>4</sub> S	39,2 4,6 25,6	189-109°	190
SD . . . .	C <sub>10</sub> H <sub>10</sub> O <sub>2</sub> N <sub>1</sub> S	48,6 4,0 21,7	255-256°	12,3
SM . . . .	C <sub>11</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub> N <sub>4</sub> S	49,6 4,4 21,1	235-236°	31,8

Yine Robbin ve arkadaşlarına göre çeşitli sulfamidlerin asetilli müştaklarının suda ve 37° derecede erime kabiliyetleri şunlardır:

2 — N <sup>4</sup> — asetil — Sülfamidopiridin . . . . .	21,0
2 — N <sup>4</sup> — " — Sülfamidotiyazol . . . . .	7,1
2 — N <sup>4</sup> — " — Sülfamido-piridin . . . . .	15,0
2 — N <sup>4</sup> — " — Sülfamido-metil-pirimidin . . . . .	28,0

Sülfamerazin ve asetilli müştakının, SD ve asetilisine karşılık suda daha çok eridiği görülüyor. Kalevileştirilmiş idrarda SM nin ve asetilli müştakının erime kabiliyeti daha çok artar. (Sülfamerazin Fransa'da Sumedine adlı bir müstahzardır).

## B. — HAYVANDA TECRÜBE

Robbin ve arkadaşlarıyla Welch ve arkadaşlarının çalışmaları bu husustaki bilgilerimizi hulâsa etmektedir.

1. **İn vivo antibakteriyen aktivite.** — Robbin ve arkadaşları sıçanlarda eksperimental pnömokoksik ve sterptokoksik enfeksiyonu

inçelemiş ve SM nin SD ye eşit bir aktivitesi bulunduğunu görmüştür.

2. **İmtisas ve itrah.** — Welch ve arkadaşlarının tecrübelerinden çıkan başlıca nokta şudur: Hayvana ağız yolu ile verilen SM çabukça kana geçer ve aynı dozdaki SD den daha yüksek bir kesafeti bulur. Böylece maymunda ağız yolu ile kilogram başına 8 saatte bir 0,6 gramlık dozlar halinde verilen SM, 100 cc. kanda ortalama 27 miligramlık bir kesafet sağlar. Halbuki bundan üç defa daha az miktardaki SD bundan ancak daha düşük bir kesafete varabilir.

3. **Toksisite.** — SM pek az toksiktir: sıçan, ağızdan bir tek doz olarak verilen — kilo başına 32 gram gibi — yüksek bir miktara hiç bir toksik belirti göstermeden tahammül etmektedir.

Sıçanın yiyeceğine karıştırılmak suretiyle verilen SM sodyum tuzu SD nin mukabil tuzu kadar toksik tesir göstermektedir.

SM nin uzun müddet verilmesi sıçanda iyi bir tahammül ile karşılanmakta ve yiyeceğine %0,5 nisbetinde karıştırılarak verilmekle hayvan kilo almakta devam etmektedir.

Köpek ve maymunda SM nin kronik toksisitesi SD den aşağıdır. İdrar yollarında kristaller toplanabilmekte ise de bu, ancak SD olduğundan daha fazla dozlarla olabilmektedir.

Little sülfanilamid ve sülfatiazol'ün metilli müştaklarının sinir cümlesi üzerinde tercihli bir toksisitesi bulunduğunu göstermişti. Welch ve arkadaşlarının maymun ve piliçler üzerindeki tecrübeleri göstermiştir ki, sülfadiyazinin metilli bir müştakı olan sülfamerazin'de bu mühim kusur yoktur.

Hulâsa olarak denebilir ki, SM, SD den daha kolay eriyen bir sülfamiddir; **antibakteriyen tesiri kuvvetlidir** ve kanda bulabildiği kesafet SD den hem çabuk hem yüksek, hem de devamlıdır; ve nihayet toksisitesi ona nisbetle azdır.

Bu hassalar, SM nin insanda şu hususları sağlavacağı ümidini veriyordu. a) az dozlarla kanda daha yüksek bir kesafet; b) ilaç daha geniş aralıklarla vermekle kesafetin gerekli seviyede tutulabilmesi; c) SD den daha az idrar yolları ihtilâtları görmek.

### C. — İNSANDA FARMAKOLOJİ

SM nin insandaki tecrübe etüdüleri, ana hatlarıyla, hayvanda varılan sonuçları teyit ediyor.

1. **Ağızdan verilışinden sonra imtisas ve itrah.** — SD ile kıyasla-

nacak olursa SM daha çabuk absorbe olmakta ve plazmada daha yüksek keasfetler vermekte ve böbreklerden, daha tam olmakla beraber, daha yavaş olarak atılmaktadır.

a) **Plazmadaki kesafet seviyesi.** — Ağızdan tek doz halinde verilen 5 gram SM ile Goodwin ve arkadaşları 4-9 uncu saatlerden itibaren plazmada her 100 cc. de 20-110 miligramlık bir kesafet elde etmişlerdir; 24 saat sonra bu kesafet 10-14 miligram ve 72 saat sonra da 1-3,5 miligramdır. Aynı dozda SD ile plazmada kesafet 24 saat sonra 100 cc. de 5 miligramdır, 72 saat sonra ise ilâçtan eser bile kalmaz. Bu hale göre SM, SD den hemen iki defa daha fazla kesafet vermektedir.

Flippin, Reinhold ve Geffer ağızdan 4-6 yahut 8 saatte bir 1 gram SM veriyorlar. Birinci tedavi şemasiyle plazmadaki serbest SM, 100 cc. de 15,4 miligram; ikinci şema ile 100 cc. de 12,7 ve üçüncüsü ile 10,9 miligram oluyor. Şu halde 8 saat aralıklı verişlerde kanda devamlı bir kesafet sağlamak mümkün olabiliyor.

Plazmadaki SM serbest şekilde (%70-80) ve conjugué şekilde de (%20-30) nisbetindedir (Goodwin ve arkadaşları).

Gilligan, dialyse tecrübeleriyle SM nin, SD den fazla, plazmanın proteinleri ile birleştiğini gösteriyor. Bu, SM ile daha yüksek ve daha devamlı kesafet sağlanması keyfiyetini izah eder. Böyle olmakla beraber, plazmanın proteinleriyle kombine hale gelen sülfamid parçalarının mikropalara karşı savaşta rol oynayıp oynamadığı düşünülebilir; ve eğer bunun tesirsizliği ispat edilebilirse bu, SD ye karşı bir koz olabilir.

Nihayet, SD de olduğunun tersine, fakat ST deki uygun olarak, SM kanda hematie'lerden çok plazmaya dağılmaktadır; bu sebeple SM nin plazmadaki dozajı bütün kandaki dozajdan daha faydalıdır. (Flippin ve arkadaşları).

b) **İdrarla atılış.** — SM nin atılışı SD den daha yavaştır (Hageman ve arkadaşları).

Earle'ye göre bu yavaş ıtrah şöyle izah ediliyor: a) plazma proteinleriyle birleşme oluyor; b) çünkü ıtrah edilmiş olan SM nin bir kısmı böbrek tüpleri tarafından tekrar absorbe oluyor.

Atılış, bir taraftan da, daha tamdır. Welch ve arkadaşları 14 normal şahsa tek doz halinde kilo başına 0,05 gram SD ve SM verdikten sonra ilk 96 saatte verilen dozdan, SM de %78 ini, SD de ise yalnız %66 idrarla geri almışlardır.

Öteki sülfamidlerde olduğu gibi SM de, hem serbest halde hem

de asetile şekilde atılmaktadır. Fakat asetile kısmın serbest kısma olan nisbeti SM de, SD dekinden daha yüksektir. Goodwin ve arkadaşları 5 gramlık tek doz verdikten sonra şu rakamları elde ediyorlar: SM de, ilk 24 saat içinde idrarda %51-51 asetile şekil, SD de ise %26.

Hulâsa, SM idrarla pek yavaş atılmakta ve hiç bir zaman kesif haldé birikmemekte ve bu vasata kısmen eriyebilir bir asetil şeklinde geçmektedir; synergique olarak işleyen bu iki vasıf, SM nin idrar yollarında ihtilâtlar yapmak hususundaki zayıf istidadını izah eder.

c) **Başka humorlarda yayılış.** — SM nin raşidiyen mayideki kesafeti plazmada bulunanın hemen yarısıdır (Hageman ve arkadaşları); fakat bu durum menenjitlerde mühim surette değişebilir, çünkü bu mayie geçen SM nin plazma proteinleriyle kombine olmıyan ve bu sebeple dialysable durumda olan ilâç kısımlarından ibaret olduğu sanılıyor.

Bunun tersine olarak, plevra yahut ascite mayiinde bulunan SM miktarları kanda bulunabilen kadardır (Hageman ve arkadaşları).

Anlaşıyor ki SM ağız yolu ile verilmekle humorlara yayılabilmektedir.

d) **Minimum bakteriyostatik seviye.** — Plazmaya geçip de burada hâlâ bakteriyostatik tesirine devam eden asgarî SM seviyesi henüz bilinmiyor. Goodwin ve arkadaşları içinde 100 cc. de 1,7-5,5 miligram SM bulunan 0,5 cc. kanla in vitro olarak 100-100.000 pnömokok inhibition'unu elde edebilmişlerdir. Demek oluyor ki SM kanda az bir kesafetle antibakteriyen tesir yapabiliyor.

2. **Başka veriş yolları.** — Murphy, Clark ve Flippin damar yahut deri altı yolu ile verdikleri SM cyclus'unu ağızdan verilenle karşılaştırıyorlar ve şu sonuca varıyorlar: damara zerkedilen SM plazmada süratle yüksek seviyelere vardığı halde deri altından verilen, ağızdan verilene yakın bir imtisas çizgisi (münhanisi) veriyor. Şu halde, humorlarda çabuk olarak yeter bir kesafet elde edebilmek istendiği zaman, SM Vena yolu ile verilmelidir.

#### D. — TEDAVİ DOZLARI

SM şu şekillerde bulunur: a) 0,50 gramlık komprimeler; b) zerke mahsus %5 lik sodium tuzu mahlûlleri.

SM nin dozajı henüz standardize edilmemiştir. Çeşitli müelliflerin kullandıkları başlıca dozlar şunlardır:

Başlangıç doz, hemen her vakit ağızdan verilir; ve 2 gram ya-

her 3 gram, hattâ Hageman'a göre 4 ve ağır vak'alarda 8 gramdır. Bazıları ağır hastalıklarda ve hele menenjitte bu ilk dozu damar yolu ile vermeyi tercih ediyorlar (Anderson, ve Flippin'le arkadaşları). Devam dozu umumiyetle her 8 saatte bir gramdır. Ağır vak'alarda bu birer gramlık dozlar her 6 saatte hattâ 4 saatte bir de verilebilir.

Çocuklarda dozlar daha azdır ve 24 saatte her 9 kilo vücut ağırlığı için 1 gramdır (Anderson ve arkadaşları).

Tedaviye, ateşin normale düşüşünden 48 saat sonraya kadar devam edilir, öteki sülfamid tedavilerinde olduğu gibi burada da hastaya 24 saatte 1.500-2.000 cc. idrar çıkarmasını sağlamağa yetecek miktarda likit verilmelidir. Hall ve Spink de idrarın PH'nı 7,5 üzerinde tutabilmek için 24 saatte 10-20 gr. bikarbonat verilmesini tavsiye ederler.

### E. — TOKSİK ÂRIZALAR

SM ile tedavide rastlanan toksik ârizaların çokluğu ve vahimlik derecesi ve tahammülsüzlükler hakkında, üç istatistik iyi bir fikir verebilecek durumdadır. Bunlar: Anderson ve arkadaşlarının 278 vak'aya, Flippin ve arkadaşlarının 400, Hageman ve arkadaşlarının da 103 vak'aya ait etüdleridir.

Toplu bir bakışla bu ârizaların yüzdesi SM dekinden daha az değildir, fakat bildirilen ârizalar, vahimlik bakımından, daha hafiftir, SM den ileri gelmiş olarak bilinen hiç bir ölüm vak'ası yoktur.

1. **Ârıza ve hâdiselerin yüzde nisbeti.** — Anderson %25, Filippin %9,5 ve Hageman %24 hâdisi bildiriyorlar.

2. **Hâdisi ve ârizaların tahlili.** — a) Bulantı ve kusma: Anderson (%10,5), Filippin (%1,3), Hageman (%0). Bütün bu hâdiseler sönük olup tedavinin devamına engel olamamıştır:

b) Baş ağrısı: Anderson (%1,1) ve az şiddette.

c) Ateş: Anderson (%5,0), Flippin (%2,0), Hageman (%5,8). Bu ateş yükselmeleri tedavinin 5-14 üncü günlerinde görülmüştür.

d) Deri erüpsiyonları: Anderson (%5,0), Flippin (%3,0). Hageman (%1,9). Bunlar daha çok makulopapüler yahut morbiliform ve daha az skarlatiniform'dur, ve en çok 7 nci günden sonra görülür.

e) Psikoz: Anderson 5 vak'ada (%1,8), Flippin 4 vak'ada (%1) nisbetinde geçici mantal konfüzyon bildiriyorlar. Bu sonuçlardan 2 tanesi tedavinin devamına rağmen kendiliğinden düzelmiştir.

f) Kan ârizaları: Anemi nadirdir: Anderson'a göre %1, Filippin Hageman'a göre %0.

— Anderson'un vak'alarının %2,9 unda, Filippin'in vak'alarının da %2,3 ünde 4.000 beyaz yuvarlacıktan aşağı lökopeni vardır.

— Granülositopeni (%50 polinük'ten aşağı): Anderson %3,2 vak'ada görülmüş ve bunlarda da hiç bir vahimlik kaydetmemiştir. Bununla beraber Favorite ve arkadaşları 42 gram SM den sonra agranülositoz vak'ası bildirmişlerdir ki, bu da iyi olmuştur.

g) Reno - Üriner ârızalar:

— Vahim olarak hiç bir vak'a (anüri, azotemi) bildirilmemiştir. Küçük hâdiseler arasında mikroskopik kristallüri ve ematüri kaydedilmiştir.

— Mikroskopik kristallüri. Yüksek nisbetlere ulaşmaktadır. Anderson %21,5; Flippin %15 ve Hageman %6,8. Bu kristallüri vak'alarının hiç birisi başka bir fonksiyonel belirti ile birlikte görülmemiştir ve bu üç müellif bu kristal işeme hâdisesine hiç bir ehemmiyet vermemek hususunda birliktirler. Bu hâdiseye rağmen tedaviye devam edilmekte ve hiç bir aksiliğe rastlanmamaktadır.

— Ematüri çok defa mikroskopiktir. Nadiren de gözle görülebi-lecek şekilde olur. Anderson ilâci kesmekle kaybolan 20 mikrosko-pik ve 2 tane de makroskopik kan işeme bildirmiştir. Filippin 5 makroskopik ematüri kaydetmiş olup bunlardan 4 ü böbrek kulun-cu ile birlikte görülmüştür: Bunların hepsi iyi olmuştur. Hageman 6 sı mikroskopik, 3 ü makroskopik olmak üzere 9 vak'a bildirmiştir, bunların hepsi menenjitin seyri sırasında görülmüş ve 4 tane-sinde deriye ait emorrajik belirtiler de olmuştur. Belki de bu kan işemelerden sorumlu olan tek başına SM değildir.

Hageman kandaki ilâç kesafetiyle kristal işeme ve kan işeme hâdiseleri arasında hiç bir müansebet bulmuyorlar.

Netice olarak: SM tedavisinde görülen ârızalar öteki sülfamid-lerden az değildir. Fakat bunlar çokluk olarak zararsız durumdadır. Böyle olmakla beraber bulunuşları SM alan her hastada klinik ve lâboratuvar nezaretini lüzumlu kılmaktadır.

#### F. — TEDAVİ SONUÇLARI

Anderson ve arkadaşları (A), Flippin ve arkadaşları (E), Hage-man ve arkadaşları (H) nin verdikleri üç istatistik ve bunlara ek-leyeceğimiz Lepper, Sweet ve Dowling'in raporu, — ki yalnız menenjitlerden bahseder — 1943 den beriye doğru sülfamerazin ile te-davi gören, 803 hastada elde edilen klinik sonuçları incelemeyi mümkün kılmaktadır.

Başlıca sonuçları toplu olarak bir tabloda göstereceğiz, sonra da, bilhassa SM ile alınan neticelerle SD ninkileri karşılaştırmağa çalışarak, bazı ek izahlar yapacağız.

Tabloda ( ) içinde görülen rakamlar müsbet emokültür'lü vak'aları göstermektedir.

İntan jermi	Hastalık	Hasta sayısı	Ölüm sayısı	Ölüm nisbeti %	Müşahede	
Pnömonok	Pnömonie	F 44 (12)	4 (4)	9,0 (33,0)	Bakteriyemili vakaların pronostik'i 4 kere daha ağırdır. Pnömonoklu menenjitlerde pronostik ağır.	
		F 199 (34)	13 (10)	6,5 (29,4)		
		H 16 (2)	0 (0)	0,0 (0,0)		
		231 (48)	17 (14)	7,4 (29,2)		
	Menenjit	A 1	1	100,0		
		F 12 (7)	10 (5)	83,3 (71,4)		
		H 1 (1)	1 (1)	100,0 (100,0)		
		14 (8)	12 (6)	85,9 (75,0)		
	Menen-gokok	Peritonit	F 2	0		0
		Menenjit	A 50	0		0
		F 99 (13)	5 (1)	5,1 (7,6)		
		H 37 (13)	5 (1)	13,5 (7,6)		
		L 22	2	9,1		
	208 (26)	12 (2)	5,3 (7,6)			
Emolitik strepto.	Menengo-koksi	A (1)	0	(0,0)	Bakteriyemi pronostik'i ağırlaştır-mıyor	
		F (2)	0	(0,0)		
	Erizipel	A 21	0	0,0		
		F 1	0	0,0		
		H 8	0	0,0		
		30	0	0,0		
	Lerfangit ve sellülit	F 4	0	0,0		
		Farenjit	A 4	0		0,0
		ve anjin	H 4	0		0,0
		8	0	0,0		
Otit ve sinüzit	A 40	0	0,0			
	F 2	0	0,0			
	Pnömoni	A 4	1	25,0		
	F 2	0	0,0			
	6	1	16,0			
Menenjit	A 1	0	0,0			
	F 1 (1)	0 0	0,0			
	Had - ando-kardite	F (1)	(1)	(100,0)		
Septisemi	B (1)	(1)	(100,0)			
Strepto. viridans.	Sübakut	A (4)	(4)	(100,0)		
	Andokar.	F (4)	(4)	(100,0)		
	(8)	(8)	(100,0)			
Stafilokok	Had ando.	A (1)	(1)	(100,0)		
	Füronkl	F 1	0	0,0		
	Piyelit*	A 3	0	0,0		
B. Pfeiffer Gonokok	Menenjit	F 5	2	40,0		
	Üretrit	A 1	0	0,0		
Kolibasıl	Piyelit	A 1	0	0,0		
		F 11	0	0,0		
		H 4	1	25,0		
					Diyabet: ölümden önce emoküler steril.	
					SD ye dayanan vak'a. Prostat kansinom'u: idrar tekrar steril.	

En ilgi çekici sonuçlar pnömokok ve menengokoklu hastalıklarda elde edilmiştir.

**1. Pnömokok hastalıkları.** — a) Pnömoni. — Neşredilen çalışmalara göre SM ile tedavi edilen pnömoni'de ölüm nisbeti 231 vakada %7,4'dür. Bu neticeler yıllardanberi SD ile alınanlara üstündür. Filippin ve arkadaşları bu sülfamidli cisimle %10 ölüm kaydetmişlerdir.

Bu sonuçlar şu bakımdan da enteressandır ki, üç müellifin serilerinde hayli miktarda yaşlı ve hastalıklı kimseler de vardır.

Toplu olarak SM ile SD, tesirleri, ateşin normale düşüşü ve ihtilâtların yüzdesi bakımından birbirleriyle ölçülebilmektedirler. Anderson hastalarından %50 sinin 48 saat içinde ateşlerinin düştüğünü bildiriyor; Filippin de 1942 de vak'aların %55 inin ateşlerinin aynı müddet içinde normale indiğini kaydetmiştir. Her iki sülfamidle de ihtilâtlar göze çarpacak kadar azdır; Flippin ve arkadaşlarının 199 vak'asında SM ile yalnız 6 ihtilât vardır: 2 cerahatli plörezi (ameliyatla iyi olmuşlardır). 2 andokardit ve 2 menenjit.

Şu nokta mühimdir: Bu sonuçlara varmak için gereken toplu SM dozu SD dekinden azdır. Flippin ve arkadaşlarının vak'alarında yekûn doz 5-6 günde 22,9 gram; Anderson'un serisinde de 20 gramdır. SD nitn toplu dozları ise 42 gram (Finland 1941), 38 gram (Finland 1942), yahüt 27 gram (Filippin 1942) dir.

Kanda pnömokok'un bulunuşu pronostik'i çok ağırlaştırır (ölüm: % 29,2).

b) **Pnömokoklu menenjit** SM ye iyi cevap vermiyor. Bunda ölüm nisbeti, öteki sülfamidlerde olduğu gibi şöyle böyle %80 kaddır.

c) Filippin ve arkadaşları SM ile iyi olan iki pnömokoklu peritonit vak'ası bildiriyorlar.

**2. Menengokok hastalıkları.** — a) Serebrospinal menenjit — neşredilmiş olan 208 vak'a için ölüm nisbeti SM ile tedaviden sonra %5,3'dür (12 vak'a). Bu 208 vak'adan pek azına SM den başka anti menengokok serumu da yapılmıştır (10 tanesine); bütün ötekiler yalnız SM ile tedavi görmüşlerdir.

Ölüm vak'alarının taksim şekli şudur: a) Anderson ve arkadaşlarının serisinde hiç ölüm yoktur; b) Filippin'in bildirdiği 5 vakadan ikisi hastaneye ihtizar halinde getirilmiştir, 1 beyin yumuşaması vardır, iki hastada tedaviye çok geç başlanmıştır; c) Hageman'ın bildirdiği 5 ölüm vak'asında da hastaların bir kısmı yarım

felçli, yüksek tansiyonlu yahut üremilidir; d) Lepper ve arkadaşlarının iki ölüm vak'asından da biri çok yaşlı, biri de diyabetik'tir.

Bu parlak sonuçlar hiç değilse SD ile elde edilenlere eşittir. Adı geçen bu sülfamidlerle tedavi gören S.S. menenjitlerde Filadelfiya'da General Hospital'de görülen ölüm nisbeti %12,5 dir' (Flippin ve arkadaşları).

Bu bahse şu bilgileri de ekleyelim: Büyüklerde yekûn doz 8,5 günde 24,8; küçüklerde 16,6 gram (Oliver ve Anderson), yine 8,5 günde büyüklerde 56,4 gram, küçüklerde 19,3 gram (Geffer, Rose, Domm ve Flippin) verilmiştir. Hastalar 16 günden önce komadan çıkıyorlar ve %70 vak'ada 48 saat içinde iyice akılları başlarına geliyor. Ateş; Lepper ve arkadaşlarının vak'alarında, 30 günde; öteki-lerde 5-6 ncı gün normale düşüyor.

Flippin ve arkadaşlarının serisinde araya katılan ihtilâtlar %15 olup 6 sı artrit, 7 si göz felci, 1 i yüz felci ve sağırliktir. Bunların hepsi düzelmiş ve iz bırakmamıştır. Kanda menengokok bulunuşu pronostik'i ağırlaştırıyor.

b) Yalnız olarak bulunan menengokoksi, SM ye güzel cevap veriyor.

**3. Streptokok hastalıkları.** — SM burada iyi ve öteki sülfamidlerle (SA, SP, ST, SD) ölçülebilecek kıymette bir tesir gösteriyor: Erizipel 48 saatten az bir zamanda, lenfanjit, sellülit, amigdalit ve farenjit de aynı müddet içinde iyi oluyor. Erizipel için 12 gramlık toplu doz yetiştiği halde SD den 27 gram lâzım geliyor. (Anderson ve arkadaşları). Kızıldan sonra görülen had Otit'lerde Anderson 22 vak'a üzerinde %63 süratle müsait sonuç kaydetmiştir.

Buna karşılık emolitik streptokoktan olma had andokarditlerde Strepto. Viridans'dan ileri subakut andokarditler tedaviye karşı geliyor.

**4. Stafilokok hastalıkları.** — Neşriyat az olduğundan bir netice çıkarmak mümkün değildir. Anderson ve arkadaşları 3 piyelit'de iyi sonuç almışlardır.

**5. B. Pfeiffer'den ileri gelen menenjit.** — Flippin ve arkadaşları sülfamerazin'le tedavi edilen 4 vak'ada 3 şifa elde etmişlerdir, fakat bunlardan ikisine aynı zamanda Alexander serumu da tatbik edilmiştir (B. Pfeiffer menenjitine bakılacak).

**6. Koli basil ve gonokok hastalıkları.** — İyi sonuçlar alınmıştır, fakat tedavi edilen hasta sayısı azdır.

7. Bakteriyolojik olarak mikrop hüviyetinin tesbiti mümkün olmayan bir çok hastalıklarda da iyi neticeler alınmıştır: Mikrobu belli olmıyan 17 lobar pnömonide 15 şifa ve 2 ölüm (Anderson ve arkadaşları); Filtran Virus'lü 15 atipik pnömoni vak'asında hepsi iyi olmuştur (Flippin ve arkadaşları).

### G. — SONUÇLAMA

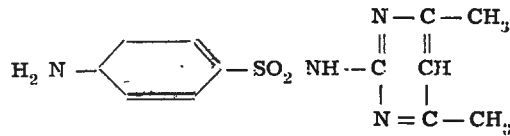
Sulfamerazin pnömokoktan ileri gelen, miktarı mahdut akciğer hastalarında, menenjit S.S de ve erizipel'de öteki sülfamidlere eşit yahut onlardan biraz daha iyi sonuçlar vermiştir. Bu yeni sülfamidli cisim sindirme borusu yolu ile, göze çaracak derecede iyi tahammül ile karşılanmaktadır. Bundan sonra daha geniş tecrübeler SM ile SD den daha küçük dozlarla ve daha az toksik ârıza ile iyi neticeler alındığını doğrularsa bu üç hastalığın tedavisinde SM nin kesin olarak SD nin yerine geçirilmesi uygun olacaktır. Sulfamerazin ağız yolu ile 8 saatlik aralıklarla verilerek iyi tesir gösteren en iyi sülfamid gibi görünmektedir.

### SULFAMÉTHAZİNE

(SMZ) yahut sulfanilamino - 4,6 - dimethyl - pyrimidine, Rose ve Martin tarafından bulunmuştur. SM sulfadiyazinin monometil'li bir müştakı olduğu gibi SMZ de yine bu maddenin dimetil'li bir müştakıdır. SMZ ile SM nin fizik, şimik ve antibakteriyen hasaları birbirinin benzeri olduğu için, ikinciden kendisini ayıran bazı hususiyetler üzerinde durarak, birincinin vasıflarını kısaca bildireceğiz.

### A. — FİZİK VE ŞİMİK VASIFLAR

Sulfametazin'in formülü  $C_{12} H_{14} O_2 N_4 S$  dir. Yâni:



SMZ donuk sarı renkte kristaller halinde olup erime noktası 181-182 santigrad derecesidir.

SMZ ile asetilli müştakı öteki sülfamidlerle müştaklarından daha kolay olarak suda erir. Medical Research C. nin muhtırasından aldığımız aşağıdaki tablo bunu gösteriyor.

Madde	47° derecelik su 100 C.	37° s. derecelik idrar	
		Asid	Alkalin
		100 c.c. de mg.	
SP . . . . .	52	39 (PH 5,4)	89 (PH 8,2)
ST . . . . .	96	102 ( „ 5,4)	359 ( „ 8,2)
SD . . . . .	15	18 ( „ 5,5)	52 ( „ 7,5)
SMZ . . . . .	190	191 ( „ 5,5)	297 ( „ 7,5)
Asetil SP . . . . .	24	11 (PH 5,4)	89 (PH 8,2)
” ST . . . . .	6	10 ( „ 5,4)	265 ( „ 8,2)
” SD . . . . .	30	26 ( „ 5,5)	248 ( „ 7,5)
” SMZ . . . . .	115	115 ( „ 5,5)	176 ( „ 7,5)

Bu rakamlar gösteriyor ki, SMZ nin ve asetil müştakımın inhi-  
lâl bakımından SD ve ST ye karşı üstünlüğü, kalevî mahlûllerde  
görülüyor.

## B. — HAYVAN TECRÜBELERİ

1. **İn vivo antibakteriyen aktivite.** — Loughlin ve arkadaşları, SMZ nin, farenin eksperimental pnömokok hastalıklarındaki fazla müessirliğini tip I pnömokok zerkinden 24 saat sonra SMZ, SD ve ST ile tedavi yaparak, sağ kalan hayvanların sayısını karşılaştırmak suretiyle, ispat ediyorlar. Ölüm nisbetleri şunlardır: ST (% 55,5), SD (%42,9) ve SMZ (%18,2). SMZ ile birlikte yürütülen anti-pnömokok serumu ile tedavide ölüm nisbeti %0 oluyor.

2. **Hayvanda farmakoloji ve toksisite.** — Welch ve arkadaşları, SMZ nin toksisitesini çeşitli kuşlar üzerinde inceleyerek neticeyi SM ve SD dekine eşit buluyorlar. Sulfadiyazinin monometil'li müştaki gibi SMZ de sinir cümlesine karşı ayrı bir toksisite göstermemektedir.

## C. — İNSANDA FARMAKOLOJİ

**İmtisâs ve irah.** — Tıpkı SM gibi SMZ de SD den çabuk kana geçer. Fakat buna karşı SMZ nin SM yanında, kanda verdiği kesa-

fetlerin çok değişik olması ve idrarla çok çabuk atılması gibi iki mahzuru vardır.

a) **Plazmadaki kesafet seviyesi.** — Macartney ve arkadaşları ağızdan verilen 4 gramlık bir tek dozla 1-3 saat sonra 100/cc. de 8 miligramlık kesafet elde etmişlerdir. 3 gramlık bir dozla Clark ve arkadaşları, 4 saatte, 100/cc. de 12 miligrama varmışlardır.

Ağız yolu ile tekrarlı dozlarla (önce 4 gram sonra da altı saatte bir 2 gram) Macartney ve arkadaşları her şahısta değişik çeşitli kesafetler bulmuşlar ve (en az ve en çok seviye 100/cc. de 2-21,6 miligram ve ortalaması 6 miligram olmak üzere), fakat aynı şahıslarda bu seviye, oldukça sabit kalmıştır. Bu geniş ölçüdeki değişikliklerin sebebi belli değildir. Kan seviyelerinin çeşitliliğini Mc. Dermot da doğrulamıştır.

Yukarıda bahsi geçen çalışmalarda, ilâcın kandaki serbest kısım seviyelerinin, asetilli şeklin daha yüksek nisbetleriyle uyumakta olduğu belirtilmektedir.

SM de olduğu gibi SMZ in de plazma protein'leriyle SM den daha çok birleştiği anlaşılıyor (Gilligan). Her iki cisim de Hematie'lerde plazmadan daha az toplanıyor. (Clark ve arkadaşları).

Jennings ve Paterson, çocuklarda, hastanın yaşının küçüklüğü nisbetinde, kesafet seviyesinin de arttığını ve Maxima'nın 3 yaşın aşağıda elde edildiğini bildiriyorlar. Bu bilgi tedavide ilgi verici sonuçlara yol açacak mahiyettedir.

b) **İdrarla atılış.** — SMZ nin idrarla atılışı SM dekinden daha çabuktur (Welch ve arkadaşları).

İdrarda bulunan nisbetler de çok değişiyor: İlk 24 saatte Macartney ve arkadaşları ağız yolu ile verdikleri miktarın ancak %25,50 sini, Clark ve arkadaşları ise %40-90 arasında değişen nisbetler elde ediyorlar ki, ortalama %72 demektir.

Atılan miktar yekûnu olarak, Macartney % 50 den aşağı bir nisbet (96 saatte) bulmuştur; Welch ve arkadaşları da aynı midede %85 e ulaşmışlardır, bu nisbet hem SD hem de SM dekinden yüksektir.

Son olarak şunu da belirtelim ki SMZ nin idrardaki acétylation'u haylice yüksektir ve 48 saatte bütün yekûnun %77 sini (Clark) hattâ 4 günde %93 ünü bulabilir (Mc Dermot). Bu aşırı acétylation idrar billûrlarının meydana gelmesine sebep olabilir (Mc. Dermot).

c) **Humorlara geçiş.** — SMZ raşidiyen suya kısmen, ve 12 sa-

atte plazma kesafetinin %50 sini (Clark) hattâ %80 ini (Macartney) bulacak şekilde, geçmektedir.

Plevra suyunda SMZ kesafeti, kandaki miktarların %80 ini bulabilir. hattâ bu nisbeti bile aşabilir (Macartney ve arkadaşları).

#### D. — TEDAVİ DOZLARI

Şimdiye kadar SMZ şöyle kullanılmıştır:

a) Ağız yolu ile 0,60 gramlık kompirmeler halinde;

b) %33,3 sodyum tuzu mahlûlü halinde damar yahut adale yolu ile. İçinde bir gram sodik SMZ bulunan 3 cc. lük ampuller, zerkten önce 10 cc. steril inbik suyu eklenerek 10 cc. e çıkarılır. Adale içi zerkler acısızdır ve çocukta bile lokal ârızalar meydana getirmez (Jennings ve Patterson).

Macartney ve arkadaşlarının büyüklerde tavsiye ettikleri dozlar ilk alış için 4 gram ve sonra her 6 saatte bir 2 gramdır. Morgan ve Wylie-Smith başlangıç olarak aynı dozu veriyorlar, sonra her 4 saatte bir 1 gram olarak devam ediyorlar. Loughlin ve arkadaşları 4 gramlık başlangıç dozdan sonra her 4 saatte bir 1 gram veriyorlar. İlâca, ateşin düşüşünden 48-60 saat sonraya kadar devam edilir.

Çocukta, Jennings ve Paterson SMZ'nin 6 şar saatlik aralarla verildiği zaman, tesirli olduğu kanaatindedirler. Bunlar aşağıdaki dozları tavsiye ediyorlar:

Yaş	Başlangıç doz (gm)	Tekrarlanacak dozlar (6 saatte)
0-1/2 . . . . .	1,0	0,50
1/2-1 . . . . .	1,5	0,75
2 - 5 . . . . .	2,0	1,0
5 - 10 . . . . .	2,5	1,5
10 - 15 . . . . .	3,0	2,0

#### E. — TOKSİK ARIZALAR VE TAHAMMÜLSÜZLÜKLER

SMZ'nin az olan toksisitesi, toksik arızaların yüzdesinin azlığını ve fazla vahim olmayışını izah eder; idrarda çok eriyici oluşu sebebiyle de nadir olarak idrar yolları ihtilâtları yapar.

Aşağıdaki tablo, çeşitli müelliflerin kaydettikleri hâdiseleri hülasâ olarak gösteriyor:

Belirtiler	Jennings 38 vak'a	Macartney 88 vak'a	Morgan 68 vak'a	Peters 77 vak'a	Melton 287 V.	Loughlin 48 V	Ramsey 287 V.	Mc Dermott 25 V.
% yekûn			% 6					
Başağrısı								
Bulantı								
Kusma		5	0	0			(b: 7) (k: 11)	
Ateş		1					2	
Rash	3	1				2	6	
Sinir cüm- lesi								
Morarma	0	0			0			
Kan arıza- ları	0	0					2 lö- kope- ni.	
İdrar yolları	0	0		1(24 saatlik) anüri 1 ematüri (geçici) 3 geçiciödem	0	0	0	Kristallüri 1 ematüri

### F. — TEDAVİ SONUÇLARI

Sülfametazin 1942 denberi en çok pnömokoklu pnömoni ve bronko pnömonilerde kullanılmıştır. Başka hastalıklar için yapılan tedavi sayısı sonuçlar çıkarmaya yetmiyecek kadar mahduttur.

1. Pnömokoku akciğer hastalıkları. — Elde edilen başlıca sonuçlar şunlardır:

Müellif	Teşhis	Vak'a sayısı	Ölüm sayısı	Ölüm nisbeti %	Müşahade
Macartney ve arkadaş.	PN.L.A.	36 (1)	1 (1)	2,9 (100,0)	< 40 yaş
	PN.L.A.	32 (9)	4 (3)	12,5 (33,3)	> 40 yaş
		68 (10)	5 (4)	7,5 (40,0)	
Jennigs ve P.	PN.L.A.	6	0	0,0	9 vak'a < 2 yaş, 1
	Br.PN.	11	0	0,0	< 13 vak'a 1 ampiyem nüküs ve şifa.
Morgan ve W. S.	PN.L.A.	68	1	1,5	
Peters ve E.	PN.L.A.				
	(26 vak'a)	77	3	4,0	9 vak'ada SMZ te-sirsiz.
	Br.PN. (51 vak'a)				
Melton	PN.L.A.	134	9	6,7	
Ramsay ve arka.	PN.L.A.	387 (44)	24 (9)	8,4 (204)	Ölüm: 23 > 40 yaş 22 > 50 yaş
Loughlin ve arkadaşları.	PN.L.A.	48 (10)	3 (3)	6,3 (30,6)	
Yekûnlar		799 (64)	45 (16)	5,6 (24,4)	

PN.L.A. = Pnömoni lobar egü; Br.PN. = Bronkopnömonie ( ) içindeki rakamlar bakteriyemili vak'aları gösterir.

Toplu olarak 800 pnömoni bronkopnömoni vak'asında ölüm nisbeti %5,6 idi, serilerde de her yaştan hastalar vardı. Yalnız müsbet emokültürlü vak'alar hesaba katılırsa mortalite %24,4 ü bulur. İçerilerindeki 17 pnömoni ve bronkopnömoni vak'asında ölüm nisbeti %0 olan, çocuklar grupunda sonuçlar bilhassa enteressan olmuştur.

Bu sonuçlar SM ve SD den alınanlarla yapılan karşılaştırmada iyi görünmektedir.

Bazı müellifler aşağıdaki noktalar üzerinde ısrarla duruyorlar:

a) SMZ nin verilisindeki kolaylık: SP de çok sık görülen mantal ve fizik çökme hali yoktur. Bulantı ve kusmalar yoktur, yahut olsa bile belli belirsizdir ve ilâcın ağızdan verilmesine engel olmaz (Macartney ve arkadaşları). Çocukta zerkler acısızdır (Jennings ve Patterson).

b) 24 üncü saate doğru beliren klinik salâhtaki bu çabukluk.

c) Tedavi görenlerdeki ihtilâtlar nisbetinin azlığı. Macartney,

kendi serisinde yalnız ihtilât kaydetmiştir (1 meş'um neticeye varan pnömokoklu menenjit ile 1 tane de iyi olan sarılık); Jennings ve Patterson ikinci bir SMZ tedavisiyle düzelen bir hastalık tekrarlaması ve 1 cerahatli plörezi kaydetmiştir; Peters ve Rosby hiç bir ithalât görmemişler ve Ramsey ile arkadaşları da 287 vak'ada: 11 seröz plöral reaksiyon, 3 tane de ampiyem, 4 perikardit ve 2 akciğer apsesi.

Yalnız bir tek rapor (Mc Dermott ve arkadaşlarının) SMZ için müsait bulunmuyor. Bunlar vak'alarının, 18 tanesinde kandaki SMZ seviyesi SD de olduğu gibi idi, bunların neticeleri de yine SD deki gibi olmuştur; fakat 7 tanesinde — aynı dozlarla — plazmadaki kesafet 100 cc. de 7 miligramın altında kalmış ve SMZ tesirsiz görülmüştür. Fakat şu da muhakkak ki bu müellifler, 24 saatte 6 gramı geçmediklerine göre, küçük dozlar kullanmışlardır.

2. **Başka intan hastalıkları.** — SMZ ile aşağıdaki hastalıklarda da bazı iyi sonuçlar alınmıştır:

a) 68 yaşındaki bir kadındaki 1 pnömokoklu menenjit vak'asında (Packenham - Walsh);

b) Menengokoklu menenjit vak'alarında; Macartney ve arkadaşları tedavi gören 6 büyükte 6 şifa kaydediyorlar; Jennings ve Patterson 10 çocukta 2 ölüm kaydetmişlerdir, bunlardan bir tanesi meme çocuğu idi ve tedaviye geç alınmıştı, öteki de tip II menengokoklu bir vak'a idi<sup>[1]</sup>.

c) 9 gonokoksik üretrit vak'asında. Burada SMZ 2 günlük istirahatle ayrılmış beşer günlük iki kür şeklinde verilmişti (Macartney).

Son günlerde, Johnson birkaç tane, had üretritli olup da, SMZ ile tedavi edilmiş hastada SP, ST ve SD ye nisbetle daha az müsait sonuçlar elde ettiği vak'aları bildirmiştir:

---

[1] Son zamanlarda M. Kremer, G. Philipps ve M. W. Stanier (Lancet 1945, 1.946.) SMZ nin Humorlardaki dağılışıını incelemişler ve 67 hastada Rachis suyündaki kesafetin kanda bulunan miktarın, ortalama olarak % 40 a kadar olduğunu görmüşlerdir. Bu bakımdan SMZ nin kafa yaralarında faydalı olup olamayacağını düşünmektedirler. D. S. Russell ve J. K. Beck (Lancet 1945, 1.947.) penisilin'in beyin maddesi üzerine doğrudan doğruya tatbikinin tahriş edici olduğunu, bu sebeple SMZ birlikte tatbik edilirse daha iyi tahammül edildiğini kaydediyorlar.

Sülfamid	Başarı	Başarısızlık
SD (18 gr. 3 günde)	47	3
ST (15 gr. 3 günde)	46	4
SP (20 gr. 5 günde)	41	9
SMZ (20 gr. 4 günde)	34	16

### G. — SONUÇLAMA

Sulfametazin, kanda sağladığı kesafetlerin değişikliğine rağmen, pnömokoklu akciğer hastalıklarında SP ve SD ile ölçülebilecek sonuçlar vermiştir. SP'ye karşı olan üstünlüğü hazım borusunda daha az tahammülsüzlük yapması; SD'ye karşı da, idrarda daha az kristal teşekkülüne sebep olmasıdır. Netice olarak, öteki iki sülfamidli cisme karşı daha seyrek aralarla verilebilmek üstünlüğü de vardır. Bilhassa meme çocuklarının pnömokoksik hastalıklarının tedavisinde faydalı görülmektedir.

### BIBLIOGRAPHIE

#### A. — Sulfamérazine

1. ANDERSON, D. G, OLIVER, C. S. et KEEFER, C. S. (1944), N. England, J. M., 230, 362.
2. CALDWELL, W. T., KORNEFELD, E. C. et DONNELL, C. K. (1941), J. Amer. Chem. Soc., 63, 2188.
- 2 bis. EARIE, D. P. Jr. (1944), J. Clin. Investig., 23, 914.
- 2 ter. EDITORIAL (1945), Brit. Med. J., 1, 155.
3. FAVORITE, G. O., REINER, L., CAMDEN, W. J. et LONDON, R. (1944), J. Lab. and Clin. Med. 29, 899.
4. FLIPPIN, H. F., GEFTER, W. I., DOMM, A., H. et CLARK, J. H. (1943), Amer. J. Med. Sci., 206, 216.
5. FLIPPIN, H. F., REINHOLD, J. G. et GEFTER, W. I. (1943), M. Clin. North Amer., 27, 1447.
6. GEFTER, W. I., ROSE, S. B., DOMM, A. H. et FLIPPIN, H. F. (1943), Amer. J. Med. Sci., 206, 211.
7. GOODWIN, R. A., PETERSON, O. L. et FINLAND, M. (1942), Proc. Sbc. Exper. Biol, N. Y., 51, 262.
8. HAGEMAN, P. O., HARFORD, C. G., SABIN, S. S. et AHRENS,

- R. E. (1943), Journ. Amer. Med. Ass., 123, 325.
9. HALL, W. N. et SPINK, W. W. (1943), Journ, Amer. Ass., 123, 125.
10. LEPPER, M. H., SWEET, L. K. et DOWLING, H. F. (1943), Journ. Amer. Med. Ass., 123, 134
11. MURPHY F. D. CLARK, J. K. et FLIPPIN (1843), Amer, J. Med. Sci. 205, 717.
12. OLIVER, S. S. et ANDERSON, D. G. (1944), Amer. J. Med. Sci., 208, 597.
13. ROBLIN, R. O., Jr., WILLIAMS, J. H., WINNEK, P. S. et ENGLISH, J. P. (1940), J. Amer. Chem. Soc., 62, 2002.
14. SPRAGUE, J., KISSINGER, L. W. et LINGOLN, R: M. (1941), J. Amer. Chem. Soc., 63, 3028.
15. WELCH, A. D., MATTIS, P. A., LATVEN, A. R., BENSON, W. M. et SHIELDS, E. H. (1943), J. Pharmacol. and exper. Therap., 77,, 357.

B. — Sulfaméthazine

16. CLARK, J. K., MURPHY, F. D. et FLIPPIN, H. F. (1943), J. Lab., and Clin. Med. 28, 1828.
17. GILLIGAN, D. R. (1943), J. Pharmacol. and exper. Therap., 79, 320.
18. JENNINGS, P. A. et PATTERSON, W. H. (1942), Lancet, 2, 308
- 18 bis. JOHNSON, A. R. (1944), Brit. J. Vener. Dis., 20, 311.
19. LONGHLIN, E. H., RICHARD, H. B., FLANAGAN, M. E. et SPITZ (1943), J. Lab. and Clin. Med, 28, 1455.
20. LOUGHLIN, E. H., BENNETT, R. H. et FLANAGAN, M. E. (1943), J. Lab. Clin. Med., 29, 568.
21. MACARTNEY, D. W., RAMSAY, W. A. et GOLDMAN, J. (1942), Lancet, 1, 639.
22. Mc. DERMOT, W., GILLIGAN, D. R., WHEELER C. et PLUMMER, N. (1944), N. York State J. Med., 44, 394.
23. MELTON, G. (1944), Lancet, 1, 277.
- 23 bis. MEDICAL RESEARCH COUNCIL WAR MEMO, N° 10 (1943).

«The Medical use of Sulfonamides». H. M. Stationery Office,  
London.

24. MORGAN, T. N. et WYLIE-SMITH, R. (1943), *Lancet*, 2, 731.
25. PACKENHAM-WALSH, R. (1943), *Lancet*, 1, 649.
26. PETERS, P. A. et AESBY, M. L. (1943), *Brit. Med.*, 2, 230.
27. RAMSAY, W. A., LUXTON R. W., STEINER, P. et SMITH, G. S. (1944), *Lancet*, 1, 78.
28. ROSE, F. L., MARTIN, A. R. et BEVAN, H. G. (1943), *J. Pharmacol. and exper. Therap.*, 77, 127.

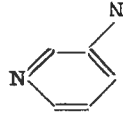
### III. — SULFAPYRAZİNE

En son bildirilen sulfamidli cisimler arasında SD nin bir izomeri olan sulfapyrazine (SPZ) de vardır. Bu sulfamidde SM ve EMZ de olduğu gibi kuvvetli bir antibakteriyen hassa ve fazla olarak buna eklenen pek az mide tahammülsüzlüğü ve bir de toksik arızalarda düşük bir yüzde nisbeti vardır. Şu halde, sulfapyridine (SP), sulfathiazol (ST) ve sulfadiazin (SD) ye karşı üstünlükleri, fakat bunlardan ayrı olarak aşağıda bahsedeceğimiz bazı mahzurları da vardır.

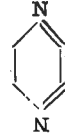
SPZ ilk defa olarak Amerika'da 1941 de Ellingson ve yine aynı senede Raiziss, Clemence ve Freifelder tarafından tarif edilmiştir.

#### A. — FİZİK VE ŞİMİK VASIFLAR

SPZ, sulfadiazin ve 2-sulfanilamidopirimidin gibi, 2-sulfanilamidopirazin'dir. Burada iki cisim izomer'dir ve pirimidin eterosiklik bir çekirdektir, bu çekirdeğin 2 N atomu meta durumundadır. Halbuki pirazin, 2N atomu para durumunda olan bir eterosiklik çekirdektir.

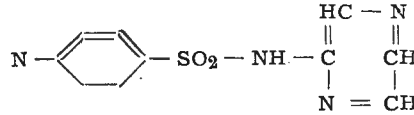


Pirimidin



Pirazin

Sulfapirazinın formülü şudur:  $C_{10} H_{10} O_2 N_4 S$  yani:



Bu madde kokusuz, billûrî, beyaz bir tozdur. Sıcakta erime de-  
Tıpta Yenilikler — 16

recesi 225°-257° santigrattır. SPZ, PH derecesi 17 olan suda az münhaldir (100 cc. de 5,2 miligram). Asetilli müştaki da suda az erir (100 cc. de 5,6 miligram). SPZ nin erime kabiliyeti alkalın mahlûllerde artar. Ruegsegger ve arkadaşlarına göre %10 nisbetindeki bir SPZ sodhum tuzu mahlûlü aynı nisbettteki ST, SD ve SP sodyum tuzu mahlûllerinden daha az alkalındır (SPZ=PH, 9, 2; ST=PH 10, 3; SD=PH 10, 2; SP=PH 10, 7 dir). Şu halde SPZ nin sodyum tuzu mahlûlü adale içine ve deri altına zerk için ötekilerden daha uygundur ve daha iyi tahammülle karşılaşır (Vandergrift).

## B. — TECRÜBE ETÜTLERİ

1. **Antibakteriyen aktivite.** — a) İn vitro. — Kültür vasatlarında birçok inhibition faktörlerinin bulunduğu bilindiğine göre sulfamidlerin antibakteriyen aktivitelerinin in vitro olarak incelenmesi yanlışlıklara sebep olabilir. Böylece, sentetik kültür vasatlarında Sesler ve Schmidt, SPZ nin B. Friedländer'e karşı aktivitesinin SD ninkine eşit olduğunu ve öteki sulfamidlerinkine de üstün bulunduğunu görüyorlar, halbuki öküz yüreği buyyonu ile yapılmış sulu bir vasatta ST nin aktivitesinden aşağı olduğunu kaydediyorlar.

b) İn vivo sonuçlar daha sabit ve daha mânalıdır. SPZ, farcının eksperimental hastalıklarında, pnömokok, streptokok ve B. Friedländer'e karşı SD ile kıyaslandığı vakit, aktivitesi hiç değilse bunnukine eşit bulunur. Stafilokoka karşı ise daha düşüktür.

**Streptokoklu enfeksiyonlar.** — Raiziss, Severac ve Moetsch'e göre farelerin gıdalarına karıştırıldığı zaman SPZ ve SD nin bu hayvanda sağladıkları koruma kudretleri birbirlerinin eşidir. Bu nokta, aynı dozlarla bu iki maddenin, SP, ST ve SA ya üstün olduğunu ileri süren, Schmidt ve Sesler tarafından da doğrulanmıştır. Bu hâdise bu iki maddenin kanda verdikleri daha üstün kesofet seviyeleriyle izah edilebilir. Nitekim aynı seviyeleri sağlayacak şekilde verdikleri takdirde 5 sulfamidin aktiviteleri hep birdir.

**Pnömokoklu enfeksiyonlar.** — Raiziss, Severac ve Moetsch, ağız yolu ile aynı dozda verildiği takdirde, SPZ nin SD ye üstün olduğunu söylüyorlar. Schmidt, Ruegsegger ve arkadaşları SPZ ve SD ile birbirlerine uygun sonuçlar alıyorlar ve bunların ST, SP ve SA ile alınanlardan — aynı dozlarla verildiği yahut aynı kan seviyeleri sağladığı halde bile — üstün olduğunu kaydediyorlar.

**B. Friedländer enfeksiyonları.** --- Sesler ve Schmidt, pnömokokta olduğu gibi, SPZ ve SD nin aktivitelerinin bu basile karşı, kandaki kesafetleri eşit kılınmış hayvanlar bahis mevzuu olduğu zaman, öteki 3 sulfamidin aktivitelerinden üstün olduğunu ispat ediyorlar. Bir taraftan SPZ ile SD, öte taraftan da ST, SP ve SA arasında, pnömokoka karşı görülen aktivite farkları az olduğu halde, Friedländer basiline karşı olan farklar çok büyüktür.

**Staph. aureus enfeksiyonları.** — Burada Raiziss ve arkadaşlarına göre SPZ nin antibakteriyen aktivitesi SD ninkine uygun fakat bu her iki sulfamid ST den daha az aktiftir.

Hulâsa, SPZ nin antibakteriyen hassası pnömokok ve bilhassa Friedländer basiline karşı SD ninki ile eşit ve mutlak kıymet bakımından öteki 3 sulfamiden üstündür.

**2. Sıçanda imtisas ve ıtrah.** — Yukarıda, SPZ ile SD nin kanda sağladıkları kesafetlerin öteki 3 sulfamiden üstün olduğunu söylemiştik (Schmidt ve Sesler). Bu iki müellif bu biyolojik hâdisenin, yalnız SPZ nin küçük dozlarla verildiği zaman vaki olduğu, fakat dozlar arttırıldığı vakit SPZ nin nisbeten daha az kesafet verdiği keyfiyeti üzerinde ısrarla duruyorlar. Şu halde, çok dozlar bahis mevzuu olduğu zaman SPZ nin sağladığı kesafet ST, SP ve SA dan daha az olacaktır. Bu biyolojik hususiyet, pratik bakımdan, SPZ nin daha çok ufak dozlarla tedavi gerektiği zaman — meselâ bazı bulaşık hastalıklarda sulfamidoprofilaksi için — faydalar sağlayabilecektir.

SD ye karşılık, eşit dozlarla, SPZ daha az bir kan kesafeti verir (Raiziss ve arkadaşları), bu kesafet SD nin verdiği nin 2/3 ü kadardır (Trevett).

**3. Tecrübe toksisitesi.** — Köpek, maymun, fare ve sıçan üzerinde incelenen SPZ toksisitesi hafiftir (Ruegsegger ve arkadaşları). Sıçan, perituan yolu ile kilo başına tatbik edilen 0,50 gramlık dozlara iyi tahammül etmekte fakat miktar 1 gram olunca toksik tesir görülmektedir.

SD ile kıyaslanınca: Her iki maddeden %1 miktarında sıçanların yiyeceğine katılmasıyla hayvanların hepsi ölüyor, fakat SPZ ile bu şekilde muamele görenlerin %50 si yaşıyor, demek ki SPZ nin toksisitesi SD ninkinden aşağıdır.

### C. — İNSANDA FARMAKOLOJİ

Toplu olarak, SPZ oldukça yavaş tempo ile kana geçmekte, ve

burada nisbeten düşük bir kesafet vermekte fakat idrardan uzunca zamanda atılabilmektedir. Bu ilk iki vasıf onu SMZ ve bilhassa SP ile zıt bir duruma koymakta, sonuncusu ise SM'ye yaklaştırmaktadır.

1. **Kan seviyeleri.** — a) Ağız yolu ile. — 4 gramlık bir tek dozun verilmesi kanda yavaşça ve derece derece artan bir kesafet sağlar ve bu kesafet 4 ve hattâ bazı kere 12 saat içinde en yüksek hadine ulaşır (Hamburger ve arkadaşları). Bu dozun alınmasından sonra plazmada elde edilen en yüksek seviyeler, 100 cc. de 2,7 miligram olmak üzere haylice düşüktür. Yalnız buna karşılık bu seviyeler daha sürekli olup 6 saat kadar sabit kalabilirler (Barnett ve arkadaşları).

4 gramlık bir başlangıç dozdan sonra 4 saatte bir tekrarlanan 1 gramlık dozların verilmesiyle kanda maximum SPZ seviyesi ancak 100 cc. de 8 miligrama varabilir.

b) Vena yolu. — 4 gram SPZ sodyum tuzunun zerki ancak 8 saat sonra 100 cc. de altı miligramlık bir kesafet verir; ilâç yavaş yavaş itrah olunur ve 12 saat sonra 100 cc. de 3 miligram bulunur. 72 saat sonra bile eser miktarda bile ilâca rastlanır (Hamburger ve arkadaşları). Bu nokta pratik bakımdan, enteressan gelişmeler sağlayabilirdi, fakat Vandekgrift bu tatbik yolunun, böbrek tarafındaki ihtilât tehlikelerini artırmağa müsait olduğunu bildirmiştir.

c) Deri altı yolu. — SPZ nin hususiyetlerinden biri bu yoldan tatbikindeki faydadır. Kendi sodyum tuzunun nisbeten az alkalin oluşu dolayısıyla bu yoldan iyi tahammül edilen SPZ, ağır ve damar yolu ile verildiğinden daha yüksek kan seviyeleri veriyor (Vandekgrift; Barnett ve arkadaşları). Vandekgrift, bu yola başvurulmakla kanda 48 saat müddetle yüksek bir SPZ seviyesi sağlanmasının kolayca mümkün olacağını bildirmektedir.

d) SPZ, organizmada pek az asetile olabiliyor (Vandekgrift), bu şekil, kanda bulunan bütün ilâç miktarının %30 undan aşağıdır (Hamburger ve arkadaşları) ve plazmada, Hématie'lerdekinden iki defa daha çok toplanmaktadır (Hamburger ve arkadaşları).

2. **İdrarla atılış.** — Kanda SPZ kesafetin pek yavaş olarak artması barsaktaki imtiasın yavaş olan temposu ile izah edildiği gibi, bu kesafet seviyelerinin uzun müddet devamı da ilâcın böbrek süzgecinden uzun zamanda çıkarılmasından ileri gelmektedir.

Hamburger ve arkadaşları 4 gramlık bir tek SPZ sodyum tuzu zerkiyle, idrarda ilk 24 saatte bu zerkedilen miktarın %35-40 unı,

ikinci günde %20-25 ini; üçüncü gün %5 ini toplayabiliyor ve topladıkları madde yekûnu zerkedilmiş olan miktarın %70 ine tekabül ediyor.

İdrardaki asetilli şekil, verilen SPZ nin, şöyle böyle %50 si kadardır (Hamburger ve arkadaşları).

**3. Humorlarda yayılış.** — S. R. mayide SPZ, kandaki kesafetin %50-60 ı nisbetinde bulunmaktadır (Vandekgrift).

Plevra ve ascite mayilerinde, kanda görülen kesafet kadar hat-tâ ondan daha çok bulunabilir (Hamburger ve arkadaşları).

### D. — TEDAVİDE KULLANILAN DOZLAR

Sulfapirazin'in dozajı henüz standardize edilmediği için aşağıdaki tablo ile çeşitli müelliflerin tavsiye ettikleri çeşitli dozları bildiriyoruz:

#### I. — Ağız yolu:

Müellif	Yaş	başlangıç doz	Devam dozu	Aralıklar	Toplu doz
Ruegsegger ve arkadaşları	Büyük	2-4 gr.	1 gr.	4 saat	
Barnett ve ark.	Çocuk ve emzikteki	0,1 gr. kilo başına	0,05 gr. kilo başına	6 saat	
Tudor „ „	„	0,25-0,5 gr. yaşa göre	0,1-0,25 gr. yaşa göre	4 saat	2-4 gr.
Vandekgrift	Emzikteki Çocuk >6 yaş	1½ grain litre başına 2 gr.	1 grain litre başına 0,5 gr:	6 saatte 4 saat	

#### II. — Vena yolu:

Müellif	Na dozunun kesafeti	yaş	Doz	Zerklerin arası
Vandekgrift	% 1	Çocuk	1 1/2 grain litre başına	2 saatte bir
Ruegsegger	% 5	Büyük	4 gr. (başlangıç doz)	Her 6 saatte 1 gr. ağızdan.

## III. — Deri altı yolu:

Müellidif	Na tuzu- nun kesafeti	Yaş	Doz	Zerk aralıkları
Vandekgrift Barnett ve arkadaşları	% 0,5	Çocuk	1/2 grain litre başına	8 saat
	% 0,5-1	Çocuk	% 1 mahlûlden 10 c.c. ki- lo başına	8 saat

(1 grain=0,065 gram)

Barsaklarda imtiasın yavaşlığı göz önünde tutularak, ağır vakalarda Ruegsegger ve arkadaşlarının yaptığı gibi ilk dozu damar yolu ile vermek faydalı olur. Bu başlangıç dozdan sonra SPZ ye ağız yolu ile ve her 4 saatte, yahut 6 saatte, bir olmak üzere devam edilebilir; ilâcı ağızdan alamıyacak hastalar bundan müstesnadır.

Bu gibi ağızdan verilemeyecek vak'alarda ve bilhassa çok küçüklerde SPZ, sulfamid tedavisinin bütün devamınca, deri altından tekrarlanan zerklerle verilebilir. Burada kullanılacak mahlûl fizyolojik serum, yahut Ringer mahlûlü içinde %1 SPZ dir.

SPZ ye, ateşin normale düşüşünden 48-60 saat sonraya kadar devam edilmelidir.

SPZ ile asetilli şeklinin suda az eriyici olması ve mayinin alkalinizasyon'u ile erime kabiliyetinin artması göz önüne alınarak, hastaya, diürezi arttıracak, bol likitler ve idrarı alkalinize etmek için de bikarbonat verilmelidir.

## E. — TOKSİK ARAZLAR VE TAHAMMÜLSÜZLÜKLER

SPZ ye sindirme borusu yolu ile çok iyi tahammül edilir, hiç kusma ve bulantı görülmez. Kan unsurlarına toksik tesiri yoktur ve pratik olarak ateş yükselmesi ve deri indifaları yapmaz. Görülen tek tük böbrek ihtilâtları vahim değildir ve daha ziyade, çok kuvvetli dozlar, yahut da damar yolu ile zerkten ileri gelmektedir.

Aşağıdaki tablo çeşitli müelliflerin bildirdikleri hâdiseleri gösteriyor:

Arâz	Vilter ve Blankenhorn 132 vak'a	Ruegsegger ve Hamburger (6 büyükte)	Ruegsegger ve Brookens (105 büyükte)	Barnett ve ark. (258 bebek)	Vandegrift (119 çocuk)
Bulantı . . . . .		0		0	
Kusma . . . . .		0		0	
Ateş . . . . .				5 vak'a) (% 1,9)	0
Rash . . . . .				0	0
Ruh, sinir arızası .		2 geçici hal- lucination			
Kan arızaları . . .		0		0	0
Kristalüri . . . . .	6				
Ematüri mikros.				17	9 (% 7)
Ematüri makros. .			+ % 9 4 saatta 1 gr. ile	2 (% 0,78)	1 % 0,84
Kolik (böbrek) . .			+		
Oligüri . . . . .			+ % 6 saatta 1 gr. ile		
Azotemi . . . . .			+		
Nefroz . . . . .	1				

Şunu hatırlatalım ki, Barnett ve arkadaşlarının 17 ematüri mikroskopik vak'ası ile Vandegrift'in 9 vak'ası, ilâca devam edilmesine rağmen, kendiliğinden düzelmiş ve bu ikinci müellifin ikinci serisindeki makroskopik ematüri vak'ası damara zerkten sonra görülmüştür.

Son olarak, Tudor'un SPZ ile, tedavi edilen 22 meme çocuğunda hiç bir toksik hâdiseye rastlamadığını ilâve edebiliriz.

## F. — KLİNİK SONUÇLAR

Birçok müellifler, çeşitli hastalıkların SPZ ile tedavisinde elde edilen sonuçları bildiriyorlar.

Ruegsegger ve arkadaşları yaptıkları iki neşriyatla büyüklerde pnömoninin SPZ ile tedavisinde aldıkları neticeleri bildiriyorlar. Birinci veya başlangıç rapor 22, daha mühim olan ikincisi de 105 vak'aya aittir. İçinde 3 müsbet emokültürlü vak'a bulunan birinci seride hiç ölüm yoktur; ikincide umumî ölüm nisbeti %4 veya 24 bakteriyemi vak'asında da %17 dir. 133 tane SPZ ile tedavi görmüş

pnömonide toplu ölüm nisbeti %7 ve bunlardan bakteriyemili olanlarda da %19 dur.

Klinik salâh, daha 12-24 üncü saatte başlar; bakteriyemili olmayan vak'aların %45 inde ve müsbet emokültürlü olanların da %16 sında ateşin düşüşü krizle oluyor. Bu son kategoride de kanda pnömokokların kayboluşundaki çabukluk hayret verecek şekildedir ve bu kaybolma, SPZ tedavisinin 24 üncü hattâ 16 ncı saatinde başlar.

Barnett ve arkadaşlarının yazısı daha çok çocukların ve memedekilerin tedavisine aittir. Çeşitli hastalıklar sebebiyle tedavi edilen 258 vak'ada SPZ nin müessirliği aşağıdaki neviler bakımından kıymetlendirilmiştir:

— Lober pnömoni: 18 vak'a. Hepsi şifa;

— S. S. menenjit: 27 vak'a. Hepsi şifa. Burada neticeler her bakımdan (SP, ST, SD ve SM) ile alınanlara uygundur.

— Stafilokoklu hastalıklar: 8 vak'a (pnömoni, ampiyem, osteomyelit). Burada tesir, yine öteki sulfamidlerinkine uygun olmak üzere, mahduttur;

— B. Pfeiffer'li menenjitler: 5 vak'a. Hepsi kötü sonuca varmıştır. Tudor meme çocuklarının ishallerinde SPZ yi SD ile karıştırarak mukayeseli bir etüd yapmıştır. Her iki sulfamidle alınan sonuçlar, spesifik olmayan diyarelerde olduğu gibi dizanteri basillerinden ileri gelenlerde de iyidir. Her iki sulfamidle de tedavi müddetleri 3-4 gündür. Küçüklerin dezidratasyon durumu bakımından tedavi aşağıda gösterilmiştir:

Dezidratasyon	S D		SPZ	
	Vak'a sayısı	Müddet (gün)	Vak'a sayısı	Müddet (gün)
Ağırca . . . . .	8	4,2	8	4,5
Orta . . . . .	4	3,0	4	3,5
Hafif . . . . .	3	4,3	10	3,1
Yekûnler	15	3,8	22	3,3

Sonuçlar toplu olarak 2-4 gram SPZ ve, 3-6 gram arasında değişen daha yüksek dozda SD ile alınmıştır.

Vandekgrift hastanede çeşitli hastalıklar dolayısıyla tedavi edilen 119 meme çocuğunda alınan sonuçları bildiriyor; aşağıdaki tab-

loda, (çocukların yaşı vesaire gibi) tafsilâtsiz olarak, tedavi edilen başlıca hastalıkları gösteriyoruz:

Teşhis	Vak'a sayısı	Tedavi günleri	Ateşin düşmesi için gereken müddet	Ortalama doz gr.	Sonuçlar		Müşahedeler
					Ölü	Şifa	
S. S. menenjit	3	10	3,7	31,1		3	
Pnömonoklu menenjit	3	7,9	5,5	32,6	1	2	Girişten 6 saat sonra ölüm.
Pfeifferli menen.	2	22	7,5	20,7	1	1	Şifa: müşterek seroterapi.
Bronkopnömoni	16	5	2,1	8,9		16	Flor: Stafilo.
Lober pnömoni	6	6,4	2,2	23,3		6	
Spesifik olmayan teneffüs yolu hast.	18	5,6	2,4	11,4	2	16	Ölümler: sübakut trakeobronşit.
Orta kulak iltihabı	7	5,6	2,2	9,2		7	
Basilli diyare	6	6	3	10,5		6	
Spesifik olmayan diyare	23	6,4	2	4,8		23	Otit: sinüzitten olma.
Stafilo. septisemisi	2	10	salâh yok	41	2		
Pnömoni „	3	6	2,1	19		3	
Endocarditis lenta	3	18	—	179	değişiklik yok		
Çeşitli vak'alar	13	6,5	4,2	15	2	21	Ölümler: difteri menengosel.

Bu kadar mahdut sayıda vak'a ile esaslı sonuçlamalara varmak kolay olmamakla beraber, yukarıdaki tablo had akciğer hastalıklarında, cerahatli menenjitlerde, ilk yaşların diyarelerinde SPZ ile alınan iyi neticeleri belirtmekten geri kalmamaktadır. Bunlar arasında 2 pnömonoklu menenjitte yine aynı jermden ileri gelen 3 septisemi vak'asının iyi olması, bilhassa ilgi çekecek durumdadır. Buna karşılık SPZ 2 stafilokoklu septisemi ile, streptokok viridans'tan olma subakut endocarditis lenta'da tesirsiz kalmıştır.

### G. — SONUÇLAMALAR

Sulfapirazin'in bazı üstünlükleri olmakla beraber mahzurları da vardır. Üstünlükler arasında: hazım yolu bakımından tahammülsüzlük belirtilerinin yokluğu; dozlar arasında araların uzatılma-

sını mümkün kılan, idrarla yavaş atılma keyfiyeti; ve nihayet kan ve idrar yolu arızalarındaki yüzdenin azlığı gibi hususiyetler vardır. Bazı hallerde SPZ nin deri altından zerk suretiyle verilmesi de faydalar sağlayabilir. Bu madde birçok intan hastalıklarında, ve bilhassa en önde gelmek üzere, had ve pnömokok yahut stafilokoktan ileri gelen nefes yolu hastalıklarında, cerahatli menenjitlerde meme çocuğu ishallerinde müessir görünmektedir. B. Friedländer, üzerinde eksperimental müessirliğine rağmen şimdiye kadar insana ait müşahedeler neşredilmemiştir. Küçük dozların verilmesiyle elde edilen kanda oldukça yüksek SPZ kesafetleri. bu ilacı sulfamidle profilaksi de tecrübe edilmeğe değer bir madde olarak göstermektedir. SPZ nin başlıca mahzuru damar yolu ile bir başlangıç doz tatbikini zarurî kılan, yavaş imtisas olunması noktasındadır.

### BIBLIOGRAPHIE

1. BARNETT, H. L., PERLEY, G. B. FORBES, A. M. et GOLD-RING, D. (1943), Amer. J. Med. Sci., 206, 599.
2. ELLINGSON, R. C. (1941), J. Amer. Chem. Soc. 63, 2524.
3. HAMBURGER, M. Jr. RUEGSEGGER, J. M., BROOKENS. N. L. et EAKIN, E. (1942), Amer. J. Med. Sci., 104, 186.
4. HAMBURGER, M. Jr. SCHMIDT, L. H. RUEGSEGGER, J. M., SESLER Ch. et GRUPEN, E. S., (1942), Journ. Amer. Med. Assoc., 11, 509.
5. MARSHALL, E. K. Jr., LITCHFIELD, J. T., WHITE, H. J., BRATTON, A. C. et SHEPHERD, R. G. (1942), J. Pharmacol. and exper. Therap, 76, 226.
6. RAIZISS, G. W., GLEMENCE, L. W. et FREIFELDER, M. (1941), J. Amer. Chem. Soc., 63, 2739.
7. RAIZISS, G. W., SEVERAC, M. et MÖETSCH, J. C. (1942), J. Lab. and Clin. Med., 28, 1580.
8. RUEGSEGGER, J. M. HAMBURGER, M., TURK, A.S., SPIES, T. D. et BLAKENHORN, M. A. (1941), Amer. J. Med. Sci., 202, 432.
9. RUEGSEGGER, J. M., BROOKENS, N. L., HAMBURGER, M. et GRUPEN, E. S. (1943), Amer. J. Med. Sci., 206, 323.
10. SCHMIDT, L. H., RUEGSEGGER, J. M., SESLER, Ch. et HAMBURGER, M. Jr. (1941), J. Pharmacol. and exper. Med. 73, 468.

11. SCHMIDT, L. H., et SESLER, Ch. (1943), J. Pharmacol. and exper. Therap., 77, 277.
12. SESLER, C. L. et SCHMIDT, L. H. (1943), Idem, 79, 117.
13. TREVETT, G. I., (1944), Bull. Johns Hopkins Hosp., 74, 299.
14. TUDOR, R. B. (1943), J. Pediatr., 22, 652.
15. VANDEGRIFT, H. N. (1944), J. pediatr., 25, 386.
16. VILTER C. F. et BLANKENHORN, M. A. (1944), J. Amer. Med. Ass., 126, 691.

#### IV. — BARSAKLARDA SULFAMİDE TEDAVİSİ

##### SULFAGUANİDİNE. SUCCİNYLSULFATHIAZOL. PHTALYLSULFATHIAZOL

Sulfamide, Sulfapyridine ve Sulfathiazol'ün bazı barsak bakterileri üzerine açık bir antibakteriyen aktivitesi vardır. Bununla beraber Birleşik Amerika'da 1940 danberi barsak mucosa'sından daha az imtisas edilmek gibi bir üstünlüğü olan başka sülfamidli cisimler de incelenmiştir. Bunlar bu hassaları dolayısıyla hazım borusunun son kısımlarında yüksek bir kesafete varmakta olup böylece kolondaki jermelere şiddetle tesir edebilmektedirler. Beri taraftan da kanda daha az toplanarak toksik arızaların daha az ve daha hafif olarak meydana gelmesini sağlarlar. Son olarak bulunan bu cisimlerden Sulfaguadine, Succinylsulfathiazol ve phtalylsulfathiazol'ü tarif edip bunlarla tedavide elde edilen sonuçları bildireceğiz. Bu üç yeni madde 1942 de çıkan son Amerikan farmakopisinde yoktur.

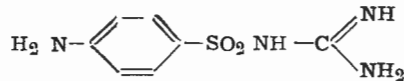
Kolaylık olmak için aşağıdaki kısaltma rumuzlarını kullanacağız: SA (Sulfanilamide), SP (Sulfapyridine), ST (Sulfathiazol), SG (Sulfaguandine), SS (Succinylsulfathiazol) ve PST (Phtalylsulfathiazol).

#### SULFAGUANİDİNE

Sulfaguandine yahut Sulfanilylguanidine [1] barsak antiseptisi için kullanılan yeni sulfamidlerin birincisidir.

##### A. — FİZİK VE ŞİMİK VASIFLAR

SG: P - aminobenzensulfanylguanidine'dir ve şu açık formüle tekabül eder:



[1] Bu müstahzarın adı Fransa'da ganidan'dır.

Bir (H<sub>2</sub>O) molekülünü ihtiva eden SG nin moleküler ağırlığı 236,26 dır (Frisk).

Sulu bir mahlûlden ince ve renksiz billûrlar yapan monohydrate şeklinde précipité olur. Bir saat 110° derecede ısıtılınca, idratlı şekil ağırlığının %7,83 ünü kaybeder. Anhydre madde (C<sub>7</sub> H<sub>10</sub> N<sub>4</sub> SO<sub>2</sub>) şu centésimal terkibine tekabül eder: (C, 39, 22; H, 4, 71; N, 26, 16; S 14, 97). Sıcakta erime derecesi 90° - 189° santigrattır. Suda erime kabiliyeti 25° santigratta 1/1000, fakat 100° derecede 1/10 dur. 37° derecede SG nin ortalama erime kabiliyeti 100 cc. suda 200 miligram ve 100 cc. idrarda da 218 miligramdır. Kaynama derecesindeki çeşitli eriticilerde erime: 95 derecelik alkolde %5; asetonda %1,5; ethyl acétate'da az erir ve benzin ile etherde pratik olarak hiç erimez. Az sulu asitlerde erir, sulandırılmış kalevî mahlûllerde erimez; meşbu mahlûllerde SG nin 25° santigratta PII'ı 6,9 kadardır. SG pratik olarak tatsızdır (Marshall ve arkadaşları).

## B. — TECRÜBE ETÜTLERİ

Çeşitli çalışmalar SG nin toksitesini, tecrübe bakımından tedavi tesirini meydana koymuştur.

1. **Tecrübe toksitesi.** — a) had toksisite toksitesi SP den azdır (Marshall ve arkadaşları). Sıçanlar kilo başına 6 miligram olarak yiyeceklerine karıştırılan SG dozuna hâdisesiz olarak tahammül ediyorlar; tavşanla köpek de aynı şekilde kilo başına bir gram alabiliyorlar. Köpek, kilo başına 0,50 gramlık perituan içi zerke iyi tahammül ediyor. Halbuki aynı dozlarda SP köpek için öldürücüdür.

b) Kronik toksisite. — Bu toksisite ST ninkinden aşağıdır. Marshall ve arkadaşları sıçanları 14 gün, yiyeceklerine %4 SK ve %2 ST katarak beslemişler, SG alan bütün hayvanlar sağ kalmış ve organları biyolojik olarak normal kalmış; halbuki ST alan 10 hayvandan 7 tanesi ölmüştür. Aynı düşük toksisite, kilo başına 1 gram SG ye 6 gün tahammül eden, köpekte de görülmüştür; tersine olarak tavşanda, 7 gün tekrarlanan, kilo başına 1 gramlık doz, böbreklerde tubulaire âfetler meydana getirmiştir.

2. **İmtisas ve itrah.** — (Marshall ve arkadaşları). SG köpekle sıçana ağızdan verilmekle elde edilen kan kesafeti oldukça düşüktür. Bir tek doz yerine birkaç defada verilmekle daha yüksek kan

seviyesi sağlanır, bu da ilâcın barsaklardaki yavaş imtisasını izah eder. Raşidiyen suya geçiş SP ve ST dekinden daha yavaştır.

İdrarla atılış çabuk olur, ağızdan verilen miktarın %95 i ilk 24 saat içinde idrara geçer.

Şu halde SG nin itrahi SA dan süratlidir. Köpekte itrah SA dan 4 defa daha az zamanda olur.

Tavşanla sıçan organizmasında SG asetil şekline girer; köpekte bu hâdise görülmez; asetilleşen madde (N<sup>4</sup> acétylsulfanylguanide) insanda bulunanın aynıdır.

**3. Eksperimantal tedavi aktivitesi.** — a) İn vitro. — Bornstein ve Strauss, SG nin barsağın patojen jermeleri üzerindeki tesirini tetkik etmişlerdir. Bu madde başlıca Flexner tipi dizanteri basilini (kültür vasatında 100 de 10 miligramlık bir konsantrasyon'la). Salmonella Cholaere'i (aynı kesafetlerle) ve paratifo A basilini (100 de 10-25 miligramla) inhibe ediyor; tifo basilini kısmen inhibe ediyor (100 de 50 gramdan fazla kesafetle) ve barsağın öteki bakterilerine karşı tesirsiz kalıyor (Paratifo B; typhimurium basili; S. Thompson; S. Newport; S. Gallinarum). Koli basiline karşı alınan sonuçlar çok değişiktir, bazı suşlar 100 de 10 miligramlık bir kesafetle inhibe olduğu halde bazıları 100 de 100-200 lük kesafetlere dayanabiliyorlar.

Marshall ve arkadaşları, 200 miligramlık SG ve SA nin %1 nisbetindeki tryptone'lu sulu bir vasattaki tesirini ölçüyor ve her ikisinin de Flexner ve Newport tipi dizanteri basillerine ve koli basile karşı aktivitelerinin birbirine benzer olduğunu görüyorlar; tifo basiline, Shiga ve Sonne tipi dizanteri basiline karşı SA biraz daha fazla müessirdir. 200 miligramlık SG dozu fazla miktarda kolera, vibriyon'unu temizleyebiliyor.

b) İn vivo. — Marshall ve arkadaşları sıçanları %1 lik SG rejimi ile besleyerek ilâcın, laktoz'u fermante ettiren, ve bu hayvanların gaitalarıyla yapılan kültürlerle elde edilen koliform jermelerin kolonilerini büyük ölçüde yokettiğini ispat etmişlerdir.

Aynı müellifler sıçana öldürücü dozda pnömokok ve streptokok zerkederken tesir bakımından SG nin streptokok için SA dan zayıf fakat pnömokok için SP ile eşit olduğunu görmüşlerdir.

Hulâsa olarak, bu tecrübe çalışmaları gösteriyor ki, SG aktif ve pnömokok gibi patojen bakterilere karşı tesir eden bir sulfamid-dir. Başlıca vasıfları, barsakta yavaş imtisası, kanda az kesafet ver-

mesi, çabuk itrahi ve sıçanla köpekte az toksik olmasıdır. S. G., in vitro ve in vivo olarak bazı barsak bakterilerini inhibe edecek kudrettedir.

### C. — İNSANDA FARMAKOLOJİ: DOZ. TOKSİSİTE

1. İmtisas ve itrah. — SG için A. R. Frisk aşağıdaki rakamları veriyor:

SG tam olarak imtisas etmez. Kandaki kesafetleri hiç bir zaman yüksek bir seviyeye çıkmaz; en yüksek seviyeler 100 cc. de 1,5 - 3 miligramdır, bu rakamlar, tek doz olarak ağızdan verilen 4 gram SG den sonra elde edilmiştir. Bu kesafet sonradan süratle iner ve 24 saatin sonunda kanda hiç SG izine rastlanmaz. İlâç süratle asetile şekline girer: kandaki ilâç miktarının %30-40 ı bu şekilde bulunur. Kandaki SG kesafeti azaldıkça asetilasyon da artar.

Bu madde tam olarak imtisas etmediği için verilen miktarın ancak %15-53 ü idrarda görülebilir. Bu yoldan atılış süratlidir: idrara geçen SG nin %80-90 ı ilk 24 saatte görülür ve 48 saatte itrah tamamlanır. Kanda olduğu gibi bütün SG nin %30-40 ı idrarda da asetilli şekilde bulunur. Serbest kalan kısımlar asetilli kısımlardan daha çabuk atılır.

Kanda SG nin serbest şekli ile asetilli şekli plazma ve yuvarlacıklarda ayrı nisbetlerde toplanır (plazmada %33-60; yuvarlacıklarda %40-67). Bu yuvarlacıklarda fazla kesafet bakımından SG, SA ya yaklaşır, fakat yine bu bakımdan bu iki cisim SP den uzaklaşırlar.

SG, Plevra ve Rachis mâyilerine az miktarda geçer, bu sonuncu mâyide görülen kesafet aynı dakikada kanda bulunanın ancak %20-30 u kadardır.

Çocuklarda, Stanier ve Stapleton, 48 saat içinde kilo başına 4 saatte bir 0,05 miligram ilâç verildikten sonra kanda 100 cc. de 2,14 miligramlık SG kesafeti buluyorlar. Aynı miktarda ST daha büyük bir seviyeye ulaşarak 100 cc. de 4,7 miligramı buluyor. Buna karşılık, idrarla çıkan sulfamid yekûnu her ikisinde birbirine yakındır (verilen SG nin %27 si, ST nin %25,8 i).

SG nin barsakta tam olarak imtisas etmeyişinin sebebi iyice bilinmiyor. Bazıları ilâcın karaciğer tarafından tutulduğunu ve barsak içine itrah edildiğini ileri sürdüler; fakat safrada bulunan dü-

şük SG kesafetleri bu nazariyeyi çürütmektedir (Hubbard, Butsch ve Aaron).

Böylece insandaki SG farmakolojisi hayvanda elde edilen sonuçları doğrulamaktadır.

**2. Klinikte kullanılan dozlar.** — İngiliz müellifleri (Med. Research. C.) büyüklerin had dizanterisinde şu dozları tavsiye ediyorlar: 3 gün müddetle 24 saatte 3-4 defada üçer gram, sonra 4 gün müddetle günde iki defa 3 gram, yani topluca, 7 günde 51-60 gram. Çocuklarda dozaj yarı yarıya indirilir.

Amerikalı müellifler (Smith) had vak'alarda başlangıç olarak kilo başına 0,1 gramlık bir doz ve sonra her 4 saatte bir yine kilo başına 0,05 olmak üzere ishâl kesilinceye kadar (24 saatte 5 den az ishâl) ilâç verilmesini ve sonra daha 3 gün aynı dozun 8 saatte bir tekrarlanmasını tavsiye ediyorlar. Bütün tedavi müddeti 14 günü geçmemelidir.

Kronik şekillerde Fairley ve Boyd 5 gün müddetle kilo başına her 8 saatte 0,1 gram verilmesini ve sonra daha 5 gün her 3 saatte kilo başına 0,05 gram olarak devam edilmesini tavsiye ediyorlar ve gerekirse bu şekilde tedaviye 14 gün istirahatten sonra tekrar başlanabileceğini söylüyorlar.

Tesiri barsak içinde görülebilmesi için SG nin ağız yolu ile verilmesi lâzımdır. Birlikte yapılacak başka tedavi tedbirleri idrarı artırmak ve dezidratasyon'u ve idrarda teressübü önlemek için hastaya bol miktarda sulu şeyler verilmektedir (İdrar 24 saatte 1500 cc. den aşağı düşmemelidir).

**3. Ârıza ve hâdiseler. Sansibilizasyon.** — Bütün öteki sulfamidler gibi SG de tahammülsüzlük yahut toksik arızalara sebep olabilir ve hastayı tekrar ilâca başlamağa karşı sansibilize edebilir. Fakat toplu olarak bu arızalar öteki sulfamidlerde görüldüğünden hem daha az, hem de daha hafiftir.

SG den ileri gelmiş ölüm vak'ası bilinmemektedir.

Tahammülsüzlükten yahut toksik olmaktan ileri gelen arızalardan literatürde görülenler şunlardır:

a) Ateş reaksiyonu: Bunting ve Levan, tropikal bir iklimde SG ile tedavi edilen 191 askerde yüksek bir toksik reaksiyon nisbeti (%11,5) kaydediyorlar; bu hal hastalarda dezidratasyon neticesi kanda normal olarak yüksek bir SG kesafeti meydana getiriyor. Arızalar arasında 18 ateş yükselmesi vardır.

b) Deri tezahürleri: Bunting ve Levan, daha çok morbiliform:

tipte birçok münteşir Rash vak'aları bildiriyorlar. Smith, tedavi gören 44 hastada 9 uncu gün 21 erüpsiyon vak'ası bildiriyor; fakat bu zat günde 24 gram SG gibi pek büyük bir miktar kullanmıştır!

c) Mantal konfüzyon: Grogton ve Diggle 3 vak'a bildiriyorlar; fakat bunların kullandıkları doz 4 saatte bir 10 grama kadar yükselmektedir!

d) İdrar ihtilâtları: SG nin idrar billûrları bulunuşunu Whyte (ortalama doz alan 25 hastadan 18 tanesinde) ve Bunting ile Levan (tropikal iklimde tedavi gören 93 vak'ada, ortalama dozlarla 22 hastada) görmüşlerdir. Bu müellifler, münferit bir kristallürinin sulfamid tedavisini kesmek için bir sebep teşkil etmediği kanaatindedirler.

Whyte ve Bunting ile Levan nadir olarak kan işeme görmüşlerdir.

e) Birleşik arızalar: Yukarıda bahsedilen tezahürler aynı hasta üzerinde birleşebilir; Cole'in müşahedesindeki gibi aynı hastada, 9 günde verilen 110 gramdan sonra, hem baş ağrısı, bulantı, ateş, Rash ve hem de kristallüri bir arada görülmüştür.

f) Sansibilizasyon: Yalnız Smith 8 hastada ilâcın bırakılıp tekrar alınmasıyle şiddetini artıran Rash vak'alarını bildirmektedir.

g) Son olarak şunu da söyleyebiliriz ki. SG nin uzun zaman kullanılışı kabızlık yapar (Osborne ve Jones).

### SUCCİNYLSULFATHİAZOL

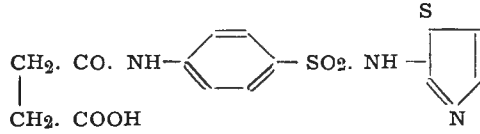
Sulfaguanidine, barsak kimyoterapisi için en ideal sulfamid değildir; çünkü: 1. Bu madde kana geçer ve toksik arızalara sebep olabilir; 2. Barsağın ülser'li lezyon'larına tesiri yoktur (Firor ve Poth).

1941 de Poth ve Knotts'un, sulfamidli bir cisim olup 1939 da Miller, Roch ve Moore tarafından sentetize edilmiş olan, succinyl-sulfathiazol ile yaptıkları araştırmalarda, bu yeni maddenin kuvvetli bir antibakteriyen tesiri bulunduğunu, pratik olarak gastro-intestinal tractus'da imtisas edilmediğini ve tedavi dozlarıyla toksik arızalar yapmadığını görmüşlerdir.

Succinylsulfathiazol'ün hassalarını anlatmak için, Poth, Knotts, Lee ve Inni'nin yazılarındaki bilgileri yakından takip edeceğiz.

## A. — ŞİMİK VE FİZİK VASIFLAR

Succinylsulfathiazol yahut Sulfasuccidine (SST): (2-P-Succinyl-amino-benzensulfamidothiazol)" dır. Açık formülü şudur:



SST alkolde, asetonda ve sodyum bikarbonatlı mahlûllerde erir. Serbest Carboxyle gruplanması dolayısıyla, bu cisme karşı şiddetli bir asid gibi tesir eder. 3 CO<sup>2</sup> yi serbest bırakarak onu dekompoze eder. SST suda az erir (37° derecelik suda 100 cc. de 70 miligram) idrardaki erime kabiliyeti bunun PH derecesine göre geniş ölçüde değişir.

SST nin sodyum tuzu 37° derecede haftalarca sabit kalmak üzere %25 sulu bir mahlûl verir.

## B. — TECRÜBE ETÜTLERİ

**Antibakteriyen aktivite.** — İn vitro. — W. B. Wood sentetik bir kültür vasatına katılmış olan SST nin koliform basillere karşı öteki sulfamidli cisimlerden daha az aktif olduğunu söylüyor. SA yı ünite olarak almak şartıyla mukayeseli aktivite endeksleri şunlardır :

Sulfanilamide	1
Sulfaguanidine	2
Succinylsulfathiazol	0,1
Sulfapyridine	20
Sulfadiazine	20
Sulfathiazol	50

İN vitro olarak SST nin antikulibasiller aktivitesi, en çok inhibition kudreti olan, ST den 500 defa daha az görünüyor.

A. Brewer SG yi Sonne tipi dizanteri basiline karşı in vitro olarak tesirsiz buluyor, fakat SST nin, kültür vasatındaki kesafeti ile doğrudan doğruya mütenasip olmak üzere, inhibition tesiri bulunduğunu söylüyor.

b) Buna karşılık, SS nin in vivo olarak koliform jermelere karşı

çok kuvvetli bir bakteriyostatik aktivitesi vardır. Köpekte günde kilo başına 0,25 gram SST en küçük aktif dozdur. Bu miktar kurutulmamış fekal maddenin her gramındaki koliform mikroorganizmaların sayısını 100,000 den 0,10 kadar indirmektedir.

Aynı zamanda ishâl maddelerinin evsafı da değişmektedir. Bunlar yumuşak bir duruma gelmekte ve yarı hazmolmuş maddeleri ihtiva etmekte, jelâtinli gibi bir manzara almakta ve kokusu kaybolmaktadır.

Eksperimantal olarak meydana getirilen kolon ülserleri koliform mikroorganizmaların inhibition'una engel olamıyor.

In vitro ve in vivo buluşlar arasındaki ayrılıkların sebebi ileride açıklanacaktır.

**2. Hayvanda imtisas ve itrah.** — ST ve SG ye nisbetle SST, barsak mucosa'sından pek az imtisas edilir.

Günde, kilo başına, 2,5 gramlık dozla, kanda elde edilen ST kesafeti 100 cc.de 15 miligramdır; idrarda billûr teşekkül eder ve gaitalarda ST bulunmaz.

Aynı miktarda SST ile kandaki kesafet ancak 100 cc.de 4 miligramı buluyor; idrardaki kesafet 100 cc.de 125 miligram olur, billûr teşekkülü yoktur, sulu gaitada her 100 cc.de 6,9 miligram SST bulunur.

Günde kilo başına 1 miligramlık dozlarla SG, kanda 100 cc.de 10-15 miligramlık bir seviye verir; idrarda bol miktarda billûrlar teşekkül eder, gaitada koliform basillerin sayısı orta derecede azalır, fakat hayvanların çoğunda ciddi toksik arızalar yapar.

Aynı dozlarla, SST kanda 100 cc.de 3,5 miligramlık bir kesafet seviyesi verir, idrarda 100 cc.de 36,5 miligramlık bir kesafetle. erimiş durumda bulunur, gaitada koliform basillerin hemen hepsi kaybolur ve, bu miktara aralıksız 6 hafta devam edildiği halde hile, hiç bir toksik arızaya meydan vermez.

Ağızdan verilen SG nin %30-40 ı idrarda tekrar bulunabildiği halde aynı şekilde verilen SST nin ancak %5 i bu yolla atılır, geri kalan %95 i barsak yolu ile çıkar.

**3. Köpekte toksisite.** — Yukarıda da da bildirdiğimiz gibi, ağız yolu ile verilen SST nin toksisitesi pratik olarak hemen hiçtir. Yüksek dozların uzun müddet verilmesi hiç bir zaman kristallüri'ye sebep olmaz ve hayvanlara otopsi yapıldığı takdirde bütün organlarının histologiquè bakımdan hiç değişmemiş olduğu görülür.

Hulâsa olarak, SST de, in vivo, kuvvetli bir antikolibasiler ak-

tivite ile organizmada az nisbette yayılmak ve pratik bakımdan da toksik olmamak gibi üç hassayı bir arada toplamaktadır.

**4. Tesir mekanizması.** --- SST nin in vitro tesirsizliğine karşı in vivo enerjik bir tesire sahip olması arasındaki bu gözle görülür aykırılık, SST nin barsak boşluğunda, 500 defa daha aktif olan, sul-fathiazol salıvermesi ile izah edilir. Bu hâdise, SST ile tedavi edilenlerin taze gaitalarını 37° derecede etüve koyup her iki maddeyi (yani SST ve ST) doze etmekle, kolayca ispat edilebilir. Böylece gaitanın ST bakımından gittikçe zenginleştiği görülecektir.

SST ve ST nin hydrolyse işi hem barsak içinde hem de bazı dokularda, ve en çok karaciğerde görülür.

SST nin tedricen ST ye çevrilmesinin başka bir neticesi de şudur: Ağızdan SST alanların kanında hem ST hem de asetil ST hem de SST bulunur.

## C. — İNSANDA FARMAKOLOJİK DOZLAR

### TOKSİK REAKSIYONLAR

**1. Lüzumlu dozlar.** — Yukarıda adları geçen müellifler, kilo başına 0,25 miligramlık bir başlangıç dozdan sonra, 24 saatte 6 defaya bölünmüş olarak, aynı dozların verilmesiyle (70 kiloluk bir hasta için günde 17,5 gram) ancak gaitada koliform jermelerin, her 100 gram taze maddede, 1 milyondan 100 e kadar inmesi gibi mühim bir sonuç alınabilir. Barker de bu dozajı yeter bulmaktadır.

**2. İmtisat ve itrah.** — Barsaklarında leziyon bulunmayan 10 hastada günde şöyle böyle 18 gramlık yeter doz (kilo başına 0,25), kanda umumiyetle, 100 cc. de 1,5 miligramlık yahut biraz daha az bir seviyeyi tutabiliyor.

İdrarla atılan miktar, alınanın hemen % 2,2-4,1 ini buluyor. Bu mayide SST kesafeti, Kirby ve Rantz'ın müşahedelerine göre 100 cc. de 20 ile 62 miligram arasında değişiyor. Bu müellifler SST nin idrarda, tedaviye başlandıktan 1-3 gün sonra görüldüğünü ve ilaç kesildikten sonra da daha 3-5 gün devam ettiğini görmüşlerdir.

**3. — Gaita üzerine tesiri.** — a) barsak Flor'u. — En uygun SST dozunun koliform basillerinin sayısını her taze gaita gramında bir kaç milyondan 100 ve daha aşağı indirebilmesi için ortalama 5 gün lâzımdır.

SST nin, Shiga, Flexner ve Sonne tipleri dizanteri basilleri üze-

rine tesirleri birbirine yakındır; fakat tifo, paratifo, streptococcus fecalis, (enterocoque) ve proteus'ün çoğalması üzerine hiç bir görünür tesiri yoktur;

b) Gaitanın görünüşü üzerine tesiri. — SST gaitayı hacmi küçülmüş yarı akıcı ve kokusuz bir duruma getirir. Müleyyin tesiri ile 24 saatte 2-4 defa abdeste çıkartır; fakat ne açık bir diyare ve ne de barsak ağrıları yapar.

c) Elverişli olmayan faktörler. — Bazı faktörler SST'nin barsak flore'u üzerine olan inhibition tesirini güçleştirir:

— İlâcın barsak içinde tekâsüfünü azaltan sulu diyare;

— Gaita maddelerinin sertliği antiseptik tesire mekanik bir engel teşkil ettiğinden, ileri derecede kabızlık;

— Gaita maddelerini yağlı bir tabaka halinde saran, parafin likitlerin alınması.

Bu bilgiler SST'nin bazı mahzurlarını gösteriyor: 1. Dizanterinin had safhalarında daha az tesir eder görünüyor; 2. Kalın barsak üzerinde yapılacak ameliyatlardan önce barsak antiseptiği olarak kullanıldığı zaman préopératoire purgation'a mâni teşkil eder. Yine bu bilgiler SST'nin, kronik kabızlıktan sonra meydana gelen üriner enfeksiyonların tedavisinde kullanılabilmesi imkânlarını da göstermektedir.

Twyman ve Horton SST kullanılmasından sonra kolibasillerin azalması yüzünden barsak içinde K vitamini teşekkül edemeyeceği endişesini gösteriyorlar ve bu sebeple ilâçla beraber bu vitaminin verilmesini tavsiye ediyorlar. Bununla beraber SST tedavisinden sonra Hypoprothrombinémie'den ileri gelme hiç bir emorrajik arıza bildirilmemiştir.

**4. Toksikite.** — Orta miktardaki dozlarda SST (günde kilo başına 0,25 miligram) hiç bir toksik tezahüre sebep olmamakta ve iyi tahammülle karşılanmaktadır. Bazı hastalar kilo başına günde 0,5-1 gramlık dozlara hiç arızasızca tahammül göstermişlerdir.

Bu ilâçta pratik olarak toksisite bulunmamasına rağmen, Johnson ağızdan SST verilmekle bir agranulocytose vak'ası kaydetmiştir.

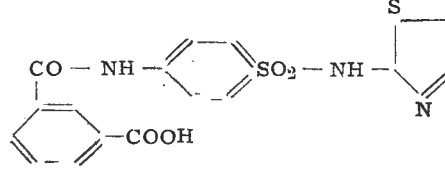
## PHTALYLSULFATHIAZOL

Phtalylsülfathiazol, serinin sonuncusudur. Moore ve Miller tarafından sentetize edilen bu maddenin 1943 de Poth ve Ross tarafından

teçrit tecrübeleri yapılmış ve SST gibi barsak mucosa'sından pek az imtisas ettiği; fakat çok kuvvetli bir antibakteriyen tesiri olduğu gibi aynı zamanda bazı elverişli olmıyan faktörlerden de müteessir olmadığı görülmüştür.

### A.— ŞİMİK VE FİZİK VASIFLAR

Phtalylsulfathiazol yahut sulfathalidine, sulfathiazol ile aromatik bir asid olan phtalique asidin birleşmesiyle meydana gelir. PST nin açık formülü şudur:



PST pratik olarak suda erimiyen hafif bir asiddir. Sulu bir sodyum bikarbonat mahlülü içinde suspension halinde bulunan PST tozu yavaş yavaş CO<sup>2</sup> neşreder. PST nin sodyum tuzu % 10 nisbetindeki sodyum idrat karşısında %20 nisbetinde ve sabit, bir sulu mahlül verir. Bir buz banyosunda bu mahlülü soğutmakla ve suyun PH derecesi 7 ye getirilmekle sodyum tuzunun tekrar kristalize olarak elde edilmesi mümkündür. PST nin sodyum tuzunun hydrolysé olmaya istidadından dolayı, mahlül tekrar 50° derecenin üstünde ısıtmamalıdır. Kendi mahlülünde tekrar kristalize edilen bu tuzun şu vasıfları vardır:

Sıcakta erime noktası 98°-99° santigrat; kaynama noktası 110°-115° santigrat'dır; 180° derecede tekrar katılaşıp ve 210°-220° arasında da dekompoze olur.

### B. — KÖPEKTE TECRÜBE ETÜTLER

1. **Antibakteriyen aktivite.** — Köpekte in vivo, PST, barsağın koliform flore'nun inhibition ajanı olarak SST den 2-4 defa daha aktif görünmektedir. Hayvanın yiyeceğine katılmış olarak her 4 saatte bir kilo 0,04-0,08 gramlık PST dozu, yine kilo başına 0,166 gramlık SST nin yaptığı sterilizan tesiri gösterir. Günde kilo başına 0,35 gramlık bir doz 3 gün içinde barsağın bütün koliform basillerini yok eder.

SST de olduğu gibi PST nin bakteriyen aktivitesi de electif'dir: Gaitadaki koliform basillere ve clostridialara karşı kendini gösterir, fakat Entérocoque (*Strepto. faecalis*) e tesir etmez.

**2. İmtisas ve itrah.** — PST barsaktan pek hafifce imtisas eder. Ağızdan verilen dozları artırmakla kandaki serbest yahut conjugué madde kesafeti pek az değişir. 1 günde kiloda 1,0 gramı bulan ve 6 defada verilen dozlarla kandaki seviye, 100 cc. kanda 3,3 miligramı hiç bir vakit geçmez.

Kilo başına günde, ağızdan 0,5 gramlık bir dozla idrardaki serbest PST kesafeti 100 cc. de 174 miligram ve conjugué şeklinki de yine 100 cc. de 210 miligramdır.

İlâcın uzun müddet kullanılışı hiç bir zaman böbrek fonksiyonunda bozukluk yapmaz. Bu madde organizmada toplanmaz.

**3. Toksikite.** — Ağızdan verilen PST nin toksisitesi yek gibi görünmektedir. Köpek kilo başına, bir günlük ve tek doz olarak 25 gram yahut yine kilo başına günde 0,5 gram olarak 6 hafta müddetle verilen ilâca hiç bir patolojik belirti göstermeden tahammül edebilmekte ve otopsi köpekte hiç bir organda değişiklik göstermemektedir.

## C. — İNSANDA FARMAKOLOJİ. DOZLAR

### TOKSİK REAKSİYONLAR

**1. İnsanda imtisas ve itrah.** — PST barsakta tekâsüf eder ve idrardan ancak pek az imtisas ederek kana geçer. Günde kilo başına 0,25 gram ve 6 defada verilmekle idrarda bulunan PST alınan toplu miktarın %3,35 ine tekabül eder. Kilo başına 0,125 gramlık bir dozla idrarda bulunan miktar, alınanın %4,48 idir.

**Gaita maddeleri üzerine tesir.** — a) mikrop Flor'u. — Hayvanda olduğu gibi insanda da barsaktaki koliform flor'unu işe yarar sayıda azaltabilmek için SST den iki defa daha az dozlara ihtiyaç vardır. Taze gaita maddesinin her gramında kolibasillerin sayısını 2-3 gün içinde bir milyondan 10 ve daha aşağıya düşürmek için sadece bir olmak üzere kilo başına 0,017 gram gibi küçük bir doz kâfi gelmektedir.

Antibakteriyen tesir, dozların azalmasıyla düşer, fakat ne de olsa yine bir miktar kalır. Günde, kilo başına 0,0625 gram gibi küçük bir doz, gaita maddesinin her gramında koliform jermeleri

100,000 den 10,000 e düşürür ki, bu da jerm sayısının %99,9 nisbetinde azalması demektir.

PST, ülseröz kolit gibi hastalıkların gerektirdiği uzunca tedavilere uygun gelmektedir.

PST, Flexner tipi dizanteri basiline karşı çok müessir görünmektedir.

b) Gaita maddelerinin görünüşü. — PST nin müleyyin tesiri yoktur, gaitayı daha az kokulu hale getirir.

c) Elverişli olmıyan faktörler. — SST nin aksine, PST sulu gaitalarda tesirini gösterir, bu mühim nokta had ishali vak'alarda, barsağın büsbütün boşaltılmasını gerektiren barsak cerrahisi vak'alarında hastayı ameliyata hazırlamakta, PST yi SST ye üstün bir duruma getirmektedir.

3. **Tedavi dozları.** — Poth ve Ross, had dizanterilerde günde her dört saatte bir ve en çok 12 defa tekrarlanmak üzere kilo başına 0,04 gram tavsiye ediyorlar. Sonra, tedaviye kilo başına 0,06 olarak ve abdestler normal duruma gelinceye kadar devam ediyor.

4. **Toksisite.** — Toksisite mühim değildir. Kana geçme keyfiyeti pek hafif olduğu için idrarda hiç bir vakit kristal toplantılarına rastlanılmaz.

Bununla beraber Poth ve Ross bir kadında SST den sonra olduğu gibi PST den sonra da ateş yükselmesi, baş ağrısı ve mide bulantıları gördüklerini bildirmişlerdir.

## TEDAVİ TATBİKLERİ

Barsaklarda antiseptik tesiri olan sulfamidli cisimler 3 tatbik sahası bulmuşlardır:

— Had barsak enfeksiyonları: Basilli dizanteri, enfeksiöz diyare, ülserli kolit ve kolera;

— Dizanteri ve tifo jermi portörlerinin sterilizasyonu;

— Barsak şirürjisinde hastayı ameliyata hazırlama.

Sulfaguanidine ve succinylsulfathiazol'ün kullanılışı 1941, phtalylsulfathiazol'ünki ise 1943 de başlar.

## A. — HÂD VE KRONİK BASİLLİ DİZANTERİ

Sulfamidli cisimler, basilli dizanterilere karşı elde bulunan tedavi vasıtaları arasına öyle bir yeni ve faydalı silâh katmıştır ki, şimdi Shiga tipinden ileri gelen dizanterilerden başkasında seroterapi'ye başvurmağa lüzum kalmıyor.

Fransa'da Sulfanilamide (Gounelle) yahut Sulfapyridine'in (Corteil, Pellarat ve Huber) tedavi kıymeti iyice tanınmıştır. Bazı Amerikalı müelliflerde Sulfathiazol'ün müessirliğini gösterdiler (Jannet, Heuberns ve arkadaşları).

1941 denberi neşredilmiş olan müşahedelerde, SG ve SST'nin ayrı ayrı yahut bunların daha eski sulfamidlere karşı olan üstünlükleri çeşitli şekilde kıymetlendirilmiştir. Pek yeni olan PST daha henüz geniş ölçüde tecrübeden geçmemiştir.

Elde edilen başlıca sonuçları şöyle hulâsa edebiliriz:

1. **Sulfaguanidine** basilli had dizanteride tesirlidir. Anderson ve Cruikshank, Lyon, Bulmer ve Priest ile Scott'un ellerinde orta dozlarla süratli neticeler vermiştir. Sulfamidin verilmesiyle Toksik enfeksiö tablo değişiyor ve ateş, bazan gösterişli bir şekilde, daha 48 inci saatte düşüyor. Abdestlerin normal duruma dönüşü 3-4 gün içinde oluyor; bazı vak'alarda ishallerin sayısı 24 saat içinde beşe düşüyor (Brewer).

Aynı müessirlik Bulmer ve Priest ve Fairley ve Boyd'un müşahedelerinde gerek büyüklerde (askerler) ve gerek çocuklarda görülmüştür.

Tedaviye ne kadar erken başlanırsa alınacak sonuçlar da o kadar güzel oluyor (Fairley ve Boyd). Marshall ve arkadaşları, hastalığın başlamasından itibaren 1 veya 2 nci günde tedaviye alınan çocuklarda hep memnunluk verici neticeler alınmıştır: Bütün vakalarda ateş 28 saat içinde 38 in altına düşmüş ve artık hep normal kalmıştır; 12-36 saat içinde dezidratasyon durmuş ve diyare 1-3 günde kesilmiştir. Geç olarak 4-11 inci günlerde tedaviye alınan 10 çocukta alınan sonuçlar dağınıktır: Bazıları birinci gruptaki gibi cevap vermiş, bazılarında da hastalık, SG den müteessir olmadan gelişmiştir.

Gudex ve arkadaşlarına göre Sulfaguanidine, dizanterinin sebep olduğu işten kalma müddetini (1914-1918 harbindeki) 141 günden 24 güne indirmiştir. Hastaların gaitalarında dizanteri basilleri-

nin kayboluşu SG tedavisi sırasında oluyor ve müteakıp haftalarda da öylece kalıyor (Marshall ve arkadaşları).

SG ile tedavi bununla birlikte yapılacak başka tedavileri lüzumsuz kılmaz; meselâ Shiga tipinde serum tedavisi; rechloruration, bizmut, kireçli ve afyonlu ilâçlar gibi. SG, bakteriyostatik ve anti-Shiga serumu da antitoksik olduğu için ikisinin birlikte yürütülmesi pekâlâ uygundur.

Fakat nihayet bazı başarısızlıkları da hesaba katmak lâzımdır. Brewer, 26 hastada 19 çabuk şifa, 5 tane kronikleşme kaydetmiştir ki, bunlarda 2-4 hafta kadar, kolon'a antiseptik lâvajlar yapılması gerekmiştir.

İhtilâtlara karşı (artrit, konjonktivit, iritis) SG nin tesiri muhakkak değildir (Fairley ve Boyd).

**2. Sulfaguanidin,** Subakut yahut kronik basilli dizanterilerde aktivitesini muhafaza ediyor gibi görünmektedir (Manson - Bahr). Her çeşit tedaviye karşı gelen, basilli dizanteriden ileri gelme kolit ülserasyon'larını iyi edebilecek durumdadır (Fairley ve Boyd). Bu şekillerde kullanılan dozlar hem daha yüksek hem de daha devamlı olmalıdır. Brewer, 6 günde 90 gram SG alan hastaların yalnız %55 inde sigmoidoskopi ile kontrol edilen şifa elde etmiş, halbuki 10 günde 160 gram alanlarda şifa nisbeti %77 yi bulmuştur.

**3. Succinylsulfathiazol** teorik olarak, dizanterinin had şekillerinde müessir olmaması gerekir (Cruikshank). Bununla beraber bazı müellifler, hastalığın bu safhasında SST ile alınmış müsait neticeler bildiriyorlar (Lyon). Smith ve arkadaşları, Flexner tipindeki bir salgın sırasında üç hasta serisini karşılaştırmışlardır: a) hiç sulfamid almıyan 6 hasta; b) 10 tane SG ile tedavi edilen ve c) 14 tane de SST tedavisi gören. (a) grupunda 4 ölüm vardır; (b) grupunda 1 ölüm, 8 şifa, bir tane de sonradan SST yerine SG nin konulmasıyla iyi edilen kronikleşme vardır; (c) grupundaki 14 vakada 1 ölüm, 12 şifa, yâni %85 iyi netice kaydedilmiştir.

SST nin had basilli dizanterilerdeki iyi tesiri daha geniş ölçüde tecrübelerle de teyit edilirse, bu sulfamid, toksisitesi olmaması bakımından, SG nin yerini alacaktır.

Fakat şimdilik SST, daha çok, kronikleşmeye istidat gösteren basilli dizanterilerde faydalı görünmektedir (Cruikshank). SG ile 7-10 günlük tedaviden sonra başarı elde edilemeyen bütün vakalarda, SST nin onun yerine ikamesi uygun olur.

**4. Dizanterinin sulfamidle tedavisinin klasik tedavi usulleri ile mukayesesi.** — Jemiesson ve arkadaşları hastalardan 50 tanesini sadece müşhille tedavi ediyorlar, 50 tanesine kireçli ilâçlar veriyorlar ve geri kalan 100 hastaya da SG veriyorlar. Bu ilâçlar tedavi edilenler serisinde, abdestlerin normale dönüşü ortalama 5 günde oluyor; kireçle tedavi edilenler de 6 günde ve birinci gruptakilerde de 3-6 ncı günde görülüyor. Aradaki fark mühim değil gibi görünüyor; fakat SG, vak'aların %70 inde gaita maddelerini sterilize etmiştir, halbuki şahit gruplarda basiller ancak vak'aların %50 sinde kaybolmuştur.

Opper ve Hale, 1939-1940 arasında âdi usullerle 38 hastayı tedavi etmişler: Bunlardan %67 sinde hastaların bir ay ve daha fazla zaman abdestleriyle basil çıkardıklarını görmüşlerdir. 1941-42 yıllarında SG ile tedavi edilen 33 hastanın %88 inde gaitalar dizanteri jermeleri bakımından steril olmuş ve bu durum 105 gün sonrasına kadar devam etmiştir.

Şu halde SG, bir taraftan klinik şifa ihtimalini artırıyor ve öte taraftan da abdestlerin daha çabuk ve daha devamlı olarak sterilizasyon'unu sağlıyor ve böylece rechute'leri ve hastalığın etrafa yayılmasını önüyor.

**5. SG nin öteki sulfamidlerle mukayesesi.** — Scarding, SG nin had dizanterilerdeki tesirini SA ve SP ninkilerle karşılaştırıyor. Mukayese ölçüsü olarak abdestlerin normale dönüş gününü ve hastanede kalış müddetini ele alıyor, bu müellif böylece üç ilâç arasında ölçmeğe değer hiç bir fark bulmuyor. SG nin ötekilere olan tek ve hakikî üstünlüğü az toksik oluşundadır. Hakikaten, SP ve ST nin idrar ihtilâtlarına müsait oluşu, bunların had dizanteri gibi, dezidratasyon yapan ve dolayısıyla de idrar miktarını azaltan, bir hastalıkta kullanılmalarını daha az indiqué bir duruma sokmaktadır.

**6. Dizanteri basili çeşidinin oynadığı rol.** — Çeşitli dizanteri hastalarının SG ve SST nin tesirine karşı durumları çok değişiktir. Bütün müelliflerin mütalâasına göre, Shiga, Flexner ve Flexner'in (Newcastle) çeşidi hassastır (Adams ve Atwood). Buna karşılık Sonne çeşidi çok daha az hassastır. Had dizanterili hastaların gaitalarında bu identifié edildiği takdirde SG den ilk günde 30 gram ve sonraki birçok günlerde de, günde 7 gram verilmelidir. (Osborne ve Jones). Hakikatte, Sonne tipi dizanteri, 1-2 gün süren, âdi bir diyare şeklinde kendini gösteren hastalığın gizli seyreden bir

şeklidir. Bu duruma göre mühim olan mesele hastalığın had safhasının klinik şifası değil fakat, bu tipteki enfeksiyonda görülen, jerm portörlerinin bakteriyolojik olarak iyi olmasıdır.

7. **Hulâsa.** — Fairley ve Boyd 500 basilli dizanteri vak'asına ait etüdlerinde sulfaguanidinin endikasyonlarını şöyle hulâsa ediyorlar:

- a) Shiga tipi olduğu anlaşılan basilli dizanteriler;
- b) 1: gaitada bol kanla birlikte ciddi barsak belirtileri gösteren; 2: ileri derecede toksemi yahut dezidratasyon görülen her tipteki basilli dizanteriler;
- c) Ağır başlangıçlı dizanterilerde: algidité; bol kusmalar, kolera tipinde abdestler, adale krampları;
- d) 40 yaşından ileri hastalarda;
- e) İhtilâtlı dizanterilerde;
- f) Başka bir hastalığın seyri sırasında başgösteren dizanterilerde;
- g) Kronik şekle geçmiş olup kolonda ülserasyonlar ve geniş iltihabî lezyonlara (ülserli kolitlerdeki gibi) sebep olan dizanteri vak'alarında.

## B. — MEMEDEKİLERİN VE ÇOCUKLARIN ENFEKSİYÖZ DİYARELERİ

SG ve SST ile vadedici sonuçlar alınmıştır.

1. **Sulfaguanidine.** — Biri Halpern ve Cunningham'ın ötekisi Tudor'un olmak üzere iki etüd, çocuğun spesifik olmıyan enfeksiyonlu diyaresinde, SG ve ST'yi mukayese etmektedir. Bu iki etüd, adı geçen iki sulfamidin hemen hemen aynı tesir derecesine sahip oldukları sonucuna varıyor. İlk iki müellif sulfamid tedavisiyle 4-5 günde normal abdestler sağlıyorlar; halbuki sulfamidsiz olursa gaita maddeleri ancak 12,5 günde normal görünüşe dönüyor.

Henderson, SG nin kullanılmağa başlamasındanberi memedekilerin gastro - enterite'lerindeki pronostic'lerde göze çarpacak bir değişikliğin meydana geldiğini söylüyor. Bir hastanede 1940 da bu hastalığın sebep olduğu ölüm nisbeti 30 vak'ada %70; 1941 de 29 vak'ada %86 ve 1942 de 13 vak'ada %69 olmuştur. 1942 de SG ile 30 meme çocuğunda ölüm %10 a düşüyor. Kullanılan dozlar başlangıç olarak 0,75 gram ve sonra her 4 saatte bir 0,5 dir. yalnız müs-

tesna olarak prematüre'ler başlangıç doz olarak 0,5 gram ve müteakıp dozlar için de 0,25 almışlardır. Tedaviye en aşağı 10 gün devam edilmiştir.

**Succinylsulfathiazol.** — Twyman ve Morton, 22 çocuk kolerasında meme çocuklarının yarısını SST ile tedavi etmişlerdir (başlangıç doz olarak libre başına 2 grain ve müteakıp doz olarak dört saatte bir 1/2 grain). Tedavi edilemeyen grupta 4 ölü; SST ile tedavi edilen grupta ise, yeter miktarda ilaç almamış bulunan, 2 ölü vardır. Tedavi gören grupta abdestler 24 saat içinde normal olmuş, çocuklar süratle kilo almışlar ve hastanede kalış müddeti şahit gruptakilerinden yarı yarıya aşağı olmuştur.

### C. — TİFO

Hall, tifonun ve paratifo A'nın tedavisinde SG ile hep menfi sonuçlar bildiriyor.

### D. — BRUCELLOSE

Davis, 18 brucellose vak'asında SST ile iyi sonuçlar almıştır: 10 vakada şifa, 6 vak'ada salâh görülmüş ve 2 tanesi de tedaviye cevap vermemiştir. Klinik neticeler, subakut seyirleri ayları geçen vak'alarda bile, sulfamid tedavisinin 1-2 nci haftasında görülmüştür. Malta hummasında SST kullanılmasının ilgi uyandırıcı tesirlerinden biri tedaviyi takip eden haftalar içinde serum aglütinasyonun'a ait titre'lerin yavaş yavaş düşmesidir.

### E. — KOLERA

Carruthers'in SG'nin kolera tedavisinde faydası sabit olmadığı mütalâasına karşılık başka iki müellif başka mütalâa ileri sürüyorlar. Chopra bu ilaçla tedavi edilen hastalarda ölüm nisbetinin mühim surette düştüğünü bildiriyor. Huang tedavi ettiği 22 hastada ancak bir tek ölüm kaydetmiştir. Hastalar süratle iyiliğe doğru gidiyorlar, kusmalar ve kramplar 3-4 saatlik tedaviden sonra kayboluyor ve gaita maddelerinde 8 saat sonra vibrion görülmüyor<sup>[1]</sup>.

[1] S. C. Lahiri (Indian Med. Ass. 1945.14.113) calomel ile tedavi edilen 176 kolera vak'asında % 29,5 ölüm, ST ile tedavi edilen 25 vak'ada % 28 ölmü ve SG ile tedavi edilen 114 hastada da % 14,9 ölüm kaydediyor.

## F. — ÜLSERLİ KOLİT

1. **Sulfaguanidine.** — Kirsner ve arkadaşları ile Stickey ve arkadaşlarına ait olarak iki etüd, bu hususta büsbütün menfi neticeler bildiriyor.

2. **Succinylsulfathiazol.** — Crohn, 25 hastada, günde kilo başına 0,25 gramlık dozlarla, ve 5 günlük aralıklarla ayrılmış olarak, onar günlük müddetlerle yapılan tedavi sonuçlarını bildiriyor. 11 hastada açık olarak salâh görülmüş ve 5 tanesi de klinik bakımından kısa bir zamanda iyi olmuş gibi görünmüşlerdir<sup>[1]</sup>.

3. **Phtalylsulfathiazol.** — Bu sulfamidli cisim, çok uzun müddet verilebilmesi bakımından en seçme ilâç gibi görünüyor.

Poth ve Ross altı hastayı günde kilo başına ve her 4 saatte bir 0,02 gram PST ile en aşağı 5 hafta tedavi etmişler ve bu hastalardan biri tam 10 ay bu tedavide kalmıştır. Bütün vak'alarda, gaitada cerahatin azalması, anal fistüllerin iyileşmesi ve sigmoidoskopi ile barsak structure'ünün normal duruma girmesi ile beliren iyi sonuçlar alınmıştır.

4. Son olarak şunu söyleyelim ki Şvartz, ülserli kolitlerin tedavisinde yeni bir sulfamid olan Salicylazosulfapyridine ile iyi neticeler almıştır.

## C. — DİZANTERİ JERMİ PORTÖRLERİ

Evvelce bildirdiğimiz gibi had dizanterinin SG ile tedavisi, eski tedavi metodlarından daha çok nisbette ve daha uzun süren, gaita maddeleri sterilizasyon'unu sağlamaktadır.

Epidemiler sırasında ve hastalığın andemik olarak bulunduğu bölgelerde dizanteri jermi taşıyanların çokluğu bakımından, gaita maddelerinde çeşitli dizanteri basillerini yoketmek hususunda SG, SST ve PST nin faydalarını incelemek elbette enteressan olacaktır.

1. **Sulfaguanidine.** — a) Shiga dizanteri basili. — SG burada müessirdir. Hardy ve arkadaşları 101 kişilik bir jerm portör'ü kütlesini 4-10 gün aralıksız olarak günde 15 gram SG ile tedavi etmişlerdir. Alınan neticeye göre: Bu kimselerden %60'ı tedavi sonunda sterilize olmuşlar ve buna karşılık bu tedaviye tâbi olma-

[1] H. M. Pollard (Gastroenterology 1945.4.4.) 36 ülserli kronik kolit vak'asında günde 12 gram SST yi başarı ile kullanmıştır.

yan. 67 kişilik bir grupta %60 kişi basil çıkarmakta devam etmişlerdir.

b) Flexner dizanteri basili. — Smith 44 kadında, ilk günlerde günde 24 gram kadar çıkan yüksek dozlarla %100 başarı elde etmiştir. Fakat arızaların çokluğu göz önünde tutulursa, bu kadar yüksek dozlar tavsiyeye lâyık değildir. Buna karşılık günde 4 gram gibi pek küçük dozlarda gaita maddelerinin devamlı sterilizasyon'u için kâfi değildir (Opper ve Hale).

c) Sonne dizanteri basili. — Bu jermiden ileri gelen dizanteri vak'alarının SG'nin tesirine, nisbeten karşı gelmesine rağmen, Scott bir kere bir çocuklar müessesesinde meydana çıkan epidemiyi, portörlere günde üçer defa 0,50 gramlık dozlar vermek suretiyle önlemiştir. Jannet ve arkadaşları da iyi neticeler almışlardır.

d) Alkalescens dizanteri basili. — Patojen rolü ancak pek son zamanlarda anlaşılmış bulunan bu çeşit, Rantz ve Kirby'nin tedavi ettikleri 10 jerm taşıyıcı da SG'nin tesirine karşı hassas görülmüştür; verilen dozlar günde 12 gram ve toplu olarak ortalama 50 gramdır.

Hulâsa olarak, SG, belki yalnız Sonne tipi müstesna olmak üzere, gaita maddelerinde her çeşit dizanteri basilini kaybedebilecek durumda görülüyor. Gündelik ortalama doz 12-15 grama kadar çıkmalıdır ve bu miktara 5-7 gün devam edilmelidir. Bu tedavi bazı ârizalara sebep olabilir.

2. **Succinylsulfathiazol.** — Bu sulfamidli cisim toksik hâdiselere sebep olmaz ve dizanterinin had vak'asındaki gibi, tesiri diyare yüzünden kaybolmaz. Şu halde, jerm taşıyıcıları için, günde ve kilo başına 0,25 gram gibi iyice tâyin edilmiş dozlarla, bu en iyi ilâçtır.

Bahis mevzuu olan dizanteri basilinin çeşidi ne olursa olsun, SST müessir görülmüştür.

Böylece, Hardy ve arkadaşları, Shiga tipi jerm portörleri üzerinde çok mükemmel sonuçlar almışlardır; Barker, gaita maddelerinden, Flexner ve alkalescens tipindeki basilleri yok etmeğe muvaffak olmuştur. İki yazı Sonne tipi basillerdeki sonuçları bildiriyor: Brewer 5 günde 44 gram SST ile 16 hasta dan 15'inin gaitalarını steril duruma getirebilmiştir; Eisenoff ve Goldstein, çeşitli sulfamidlerle tedavi edilmiş 83 çocukta %90 müsait sonuç almışlar ve bunlardan en iyileri SST ve sulfadiazine ile alınmıştır.

3. **Phthalylsulfathiazol.** — Poth ve Ross, PST'nin vasıflarını

göz önüne alarak, bu sulfamidli cismin, dizanteri basili portörlerinin temizlenmesinde, SST'nin yerini tutacağını düşünüyor.

## H. — TİFO JERMİ PORTÖRLERİ

Tifonun tedavisinde olduğu gibi bunun jermelerini taşıyanların temizlenmesi işinde de SG'nin faydası şüpheli görünmektedir.

Levi ve Willen, bir hafta müddetle günde kilo başına ve her 8 saatte bir 0,50 gram SG vermekle gaitalarındaki tifo basillerinin kaybolduğu bir vak'a bildiriyor; aynı dozlarla Saphir ve arkadaşları 5 vak'ada 5 başarısızlık almışlardır. Hoagland günde 20 gramlık yüksek dozlarla iki başarı elde etmiştir; fakat bir ikinci yazısında, aynı müellif, 60 portör çocuğu inceleyerek, tifo basili çıkışının çok defa kendiliğinden durduğunu kabul etmek zorunda kalmıştır.

SST ve PST bu hususta tecrübe edilmemiştir.

## I. —CÖLON CERRAHİSİ

SST ve PST'nin tatbik yerlerinden en enteressanı, kalın barsak üzerinde ameliyat görecekt hastaların ameliyattan önce hazırlanmasında ve ameliyat sonu tedavisinde kullanılmasıdır.

Poth, cölon üzerinde çeşitli ameliyatlar yapılan 50 vak'ada alınan neticeleri bildiriyor. Çeşitlerine göre, bu ameliyatlar şunlardır:

Abdomino - peritoneal rezeksiyon	16 vak'a
Hemen anastomoz'la birlikte sigmoid neşri	14 »
Cölon transvers kanseri rezeksiyonu ve anastomoz	3 »
Caecum, asandan cölon neşri ve ileocolostomie	7 »
Fekal fistuller rezeksiyon'u	6 »
Urétéro - sigmoidostomie	3 »
Recto - Veginale fistül tamiri	1 »

Hastalara ilk olarak günde kilo başına 0,50 gramlık bir doz veriliyor, sonra, buna, gaita maddelerinin her gramında koli basilleri 1000 den aşağı düşünceye kadar devam ediliyor; bu, SST'nin 3-5 gün kaçır verilmesini gerektiriyor. Sulfamidin iyice tesir edebilmesi için, hastaya parafin likit vermekten çekiniliyor ve diyare varsa afyonlu bir ilâç veriliyor. Barsakta gıda artıklarının miktarını azaltmak için, hasta, acide aminé ve karbon idratı mahlûtundan ibaret olan «Nutramigen» ile besleniyor.

Ameliyattan sonra, hasta ağız yolu ile 30 sm<sup>3</sup> ılık su ile alabilecekle duruma gelir gelmez tekrar SST ye başlanıyor ve, hastaya ameliyatta aynı zamanda bir cölique anastomoz yapılmışsa, böylece 12 gün devam ediliyor.

Elde edilen neticeler hayret vericidir. Ameliyattan sonraki karın gerilmesi pek az; gazlardan ileri gelen karın ağrıları pek hafif ve az devamlı oluyor. 50 ameliyatlı hastada bir tek derin apse teşekkülü bile olmamış, yalnız, teknik zorluğundan ileri gelme bir tane peritonit kaydedilmiştir.

Allen ve Behrend ayrıca cölon cerrahisinde ameliyat sonu safhasının, SST sayesinde çok sadeleştiğini bildiriyorlar<sup>[1]</sup>.

Poth ve Ross phtalylsulfathiazol'ün bulunmasından sonra bütün cölon ameliyatı hazırlamalarında, bu hazırlama işleri arasında müshil vermeye de mâni olmadığı için, bu sulfamidi tercih ediyorlar. Lüzumlu PST dozu, 3-5 gün aralıksız devam edilmek şartıyla, günde kilo başına saatte 0,02 şer gramdır.

## SONUÇLAMA

Sulfaguanidine hâd basilli dizanterilerde en seçme ilâç olarak kalamaktadır. Miktarın üçte birinin kana geçmesi keyfiyeti bu ilâca yalnız bir lokal antiseptik tesir değil, aynı zamanda Toksi - enfeksiyon'u karşılayan umumî bir tesir de sağlamaktadır.

Succinylsulfathiazol'ün hemen yalnız barsak boşluğunda tekâsüfü, bu ilâcı subaku<sup>t</sup> ve kronik basilli dizanterilerde, dizanteri jerm taşıyıcıların sterilizasyonunda ve cölon şirürji'sinde bilhas-sa tesirli kılmaktadır.

Phtalylsulfathiazol, eğer bundan sonraki araştırmalar ilgi çekici hassalarını teyit ederse, belki ileride aynı hastalıkların tedavisinde SST'nin yerini alacaktır.

## BIBILOGRAPHIE

1. BEAUMONT, G. E. et DODD, E. C. (1943), «Recent advances in medicine», J. A. Churchill, Ltd., London.
2. FRISK, A. R. (1943), «Sulfanilamide derivatives». Acta Med.

[1] Mackenzie, ameliyattan önce 4 gün müddetle, günde 20 gram SST verilmesini tavsiye ediyor. Bundan aşağı dozların her vâki'iyetinde netice vermediğini ileri sürüyor.

- Scandinav., supplém. 142.
3. MEDICAL RESEARCH COUNCIL WAR MEMO N° 10 (1943), «The Medical use of sulphonamides», H. M. Stationery Office, London.
  4. SMITH, F. C. (1944), «Sulfonamide therapy in medical practice» F. A. Davis Co, Philadelphia.
  5. ADAMS, J. W. Jr. et ATWOOD, R. T. (1944), War Medecine. Chicago, 5, 14.
  6. ALLEN, A. W. (1943), Surgery, 14, 350.
  7. ANDERSON, D. E. W et CRUIKSHANK, R. (1941), Brit. Med. J., 2, 497.
  8. BARKER, P. S. (1943), Amer. J. Digest. Dis., 10, 443.
  9. BEHREND, M. (1944), S. Clin. North. Amer., 24, 238.
  10. BOLAND, E. R. (Discussion communication Fairley et Boyd).
  11. BORNSTEIN, S. et STRAUSS, L. (1941), Proc. Soc. Exper. Biol., N. Y., 47, 112.
  12. BOYD, J. S. K. (1944), Lancet, 2, 90.
  13. BREWER, A. E. (1943), Brit. Med. J., 1, 36.
  14. BREWER, A. E. (1943), Lancet, 2, 471.
  15. BUNTING, J. J. et LEVAN, N. E. (1943), Journ. Amer. Med. Ass., 125, 773.
  16. CARRUTHERS, L. B. (1942), Tr. Roy. Soc. Trop. Med. et Hyg., 36, 89.
  17. CHOPRA, R. N., de MONTE, A. J. H., GUPTA, S. K. et CHATTERJI, B. C. (1941), Indian Med. Gaz., 76, 712.
  18. COLE, S. L. (1942), Journ. Amer. Med. Ass., 120, 196.
  19. CROFTON, J. W. et DIGGLE, G. (1944), Lancet, 1, 367.
  20. CROHN, B. B. (1943), Gastroenterologia, Basel, fév., 140.
  21. CRUIKSHANK, R. (discussion communication Fairley et Boyd).
  22. CURRENT COMMENT (1943), Journ. Amer. Med. Ass., 121, 1353
  23. DAVIS, N. (1943), J. Indiana Med. Ass., 36, 390.
  42. EISENOFF, H. M. et GOLDSTEIN, H. (1943), Journal Amer. Med. Assoc., 123, 624.
  25. FAIRLEY, N. H. et BOYD, G. S. K. (1943), Tr. Roy. Trop. Med. et Hyg., 36, 253.
  26. FIROR, W. M. et JONAS, A. F. (1941), Ann. Surgery, 114, 19.
  - 26 bis. FIROR, W. M. et POTH, E. J. (1941), Ann. Surgery, 114, 663.
  27. GUDEX, T. V., FRY, F. O. et TAYLOR, W. H. (1943), U. S. Nav. Med. Bull., 41, 1613.

28. HALPERN, S. R. et CUNNINGHAM, J. (1942), *J. Pediatr.*, 21, 184.
29. HALL, L. C. (1942), *J. Pediatr.*, 21, 328.
30. HARDY, A. V., WATT, J., PETERSON, J., SCHLOSSER, E. (1942), *Pub. Health Rep.*, Wash, 57, 529.
- 30 bis. HARDY, A. V., BURNS, W. et CAPITO, T. (1943), *Pub. Health Rep.* Wash., 58, 689.
31. HENDERSON, J. L. (1943), *Brit. Med.*, 1, 410.
42. HOAGLAND, R. J. (1942), *Journ. Amer. Med. Ass.*, 120, 1211.
33. HOAGLAND, R. J. et FLEMING, J. F. (1942), *Hawaii M. J.*, 1, 307.
34. HUANG, J. (1944), *Journ. Amer. Med. Ass.*, 125, 23.
35. HUBBARD, R. S., BUTSCH, W. L. et AARON, A. H. (1941), *Proc. Soc. Exper. Biol. N. Y.*, 47, 132.
36. JAMIESON, W. M., BRODIE, J. et STIVEN, D. (1944), *Brit. Med. J.*, 1, 323.
37. JOHNSON, S. A. M. (1943), *Journ. Amer. Med. Ass.*, 122, 668.
38. KIRBY, W. M. M. et RANTZ, L. A. (1942), *Journ. Amer. Med. Ass.*, 119, 615.
39. KIRSNER, J. B., RODANICHE, E. C. et PAHNER, W. L. (1942), *Amer. J. Digest. Dis.*, 9, 229.
40. LEVI, J. E. et WILLEN, A. (1941), *Journ. Amer. Med. Ass.*, 116, 2258.
41. LUCHEST, P. F. et GILDERSLEEVE, N. (1943), *J. Pediatr.*, 22, 319.
- 41 bis. LYON, G. M. (1941), *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 116, 2440.
42. MACKENZIE, D. H. (1944), *Brit. Med. J.*, 2, 722.
43. MANSON-BAHR, P. H. (1942), *Brit. Med. J.*, 2, 346 et 374.
44. MARSHALL, E. K. Jr., BRATTON, A. C., WHITE, H. J. et LITCHFIELD, J. T. Jr. (1940), *Bull. John Hopkins Hosp.*, 67, 163.
45. MARSHALL, E. K. Jr. BRATTON, A. C., EDWARDS, L. B. et WALKER, E. (1941), *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 68, 94.
46. MATTIS, P. A., BENSON, W. M. et KOELLE, E. S. (1944), *J. Pharmacol. et exp. Therap.*, 81, 116.
47. MILLER, E., ROCK, H. J. et MOORE, M. L. (1939), *J. Amer. Chem. Soc.* 61, 1198.
48. MOORE, M. L. et MILLER, C. S. (1942), *J. Amer. Chem. Soc.*, 64, 1573.
49. OPPER, L. et HALLE, N. (1942), *Journ. Amer. Med. Ass.*, 119, 1489.

50. OSBORNE, W. H. et JONES, R. N. (1944), *Lancet*, 2, 470.
51. POTH, E. J. (1942), *Journ. Amer. Med. Ass.*, 120, 265.
52. POTH, E. J. (1943), *Texas State J. Med.*, 39, 369.
53. POTH, E. J., CHENOWETH, B. M. et KNOTTS, F. L. (1942), *J. Lab. Clin. and Med.*, 28, 162.
53. POTH, J. et KNOTTS, F. L. (1941), *Proc. Soc. exper. Biol.*, N. Y., 48, 129. et (1942), *Arch. Surgery*, 44, 208.
54. POTH, E. J., KNOTTS, LEE, J. T. et INUI, F. (1942), *Arch. Surgery*, 44, 187.
55. POTH, J. et ROSS, C. A. (1943), *Fed. Proc.*, 2, 89 et *Texas Rep. Biol. and Med.*, 1, 345.
56. — (1944), *J. Lab. Clin. and Med.*, 29, 785.
57. RANTZ, L. A. et KIRBY, W. M. M. (1942), *Journ. Amer. Ass.*, 118, 1268.
58. REUBENS, E., KAPLAN, M., BOAOWSKY, M. P. et BLATT, M. L. (1943), *J. Pediatr.*, 22, 70.
59. ROBERTS, T. L. et DANIELS, W. B. (1943), *Journ. Amer. Med. Ass.*, 122, 651.
60. SAPHIR, W., BAER, W. H. et PLOTKE, F. (1942), *Journ. Amer. Med. Ass.* 114. 964.
61. SCADDING, J. G. (1944), *Lancet*, 1, 784.
62. SCOTT, J. C. (1943), *Journ. Amer. Med. Ass.*, 122, 588.
63. SMITH, H. G. (1944), *Brit. Med. J.*, 1, 287.
64. SMYTH, C. G., FINKELSTEIN, M. G., GOULD, S. E. KOPPA, T. M. et LEEDER, F. S. (1944), *Journ. Amer. Med. Ass.*, 121, 1325.
65. STANIER, M. W. et STAPLETON, R. (1944), *Lancet*, 1, 356.
66. STICKEY, J. M., HEILMAN, F. R., BARGEN, J. A., et DEARING W. H. (1942), *Proc. Mayo Clin.*, 17, 33.
67. SVARTZ, N. (1943), *Gastroenterologia*, Basel, Feb. 140.
68. TUDOR, R. B. (1942), *J. Pediatr.*, 20, 707.
69. TURELL, R. et LEIFER, W. (1942), *Journ. Amer. Med. Ass.*, 118, 977.
70. TWYMAN, A. H. et HORTON, G. R. (1943), *Journ. Amer. Med. Ass.*, 123, 138.
71. WHYTE, J. H. S. (1944), *Brit. Med. J.*, 1, 373.
72. YANNET, H., LEIBOWITZ, A. et DEUTSCH, J. V. (1942), *Journ. Amer. Med. Ass.*, 120, 184.

## V. — SULFAMİDLER VE TÜBERKÜLOZ

Bazı müellifler mütad olarak kullanılmakta olan sulfamidli cisimlerin tesirini eksperimental tüberkülozda incelediler. Böylece Rich ve Follis sulfanilamide'le; Birkhaug bir azosulfamide'le ve Fladman ve Hinshaw, sulfapyridine'le, Ballon ve Gurnan da sulfathiazol ile kobayda hastalığın gelişmesinde şöyle böyle bir yavaşlama gördüler. Bu son iki müellif aynı zamanda hayvandaki istolojik âfetlerde de müsait değişiklikler kaydettiler. Bu sonuçlar, son zamanlarda, Petregnani vasatına 1/1000 nisbetinde sulfanilamide yahut sulfapyridine katmak suretiyle Koch basilinin üremesinin inhibe olduğunu müşahede etmiş olan C. H. Smith tarafından da teyit edilmiştir.

Bununla beraber bu sulfamidlerin insan tedavisindeki tatbikatı ümit kırıcı olarak kalmıştır, Zucker. Pinner ve Hyman, 13 akciğer veremlisine, kanda 100 cc. de 17-32 miligram kesafet seviyesi sağlayacak şekilde 5 gün sıraya damar içine yavaş damla ile sulfanilamide vermek istemişlerse de, klinik bir salâh elde edemedi, toksik ârizaların şiddeti yüzünden tedaviyi kesmek zorunda kalmışlardır.

1940 da, sulfonlu müstaklar serisinde yeni bazı sulfamidler, tecrübe bakımından enteressan hassalara sahip gibi görünmüşler ve insan tedavisi için bazı tatbikatı denenmiştir.

Bu serinin birincisi olan 4:4 - diaminophénylsulfone'la kobayda basilden ileri gelen leziyonların gelişmesini yavaşlatmak için gereken miktarlar yüksek derecede toksiktir (Feldman, Hinshaw ve Moses). İnsanda hiç tecrübe edilmemiştir.

4:4-diamino-diphénylsulfone'un müstaklarından bazı maddeler vardır. Bunlar arasında en önde Promine, Promizol ve Diasone gelir ve bunların kobayda olduğu gibi insanda da, toksisiteleri çok daha düşüktür.

Fakat şunu da söylemek lâzımdır ki, bu yeni sulfamidli cisimler tüberkülozun ideal kimyoterapisi meselesini henüz çözememiştir. Bununla beraber bunların kullanılmasıyla elde edilen sonuçlar,

bu cisimlere benzer durumda fakat daha az toksik olanlarının bulunmasına yol açabilecek mahiyettedir.

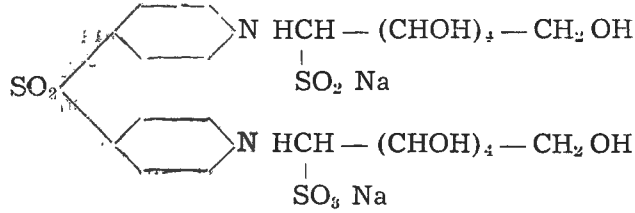
### PROMINE

(İngiliz müelliflerinin «Promin» i)

Birleşik Amerika'da Parke Davis and co. Lâboratuvarlarında sentetize edilen Promine, (4:4 - diazonediphénylsulfone)un dextrose sulfonate'ı ile kombinozonundan elde edilen:

Sodium p-p-diaminodiphénylsulfone - N. - N' didextrose sulfonate'dır; burada dextrose sulfonatinin rolü toksisiteyi azaltmaktır.

Açık formülü şudur:



Acı bir madde olan Promine suda çok erir ve kolayca, %40 nisbetinde mahlûller verir.

**A) Hayvan üzerinde tecrübe.** — Kobay üzerindeki tecrübelerin neticeleri Feldman, Hinshaw ve Moses'in bir sıra neşriyatında açıklanmıştır.

Bunların tecrübelerinde kullanılan hayvanlar, virülan insan B. K.sından deri altına öldürücü doz (0,005 miligram) zerketmek suretiyle, vereme tutturulmuştur. Kobaylar 3 gruba ayrılmıştır: Birinci grup kontrol işini görüyor, 3-7 (7 dahil) inciye kadar olan gruplara intan yapıcı zerkten 1-2-4 ve altı hafta sonra üçer gün promine veriliyor; 8 inci grupta da Promine'e B. K. zerkten iki gün evvel ağız yolu ile ve yiyeceklerine %1 nisbetinde karıştırılmak suretiyle başlanıyor.

Hayvanlar böylece günde 300 - 400 miligram ilâç almış oluyorlar. Tecrübe aralıksız 192 gün devam ediyor. Sonuçlar şunlardır:

a) Bütün hayvanlar, intradermoréaction'ları müsbet olmak üzere; vereme tutuluyorlar;

b) Şahit durumunda olan birinci grupta 12 kobay, en sonuncusu 189 uncu günde olmak üzere, kendiliğinden ölüyor: hepsinde jeneralize tüberküloz görülüyor.

c) Promine ile tedavi edilen 7 grupta 57 hayvan (%84) tecrü-

benin sonunda henüz hayattadırlar. Geri kalan 11 tanesi kendiliğinden ölüyor ve bunlarda hiç bir tüberküloz leziyon'u görülüyor; bunlar sulfamidin toksik tesiriyle ölmüşlerdir;

d) Öteki yaşayan hayvanların hepsi öldürülerek otopsileri yapılmış ve şunlar görülmüştür: 39 vak'ada yani %57 sinde: enfekte etmek için yapılan zerk yerinde ve civar bezelerde gözle görülür tüberküloz leziyonu var, fakat ne karaciğer, ne dalak ve ne de akciğerde hiç bir leziyon yok.

— 29 vak'ada yani %43 de: ne lokal, ne de jeneralize hiç bir leziyon yok;

e) Leziyonların kemmi bakımından azalışı görülüyor: kontrol işini gören grupta tüberkülozlu dalakların ortalama ağırlığı 17,4 gramdır; tedavi görenlerde ise 3,2 gramdır;

f) Leziyonlarda keyfi bakımdan değişme vardır: Kazeifikasyon hâlinde nekroz yoktur; çok defa leziyon'ları ankapsüle etmeğe çalışsan, bir fibröz reaksiyon vardır; âfetler bazı yerlerde kısmen yahut tamamen kalsifiyedir;

g) Bununla beraber hiç bir vakit tam bir sterilizasyon görülmemektedir: Makroskopik âfet göstermeyen 17 dalak'tan, yapılmış bir süspansiyon, başka kobaylara zerkedilince 17 de 9 tanesi tüberküloze oluyor;

h) Basil zerki ile sulfamid tedavisine başlama arasında 6 haftalık bir fasıla geçtiği takdirde artık Promine'nin koruyucu tesiri görülüyor.

Hulâsa: Promine tüberkülozun gelişmesini inhibe ederek organizmayı tam olarak sterilize edememiştir. Fakat, gerileyici anatomik bir processus meydana getirerek hastalığa karşı yavaşlatıcı bir tesir göstermiştir. Kısmen toksik tesirler de görülmüştür.

Armstrong, Rae ve arkadaşları yukarıda adı geçen tecrübeleri teyit ediyorlar, fakat aynı zamanda massif bir tüberküloz intanına karşı Promine'nin tesirsiz olduğunu da ispat ediyorlar (0,05 miligramlık B. K. zerki). Steenken, Heise ve Wolinsky, Virulent basil zerketmeden 3 hafta önce avirulent B. K. ile aşılınmış bir kobayda Promine kullanmakla tüberkülozun seyrinin daha da azaldığını görmüşlerdir.

**B) İnsandaki tatbikatı (Umumî bilgiler).** — Şimdiye kadar neşredilmiş yazılardan, Promine'nin kullanım şekli, dozları, toksik ârzaları, ve alınan sonuçlar hakkında şu bilgiler hulâsa edilebilir:

**1. Kullanış şekli.** — İlâç ağızdan ve zerk yollarıyla kullanılır.

mıştır. Ağızdan verilen dozlar, günde 1,2 ve 3,2 gram olarak değişiyor ve bu dozlar 24 saatte 3-4 defada veriliyor (Hinshaw ve Feldman). Günde 0,400 gramdan başlayıp, miktarın tedricen arttırılması tavsiye ediliyor.

Zerk şeklinde Vena yolu başta geliyor, çünkü adale içi ve hele deri altı yolu çok acı yapmaktadır.

Damara zerkte kullanılan doz, %40 lık sulu mahlül olmak üzere günde 15 grama kadar çıkabiliyor; bu günlük doz beşer gramlık 3 zerk, yahut 10 saatte daimî perfusion (yavaş akıtma) şeklinde damara veriliyor. Fasilalı zerklerin her biri, reaksiyonları önlemek için pek yavaş (10 dakikada) yapılmalıdır.

Crawford, plevra içine zerk için, %20 nisbetinde promine'li bir glüköze mahlülü kullanıyor.

Nihayet bir de Barach, Molmut ve Soroka tarafından promine'in sis şeklinde kullanılması tecrübe edilmiştir.

**2. Humorlarda konsantrasyon.** — 1,5 gramlık bir doz ağızdan verildikten sonra kandaki promine kesafeti aşağı yukarı 100 cc. 2,5 miligramdır, ve en yüksek kesafet seviyesi de 4,4 miligramdır 15 günlük tedaviden sonra, ilâç kesildikten bir hafta sonra, kanda bulunan sulfamid miktarı 100 cc. de 1 miligramdır (Heaf ve arkadaşları).

Günde, damara 15 gram zerikle kandaki kesafet 100 cc. de 4 ile 10 miligram arasında durur.

İlâç sefaloraşidiyen mayiine geçer (Hinshaw ve Feldman).

**3. İdrarla atılış.** — Promine idrarla pek çabuk ve çok miktarda çıkar, buradaki kesafeti kandakine nisbetle çok yüksektir, ve 100 cc. idrarla 100 miligrama kadar yükselebilir (Heaf ve arkadaşları). Bu sulfamid, idrar yollarında kristaller halinde teressüp etmez ve bundan dolayı da böbrek ihtilâtlarına meydan vermez (Toomey ve Takacs).

Promine kanda serbest olarak dolaşır ve öteki sulfamidlerdeki gibi acétylé yahut gluconate müştakı şekline girmez; bu sebeple de tedavi edilen hastaların idrarında bu müştaklar görülmez (Werner).

**4. Toksik tesirleri.** — Promine, bazı tahammülsüzlük belirtilerine sebep olur ve kanda komplikasyonlara yol açar.

Bu ilâçla tedavinin küçük hâdiseleri arasında şunlar kaydediliyor: Damara çok acele olarak yapılan zerklerden sonra bulantılar; cyanose ve rash, yorgunluk yahut ajitasyon haliiyle birlikte baş ağrıları, Hinshaw ve Feldman, bu tahammülsüzlük tezahürlerinin,

ağız yolu ile verilmede daha çok görüldüğünün farkına vararak ilâcın bu yolla kullanmasında, onu daha toksik hale sokan, bir şimik değişikliğe uğraması ihtimalini düşünüyorlar. Bu bakımdan, zerklerin tekrarlanması gibi bir mahzura rağmen damar yolu tercih edilir.

Bu iki müellif, en çok, 10 günlük tedaviden sonra birdenbire meydana çıkan emolitik kansızlık üzerinde ısrarla duruyorlar. Bununla beraber Toomey 154 hasta üzerinde, tedavi sırasında, ancak 6 tane orta derecede hémolyse'e rastlamıştır. Heaf ve arkadaşları 2 vakada emoglobinin nisbetinin, bir haftadan az bir zamanda, %78 den %47 ye ve %74 den %58 e düştüğünü kaydediyorlar; 17 tane başka hastada ise, promine tedavisi ile birlikte demir vermeye emoglobinin seviyesinin sabit kaldığını bildiriyorlar. Böyle olmakla beraber bu ilâç verilirken hasta, seri halinde kan muayeneleriyle, devamlı olarak nezaret altında bulundurulmalıdır. İdrar ihtilâtları görülmediğini yukarıda bildirmiştik.

5. **Lokal tatbikler.** — Başka müellifler de aşağıdaki Promine müstahzarlarını kullanmışlardır:

— Apse ve fistüllere enjekte edilmek üzere %3-3,5 gumlu bir mahlûl ile hazırlanan ve içinde %5 nisbetinde aktif madde bulunan gelée. Bu müstahzar, İngiltere'de «Promanide» adıyla piyasaya çıkarılmıştır.

— Eşit miktarlarda Promine, Orthoforme ve amidon ile yapılan ve larynx'e ensüflasyon için kullanılan toz müstahzar (Heaf ve arkadaşları).

c) **İnsandaki tatbikatı.** (sonuçlar tüberküloz hastalıklarında).

1. **Menfi sonuçlar.** — İki yazı yalnız menfi neticeler bildiriyor.

Zucker, Pinner ve Hyman, Promini 12 tüberküloz vak'asında kullanmışlardır: Vahimlikleri değişik olan 9 akciğer tüberkülozu; 2 miliaire tüberküloz ve 1 tane de méningé tüberküloz. Sulfamid, günde 15-20 gramlık dozlarla tatbik edilmiş ve vak'aların hepsinde menfi neticeler alınmıştır. Fakat şunu da söyleyelim ki, tedaviye ancak 7 gün devam edilmiştir.

Morrow, Epstein ve Toomey, ilâcı büyük ve küçüklerde 12 menenjit T. B. vak'asında tecrübe etmişlerdir. Tedaviye çok erken başlanmış olmasına (ilk ârazin başlamasından 4-14 gün sonra) ve damar yolu ile kuvvetli dozlar verilmiş olmasına rağmen bu müellif

hiç bir klinik değişme ve hastalığın seyrinde hiç bir uzama görmemişlerdir.

**2. Elverişli sonuçlar.** — 1943 de Hinshaw, Pfuetze ve Feldman, bir sanatoryumda 36 akciğer veremlisi üzerinde elde edilen ilk neticeleri neşrettiler; hastaların hepsi de sanatoryum tedavisinden fayda görmeyenler arasından seçilmişti. Bunlara 4 aydan fazla bir zaman içinde ağız yolu ile günde 0,8 gram Promine verilmiştir. Nisbeten kısa olan bu müddet içinde elde edilen neticeler şöyle hulâsa edilebilir:

Balgamda negativasyon: (6 balgam muayenesinde) 14 vak'a yani %39.

Radyolojik kaviterin kapanması: 10 vak'a, yani %28.

Globüler sedimantasyon'un mânalı düzelişi: vak'aların %70 inde.

Sonuçlar taze ve eksüdatif şekillerde eski fifro - kazeöz şekillerdekinden daha iyi gibi görünmektedir.

18 ay sonra, 1944 de, aynı müellifler, hâlâ ilâç almağa devam eden, yukarıda 36 hasta üzerindeki müşahedelerinin sonunu bildirdiler. 1943 de «çok salâh bulmuş» olarak sıralandırılmış olan 8 hastadan 5 tanesi tekrar işlerine başlamışlar; «salâh» olarak sıralandırılmış olan 6 hastadan bir tanesi torakoplasti ameliyatından sonra ölmüş, geri kalan 5 tanesi menfi balgam çıkarıyorlar ve hastalık durmuş gibi görünüyor; «hafif salâh» olarak sıralandırılmış 8 hastadan 2 tanesi yavaşça ağırlaşıyor, fakat ikisi sanatoryumdan çıkabiliyor, dört tanesi de daha iyi bir duruma giriyorlar. En sonundaki 8 «salâh bulmamış» dan ilk ankette, bir tanesi basilsiz duruma girmiş, ikisi torakoplasti'ye dayanabilecek hale gelmişlerdir. Görülüyor ki, topluca sonuçlar ümit verici ve Promine'i daha geniş ölçüde kullanmağa teşvik eder mahiyettedir.

Dancey, Shmidt ve Wilkie daha az müsait bir rapor neşrediyorlar, bunlar Promine'i 16 akciğer tüberkülozunda kullanıyorlar. Bu hastalar pronostic'leri ciddî hastalar arasından seçilmiş olup 7 tanesinde istirahat ve kollapsoterapi başarısız kalmıştır. Bu hastalar günde 1,2 gram olarak, ilâcı beş buçuk ay almışlardır.

Bu tecrübeciler bazı radyolojik salâhlar elde etmişler (rakam vermiyorlar) ve balgamın negativasyon'unu yalnız iki hastada görmüşler, buna karşılık oldukça fazla sayıda tahammülsüzlük alâmetlerine rastlamışlar, bazı hastalarda da vahimleşme görmüşlerdir: 2 Kavern açılması, 2 ciğer dışında ihtilâtlar. Bunlara göre Promine ancak bir yardımcı tedavi vasıtasından başka bir şey olamaz.

Heaf ve arkadaşları 12 akciğer tüberkülozu vak'asında (içinde 8 tanesi Kavern'li) 30 gramlık bir dozdan sonra 5 âşikâr radyolojik salâh kaydediyorlar. Hastalığı ilerlemiş olan bir tanesinde Promine müsait olmıyan bir tesir yapmıştır. İki taraflı böbrek tüberkülozu bulunan bir kadında symptomatique salâh kaydedilmiştir. Toplu heyetiyle bu rapor, yeter derecede uzun müddetli müşahedelere dayanmaktan mahrum görünüyor.

**3. Lokal tatbiklerin neticeleri.** — Tytler ve Lapp, «Promanide» gelée'sini 10 tüberküloz apse ve fistülünde kullanıyorlar ve bilinen metodlardakinden daha çabuk şifa elde edildiği kanaatinde dirler. Bu sonuçları Jarman da teyit etmiştir.

Heaf ve arkadaşları 2 larynx tüberkülozu vak'asında 1/3 Promine ensüflasyon'u ile ödem'in gerilediğini ülserasyonların azaldığını kaydediyorlar.

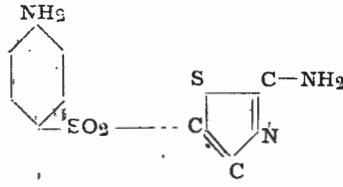
Crawford %20 nisbetindeki glikozlu Promine mahlûlünü bir türlü kurumıyan 4 tüberküloz épanchement'ı vak'asında plevra içine zerkediyor: 3 tanesinde mayı içindeki basiller kayboluyor ve suyun yeniden toplanışı da mühim surette yavaşlıyor. Ascite'li ve pek çok tekrarlanan ponction'ları gerektiren bir tüberküloz peritonitinde, %5 nisbetinde mahlûlden perituan içine zerketmekle buna benzer sonuçlar alınmıştır.

**D) Klinik tatbikat** (tüberkülö olmıyan hastalıklarda). — Toomey ve Roach, Promine'i, damar yolu ile 15 gramlık doz halinde vererek, 145 streptokoklu hastalıkta kullanmışlardır. Bunların kanaatine göre bu jermiden ileri gelen amigdalit ve başka nefes yolları hastalıklarında olduğu gibi erizipel'de de (59 vak'a) Promine ile alınan sonuçlar sulfanilamide'le alınanları geçmektedir.

Faget, Pogge ve arkadaşları, Promine'i leprada tecrübe etmişlerdir. 1-5 gramlık günlük ve damar içine verilen dozlarla 22 hastayı 12 ay tedavi ettikten sonra 15 objektif salâh, 6 değişmezlik ve 1 vahimleşme görülmüştür. 46 başka hastada tedavi daha kısa bir zaman için tatbik edilmiş, 26 objektif salâh, 17 değişmezlik ve 3 vahimleşme kaydedilmiştir.

## PROMİZOL

1942 de L. L. Bambas tarafından sentetize edilmiş olan Promizol 4.4'-diaminodiphénylsulfone'un bir müştakıdır; şimik olarak: bir (4.2'-diaminophényl - 5' - thiazosulfone) dur. Açık formülü şudur:



Moleküler ağırlığı 22.5 olan Promizol, suda 100 cc. de, 30-40 miligram nisbetinde eridiği gibi hafif asidlerde, asetonda, dioxanc'de ve éthanolda da %70 nisbetinde erir.

**A) Eksperimantal tesir.** — Feldman, Hinshaw ve Mann'ın kobay üzerinde ve Promine bahsinde bildiriler. hatlar dahilinde, yaptıkları tecrübeler, adı geçen müelliflere şu neticeleri çıkarmağa imkân vermiştir:

a) Promizol kobayın tecrübe tüberkülozunun gidişini yavaşlatmıştır. 226 günlük tecrübeden sonra, bu ilâçla tedavi görmiyen tüberkülozlu hayvanların %80 i ölmüş bulunuyor. halbuki ilâç alan grupun yalnız %20 si ölmüştür.

b) Promizol, Promine'den 2 defa daha küçük dozlarla tesir gösteriyor (Günde 400 miligram Promine yerine 200 miligram Promizol).

c) Tıpkı Promine gibi Promizol de, kobayın tüberküloz lezyonlarını tam olarak sterilize edemiyor.

d) Promizol'ün Promine'e olan üstünlüğü daha iyi tahammülle karşılanmasındadır; bu ilâç hayvanda, ancak pek hafif kan değişiklikleri yapar.

Higgins ve Larson, uzun müddet Promizol verildikten sonra genç farelerde bir tiroid iperplazisi meydana geldiğini bildiriyorlar. Önceden koruyucu olarak iyod verilmekle önlenemiyen bu iperplazi belki de ipofiz fonksiyonlarının bir teşevvüşünden ileri gelmektedir.

**B) İnsanda kullanış.** — Şimdiye kadar bu mevzu yalnız Hinshaw, Feldman ve Pfuetze'nin bir yazısında ele alınmıştır. Bu müellifler Promizol'ü 56 hastada kullanmışlar ve şunları görmüşlerdir:

— İlâç ağız yolu ile 3-4 defada alınmak üzere 10-16 gram miktarında veriliyor. Acılığı dolayısıyla, müstahzarın kapsüller içinde ve meyva suyu ile birlikte verilmesi tavsiye ediliyor.

— Bu dozlar kanda pek değişik kesafet seviyeleri veriyor; (100 cc. de 1,5 miligramdan 42 miligrama kadar) ortalama seviye 100 cc. de 2 miligramdır.

— İdrarla atılış mühimdir. Verilen miktarın %80 i idrarda bulunabiliyor.

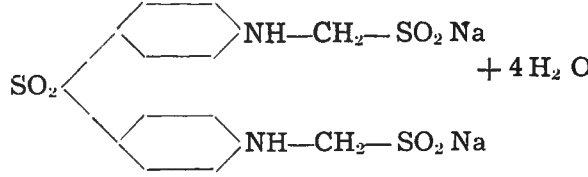
— İlâca tahammül iyidir: Bu tedaviye tâbi tutulan 56 hastadan yalnız 2 tanesinde hafif deri erüpsiyonları ve pek nadir olarak da geçici bir siyanoz yahut iştahsızlık görülmüştür. Hiç bir vak'ada anemi, lökopeni, ematüri yahut ateş yükselmesi görülmemiştir.

Hinshaw, Feldman ve Pfuetze'nin ilk raporu henüz tedavide elde edilen sonuçlardan bahsetmiyor.

## DİASONE

4.4' - diaminophénylsulfone'un sodium formaldéhyde sulfoxy-late ile kombinezonundan, Bauer ve Rosenthal, «Diasone» yahut «disodium - formaldéhyde sulfoxy-late - diaminodiphénylsulfone» maddesini elde ettiler.

Bu maddenin açık formülü şudur:



1. **Tecrübe.** — Diazone maddesi 4.4' - diaminodiphénylsulfone-dan daha az toksik gibi görünüyor. Raiziss kobayın, kilo başına âzamî 4 gramlık doza tahammül ettiğini, adı geçen ikinci maddenin ise, kilo başına ancak 0,2 gramına tahammül edebildiğini söylüyor.

Kobayın eksperimental tüberkülozunda diasone'un, hastalığın gelişmesi üzerine yavaşlatıcı tesiri Promine'ninkinden biraz aşağıdır; fakat buna karşılık Diasone ötekinden çok daha az toksiktir, çünkü Callomon (Promine) ile 18 hayvandan 10 tanesini fakat (Diasone) le 18 den yalnız 4 ünü entoksikasyon suretiyle kaybetmiştir.

Feldman, Hinshaw ve Moses 42 kobayı öldürücü dozda insan tüberküloz basili ile inoküle ediyor ve içlerinden 14 tanesine, yiyeceklerine karıştırılmış olarak, günde 325 - 350 gram Diasone veriyorlar. İlâç, hayvanları tecrübenin 228 inci gününe kadar şöyle böyle koruyor, ve böylece tedavi gören hayvanların yalnız %14 ünün ölmesine karşılık tedavi görmiyen müşahit kobayların %71 i enfeksiyondan ölüyor. Üç kobay grubunun mukayesesi (tedavi edilmiyen tüberkülozlu kobayların, Diazone ile tedavi edilenler ve

Promine'le tedavi görenler) gösteriyor ki, birinci ilâç daha az bir tesire sahiptir, fakat ikincisine nisbeten bunun toksisitesi daha hafiftir.

2. **İnsan tedavisinde kullanılış.** — Petter ve Prenzlau'ın yeni bir etüdü, ilâcın 44 akciğer veremindeki tatbiki ile yapılan müşaheleri hulâsa ediyor. Diasone üç defa olmak üzere günde 1 gram (her defada 0,33 yemeklerde) veriliyor ve böylece 120 günden fazla devam ediliyor. Bu dozaj, kanda her 100 cc. de 1,4-1,5 miligramlık bir kesafet seviyesini devamlı olarak tutuyor.

Toksisitenin tecrübedeki hafifliğine rağmen Diasone bir sürü tahammülsüzlüklere sebep oluyor: Vak'aların %50 sinde baş ağrısı; %25 inde nervozizm; %25 inde bulantı; 12 fotofobi ve 6 tane de çift görme vak'ası görülmüştür. Bu müellifler ağır kansızlık görmemişler, yalnız emoglobinin nisbetinin hafif surette düşmesini, yalnız bir vak'ada görmüşler; bazılarında da lökosit sayısının çoğalmasına şahit olmuşlardır. Toplu bir bakışla arızaların şiddeti hiç bir vakit tedavinin kesilmesini gerektirecek kadar fazla olmamıştır.

Elde edilen sonuçlar da şunlardır: Vak'aların %90 ında irtişah bölgesinin küçülmesiyle kendini gösteren, radyolojik gölgelerin hafif bir salâhıdır; fazla olarak 21 vak'anın 9 tanesinde kaviteler görünüşte kaybolmuştur. Tedavi gören hastaların %59 unda balgam muayenesi menfi olmuş ve basillerin yokluğu sıra ile 6 muayenede kontrol edilmiştir. Toplu olarak % 4,5 vak'ada vahimleşme, %2,5 değişmezlik, ve %93 salâh vardır (Bu salâhlar %25 hastada hafif, %50 de orta derecede ve %18 kişide de pek belli bir şekilde görülmüştür).

Bu başlangıç tecrübeye dayanarak adı geçen müellifler Diasone'i daha geniş ölçüde denemeyi düşünüyorlar.

## BAŞKA ANTİTÜBERKÜLÖ SÜLFAMİDLER

Promine, Promizol ve Diasone ile alınan tecrübe sonuçları bazı müellifleri, 4,4'-diaminodiphénylsulfone'un başka müştaklarının da antitüberkülo hassalarını incelemeye sevketti.

Smith, Emmart ve Stohlman, kobayın tecrübe tüberkülozu üzerine olan tesirini incelemek suretiyle aşağıdaki müştakların (Promine) e nisbetle kıymetlerini araştırdılar:

- a) 4. nitro - 4' aminodisulfonylsulfone;

b) Sodium 4,4' diaminodiphénylsulfone bis - formaldéhyde sulfonate;

c) 4 - amino 4' - hydroxdiphénylsulfone;

d) Diaminophénylsulfone'un N - phosphoryl müştaki. (a), (b) ve (c) deki cisimler kıymet bakımından Promine'den aşağı görülmüştür; fakat (d) üstün bir tesire sahip görünüyor ve daha derin etüdlere değer durumda bulunuyor.

## SONUÇLAMA

Yukarıda bahsi geçen ve gerek tecrübe tetkiklerini ve gerek klinik tatbikleri gösteren neşriyat henüz birer başlangıç kıymetindedir ve sonradan gelecek teyitlere muhtaçtır. Böyle olmakla beraber bu neşriyat sulfone'lu sulfamid cisimlerinin tüberküloza karşı tesire sahip olduğunu gösteriyor. Daha az bir toksisite ile daha kuvvetli antibasiller bir tesir yapabilecek başka cisimleri de meydana çıkarmak suretiyle bu yola devam etmek kimya ve lâboratuvar adamlarının işidir.

## BIBLIOGRAHIE

### Promine

1. ARMSTRONG, A. R., RAE, M. V., LUCAS, C. C. et CREY, P. H. (1944), Amer. Rev. Tuberc., 50, 160.
2. BARACH, A. L., MOLOMUT, N. et SOROKA, N. (1942), Amer. Rev. Tuberc., 46, 268.
3. CRAWFORD, J. H. (1943), Lancet. 1, 787.
4. DANCEY, R. G., SCHMIDT, R. A. Jr. et WILKIE, J. M. (1944), Rev. Tuberc., 49, 510.
5. FAGET, G. H., POGGE, R. C., JOHANSEN, F. A. et DINAN, J. F. (1943), Publ. Health. Rep. Wash. 58, 1729.
6. FELDMAN, W. H. (1942), Minnesota Med., 25, 339.
7. FELDMAN, W. H., HINSHAW, H. C. et MOSES, H. E. (1940), Proc. Mayo. Clin., 15, 695.
8. — (1941), Proc. Mayo. Clin., 15, 695.
9. — (1942), Amer. Rev. Tuberc., 45, 303.
10. HALL, B. E., PFUETZE, K., HINSHAW, H. C. et FELDMAN, W. H. (1942), Proc. Mayo. Clin., 17, 24.

11. HEAF, F. R. G., HURFORD, G. V., EISER, A. et FRANKLIN, (1941), *Lancet*, 1, 702.
12. HINSHAW, H. C., FELDMAN, W. C. (1941), *Journ. Amer. Ass.*, 117, 1066.
13. HINSHAW, H. C., PFUETZE, K., et FELDMAN, W. H. (1943) *Amer. Rev. Tuberc.*, 47, 26.
14. — (1944), *Amer. Rev. Tuberc.*, 50, 52.
15. JARMAN, T. F. (1943), *Brit. Med. J.*, 1, 111.
18. MORROW, W. J., EPSTEIN, H. C. et TOOMEY, J. A. (1944), *J. Pediatr.*, 48, 623.
19. STEEKEN, W. Jr., HEISE, F. H. et WOLINSKY, E. (1943), *Amer. Rev. Tuberc.*, 48, 623.
20. TOOMEY, J. A. et DICE, M. E. (1941), *J. Pediatr.*, 18, 6.
21. TOOMEY, J. A. et ROACH, M. E. (1941), *J. Pediatr.*, 18, 1.
22. TOOMEY, J. A. et TAKACS, W. S. (1941), *J. Pediatr.*, 18, 10.
23. TYTLER, W. H. et LAPP, A. D. (1942), *Prit. Med. J.*, 2, 748.
24. WERNER, A. E. A. (1944), *Irish. J. Med. Sci. Journ.*, 189.
25. ZUCKER, G., PINNER, M. et HYMAN, T. (1942), *Amer. Rev. Tuberc.*, 46, 277.

#### Promizol

26. BAMBAS, L. L. (1942), 103 d Meeting of the Amer. Chem. Soc. Memphis (Tenn), april 20-24.
27. FELDMAN, W. H., HINSHAW, H. C. et MANN, F. C. (1944), *Proc. Mayo. Clin.* 18, 25 et (1944), *Amer. Rev. Tuberc.*, 50, 418.
28. HIGGINS, G. M. et LARSON, R. A. (1944), *Proc. Mayo. Clin.*, 19, 137.
29. HINSHAW, H. C., FELDMAN, W. A. et PFUETZE, K. H. (1944), *Proc. Mayo Clin.*, 1, 33.

#### Diasone

30. BAUER, H. L. et ROSENTHAL, S. M. (1938), *Publ. Health Rep. Wash.*, 53, 40.
31. CALLOMON, E. F. T. (1943), *Amer. Rev. Tuberc.*, 47, 97.
32. FELDMAN, W. C., HINSHAW, H. C. et MOSES, H. E. (1943), *Arch. Pathol.*, 36, 64.
33. HINSHAW, H. C. (1944), *Amer. Rev. Tuberc.*, 49, 332.
34. PETER, C. K. et PERENZLAU, W. S. (1944), *Amer. Rev. Tuberc.*, 49, 308.
35. RAIZISS, G. W. (1944), *Science*, oct. 15, 350.

Diğer cisimler

36. BALLON, H. C. et GUERNON, A. (1942), Amer. Rev. Tuberc., 45, 212.
  37. BIRKHAUG, K. (1939), Brit. Med. J., 2, 54.
  38. EDITORIAL (1944), Lancet, 2, 50 et 151.
  39. FELDMAN, W. H. et HINSHAW, H. C. (1949), Proc. Mayo. Clin. 14, 17.
  40. — (1940), Amer. Rev. Tuberc., 41, 732.
  41. FELDMAN, W. H., HINSHAW, H. C. et MOSES, H. E. (1944), Amer. J. Med. Sci., 207, 290.
  42. RICH, A. R. et FOLLIS, R. H. Jr. (1938), Bull. Johns Hopkins Hosp., 62, 77.
  43. SMITH, C. F., «Sulfonamide Therapy in medical Practice» (1944) F. A. Davis and Co., Philadelphia, 1, vol.
  44. SMITH, C. R. (1944), Amer. Rev. Tuberc., 50, 163.
  45. SMITH, M. I., EMMART, E. W. et STOHLMAN, E. F. (1943), Amer. Rev. Tuberc., 48, 32.
  46. ZUCKER, F., PINNER, M. et HYMAN, T. (1942), Amer. Rev. Tuberc., 45, 212.
- Sülfamid maddelerinin tüberkülozda kullanılmaları hakkında, bu faslın yazılmasından sonra da, bir kaç makale çıkmıştır. Bu makaleler, meselenin bugünkü durumunda önemli bir değişiklik meydana getirmemektedirler.
- BENSON, L. et GOODMAN, L. (1945), Amer. Rev. Tuberc., 51, 463.
  - EDELSON, B. G. (1944), Tubercle, 25, 108.
  - FELDMAN, W. H. et HINSHAW, H. C. (1945), Amer. Rev. Tuberc., 51, 268.
  - FELDMAN, W. H. et HINSHAW, H. C. (1945), Proc. Mayo. Clin. 20, 161.
  - MORRISON, J. B. (1944), Tubercle, 25, 105.
  - PFUETZE, K. H. (1945), Dis. of Chest, Chicago, 11, 22û
  - RAIZISS, G. W.; SEVERAC, M. et MOETSCH, J. C. (1945), J. Lab. Clin. Med., 30, 317.

## VI — KORUYUCU SULFAMİDOTERAPİ

### SULFAMİDLERE KARŞI SANSİBİLİZASYON MESELESİ

1939 danberi, İngiliz diliyle konuşan müellifler, sulfamidli cisimlerin profilaksideki kıymeti hakkında enteressan etüdler neşrettiler. Harp yüzünden birçok gençlerin kışla yahut toplama kamplarında kütleler halinde tekâsüfü bir taraftan epidemi tehlikelerini arttırmakla beraber beri taraftan da, bulaşıcı menenjit, kızıl, kızamık ve nefes yollarının mevsim hastalıkları gibi bulaşık ve salgın hastalıklardan koruma bakımından sulfamidoterapinin kıymeti geniş ölçüde incelemeğe imkân verecek bir fayda da sağlamıştır. Gonokok intanlarında ve had mafsal romatizmasında da koruyucu olarak hayret verici sonuçlar alınmıştır.

Bununla beraber sulfamidle profilaksi usulünün hakikî kıymeti hakkında doğru bir hüküm verebilmek için yalnız elde edilen sonuçlara dayanmak kâfi olmayıp geniş ölçüde ve tekrarlanmak suretiyle tatbik edilen sulfamid müştaklarının şu üç faktör bakımından muhtemel akislerini de tetkik etmek gerekir:

1. Koruyucu olarak yapılacak sulfamidoterapi sırasında meydana gelecek toksik ârizalarla tahammülsüzlük hâdiselerinin yüzde nisbeti ile vahimlik derecesi.
2. İleride yine sulfamid tedavisine ihtiyaç göstermeleri mümkün olan birçok insanların sansibilize edilmesi ihtimali.
3. Sulfamidorezistan mikrop suşları meydana getirmek meselesi.

Şimdi biz önce koruyucu sulfamidoterapinin tecrübe edildiği çeşitli hastalıklarda alınan sonuçları bildirdikten sonra, yukarıda bahsedilen üç meseleyi inceleyeceğiz.

#### A. —KLİNİK SONUÇLAR

Sulfamid esasına dayanan prolofilaksi üç ayrı tipe göre tatbik edilmiştir:

— Birinci grupta, rechute'leri önlemek için uzun müddet fakat az dozlarla sulfamidin verildiği, had mafsalsomatizması vardır.

— Serebro - spinal menenjit, kızamığı, üst nefes boruları, intan hastalıklarını ve gonokoksiyi mevzu olarak almış olan ikinci grupta sulfamidler 1 günden en çok 7 güne kadar çıkan kısa bir devre içinde prevantif olarak tatbik edilmiştir.

1.— Had mafsalsomatizması

Metodun prensipi rhumatisant çocuklara, hastalığın rechute'lerine en elverişli olan, Eylül-Ekimden Mart-Nisan ayına kadar olan soğuk mevsim boyunca, umumiyetle günde 1 gram gibi küçük sulfamid dozları vermektedir.

Müellifler bu tedavinin tesirini, hemen her vakit ilaç alan ve almıyan çocukları mukayese etmek hususuna büyük bir dikkat göstererek tecrübelerini daha çok hastanelerde yahut romatizmalılarını tedavisine mahsus müesseselerde yapmayı tercih etmişler ve böylece araya başka faktörlerin girmesi ihtimalini azaltmışlardır.

Müellif	Kontrollü group			Sulfamidoterapi			Müşahedeler
	Mevsim sayısı	Rechute sayısı	Strepto-koksik intanlar	Mevsim sayısı	Rechute sayısı	Strepto-intanları	
Thomas ve ark.	150	15		114	2	0	1: agranülostitozla ölüm.
Coburn, Morre	146	31		118	1		
Stowell, Button	14	4		7	0		
Hansen ve ark.	46	21		78	1		% 15 toksik reaksiyon.
Kutner, Reyersbach	104	28	48	108	1	2	
Chandler, Tausig	41	5		41	1		+ ölenler + 3 ölü 13 toksik reaksiyon 2 münakaşalı vak'a.
Dodge ve ark.	138	19 (2+)	54	181	4	5	
Messelof, Robbins	30	3 (1+)		25	3 (2+)		
Feidt	42	3 (13?3)		89	0 (19?)		
Yekûnlar	711	129		761	13		
	% 18,4			% 1,7			

Yukarıdaki tabloda şimdikiye kadar neşredilmiş olan sonuçlar toplu olarak gösterilmiştir. Bazı çocuklar, birbiri ardından birkaç mevsim sulfamid almış olduklarına göre rechute'lerin sayısını çocuk sayısına değil de, bunlarla ilgili mevsimler yekûnuna nisbet etmek daha doğru olur. Bu tablo romatizma nüküslerinden başka arada meydana gelen sair streptokoksik intanları da göstermektedir.

Tabloda görülen neticeler sulfamid tatbiklerinin verdiği cevaplardır. Coburn'un ve Moore'nin 1939 da tavsiye ettikleri doz günde 3 gramdı; fakat bütün öteki müellifler soğuk mevsimde 5-7 ay hiç ara verilmeden kullanılmak şartıyla günde 1 gram üzerinde birleştiriyorlar. Bu dozlar umumiyetle her 100 cc. de kanda 1-3 miligramlık bir sulfamid kesafeti seviyesini devamlı olarak tutabiliyor.

Tabloda beliren toplu netice şudur: Tedavi gören grupta %1,7 rüşüt'e karşılık kontrol grupunda %18,4 nisbetinde rüşüt. yalnız Messeloff ve Robbins, her iki grupta da aynı rüşüt nisbetini göreyerek metod hakkında elverişli olmıyan sonuçlar bildiriyorlar; yine yalnız bu iki müellif sulfamid alan grupta RhAA ile ölüm vak'ası bildiriyorlar.

Hansen, Platon ve Dwan sulfamidler sayesinde yalnız rüşütlerin meydana gelişinde bir azalmadan başka, aynı zamanda tedricî kalb genişlemesinin de durduğunu, halbuki kontrol grupunda aksi durumun görüldüğünü gördüklerini bildiriyorlar.

Rhumatisan'ların sulfamidoterapisi tâli bir tesir olarak emolitik streptokoktan ileri gelen rinofarenjit, Otit gibi tâli enfeksiyonların nisbeti de (rinofarenks kültürleri burada barınan streptokokların sayısında bir azalma göstermese bile) azaltıyor (Feldt).

Sulfadiazine ile de aynı elverişli sonuçlar alınmıştır. Holbrook 3 gün sıra ile ikişer gram sulfadiazin vermekle içinde 40.000 tsyyareci bulunan bir antrenman kampında, romatizma tezahürlerinin mühim surette azaldığını kaydediyor. Aynı sulfamiddin, 250.000 yeni alınmış askere günde birer gram vermekle, Coburn, 1000 kişide romatizmaya tutulanlar nisbetinin 5 haftalık müddeti içinde şöyle azaldığını görmüştür: 87, 45, 45, 19 ve 6 vak'a.

Tedavi sırasında görülen toksik arızalar şunlardır:

— Vahim arızalar: Bir tek agranülositoz (Stowe ve Button).

— Kapalı arızalar: Bunların çokluğu her müellif tarafından başka başka takdir edilmiştir: İki müellif yüksek bir nisbet kaydediyorlar: Kuttner ve Reyersbach %15 vak'ada tahammülsüzlük belirtileri bildiriyorlar (Ateş, eritem, ürtiker ve geçici lökopeni);

Messeloff ve Robbins 8 ay tedavi gören 25 çocukta: 1 iştahsızlık, 4 hafif kansızlık, 6 geçici lökopeni ve 2 hafif makülo - papuler deri erüpsiyonları vak'alarına rastlamışlardır.

Buna karşılık Thomas, Coburn, Hansen, Chandler ve Dodge hiç bir toksik ârıza bildirmiyorlar; Feldt de tedavi ettiği 69 çocuktan yalnız 2 tanesinde ilâcı kesmek zorunda kalmıştır.

Şu halde toksik hâdiseler hem nadirdir, hem de pek vahim değildir.

Sulfamidlerin koruyucu tesiri, verildikleri müddetten sonrası için de devam eder görünmüyor (Coburn ve Moore).

## II. — SEREBRO-SPİNAL MENENJİT

Çeşitli müellifler koruyucu sulfamidoterapiden faydalanarak. kütlelerin yaşadığı yerlerde salgınları önlemek ve jerm portörlerini sterilize etmeyi düşündüler.

Bunlar bilhassa sulfanilamid'i, sulfapiridin'i ve sulfadiazin'i denediler ve bunun için de bu üç maddeyi çeşitli dozlarla çeşitli müddetler içinde kullandılar.

1. **Salgının ilerlemesine karşı savaş.** — Bu hususta elde edilen sonuçlar biraz ilerideki tablo (I) de hulâsa edilmiştir. (Sahife: 294).

2. **Jerm portörlerine karşı mücadele.** — Bu husustaki başlıca neticelerde daha aşağıdaki tablo (II) de gösterilmiştir. (Sahife: 295).

Gerek çocuklarda ve gerek genç askerlerde olsun, üç sulfamid-den herhangi birisini vermekle menenjit epidemisinin ilerleyişini durdurmak ve hastalardan çoğunun plarynx'inden menengokokları yok etmek mümkün olmuştur.

Sulfanilamide'nin faydası. Fransa'da Marquezy ve Celice'in çalışmalarından beri bilinmektedir. Sulfapiridin'e gelince, bu madde pek az kullanılmış ve araştırmacılar çoğunun tercihi daha ziyade sulfadiazin üzerinde toplanmıştır.

Tedavi edilen kimselerin tecridi bahis mevzuu olmadan elde edilmiş olmak itibariyle, bu sonuçlar bir kıymet taşımaktadır.

Dört yazı daha tafsilâtlı olarak incelenmeğe değer durumdadır. Bunlardan birincisi çeşitli dozlarda ve geniş ölçüde sulfadiazin tatbikatını müşahedede bulundurmuş olan Kuhns ve arkadaşlarıdır. Bu müellifler ilk dozaj olan 9 gramla (3 gün üçer gram) 8,000 genç asker üzerinde hem birçok meydana çıkmış hastalık vak'asının sönmesini, hem de portörlerin sayısının %36 dan %2-7 ye düşmesini sağlamışlardır, fakat yine bunlar %10 vak'ada, baş ağrısı, baş dönmeleri ve ileri derecede yorgunluk hali görmüşlerdir. 5 gramlık dozla (2 günde ikişer buçuk gram) neticeler aynı şekilde güzel olmuş ve buna karşılık hiç toksik reaksiyon görülmemiştir.

Tablo I

Müellif	İlaç	Doz	İlaç alan sayısı	Sülfamid		Kontrol		
				S.S. menen-jit vakaları (önce)	S.S. menen-jit vak'aları (sonra)	Tetkik sayısı	S.S. menen-jit (önce)	S.S. menen-jit (sonra)
Seid	Sulfanilamide	2 gr. 3 hafta	193 çocuk	epidemi	0			
Meehan, Merrillees	S. pyridine	10 gr. 5 gün	300 çocuk	60 (3 yılda)	0 (1 yılda)			
Kuhns ve arkadaşları	S. diazine	3 gr. 3 gün	8000	28	0	9.300	21	23
		2 gr. 2 gün.	7000 yeni asker	28	2	9.500 yeni asker	21	17
Lewis ve ar.	"	6 gr. 4 gün	397 y. ask.	49 (2 ayda)	2 (42 gün)			
Painton	"	2 gr. 1 gün.	18.000 y. ask.	0 (8 hafta)				

Tablo II

Müellif	İlaç	Doz	Sülfamid			Kontrol		
			Sayı	Portörler önce	Portörler sonra	Sayı	Portörler önce	Portörler sonra
Fairbrother	S. anilamide	tedavi gono.	139		1	289	55	
Meehan, Merrillees	S. pyridine	10 gr. 5 gün ve 8 gr. 5 gün	300 (çocuk)	75	3			
Cheever ve arkadaşları	S. diazine	8 gr. 72 saat	203 y. ask.	%79,3	%0,5 (72 saat sonra)	1004	%57,7	%76,3 72 (saat sonra)
Kuhns ve arkadaşları	S. diazine	3 gr. 3 gün	8.000	%36	%2-7	9300	%38	%30-57
		2 gr. 2 gün	7.000 Yeni asker	%30	%0-2	9500	%39	%29-43
Lewis ve arkadaşları	S. diazine	6 gr. 4 gün	897 y. ask.	%12,5-42	%0,3- %1,7			
Phair ve arkadaşları	S. diazine	2 gr. 1 gün	200 y. ask.	%41 (%91)	%0			

Lewis ve arkadaşları yekûn olarak 6 gramlık bir doz tavsiye ediyorlar (2 gün ikişer gram, sonra 2 gün birer gram), bu suretle kendileri vak'aların %5 inde gördükleri hafif bir baş ağrısından başka hiç bir toksik ârızaya rastlamamışlardır. Bu doz jerm portörlerinin hemen hepsinin sterilizasyonunu sağlayabilmektedir; bununla beraber bu sterilizasyon, 30 vak'ada ikinci bir sulfamide tedavisinden sonra elde edilebilmiştir. İlâcın kesilmesinden bir ay sonra küçük nisbette bir kısım portörlerde tekrar jerm bulunmuştur.

Phair, %41 «portör» ü havi, bir salgın devresinde 200 şahısta Pharynx'den mükerrer kültürler yapmak suretiyle, her hangi bir zamanda menengokokların şahısların % 90 ında bulunduğunu meydana çıkarmıştır. Bu tecrübede, pharynx'i sterilize etmek ve bu sterilizasyonun üç defa sonraya kadar tekrarlanan

muayenelerde de devamını sağlamak için bir defada 2 gram sulfadiazine yetiştirilmiştir.

Painton, Amerikan Hava Ordusundan 18.000 genç askere şâmil olmak üzere, en geniş ölçüde tecrübe sonuçlarını bildiriyor. Bu zat askerlere 18-19 saatte beşer gram sulfadiazine vererek salgını hemen durduruyor, sonra gelen 8 hafta içinde de hiç bir yeni vak'a kaydedilmiyor. İlâç alan 18.000 kişi arasında hiç bir böbrek yahut kan ârızası görülüyor; müellif yalnız 6 deri indifası bildirmiştir. (bir tanesi şiddetli ve ateşli, 5 tanesi lokalize) ki bu, %0,033 dür. Koruma sulfamidoterapisini takip eden haftalar içinde Painton aynı zamanda kızıl vak'alarının da azaldığını kaydediyor ve ilk 9 gün içinde üst nefes yolları hastalıklarıyla kızamık ve kabakulğun da meydana geliş nisbetlerinin %50 ye yakın miktarda düştüğünü bildiriyor. 11 gün kadar bir müddet içinde muayeneye çıkanlar sayısı da %33 kadar azalıyor.

Şu saydığımız müşahedelere göre aşağıdaki noktalar ileri sürülebilir:

a) S.S menenjitinden koruma işi Sulfanilamide, Sulfapyridine, Sulfathiazol'den her biriyle sağlanabilir, yalnız en sonuncusunun tesiri ötekilerden daha iyi anlaşmıştır;

b) Gerek 24 saatten az bir zamanda verilmiş olsun, gerekse 3 yahut 5 güne taksim edilmiş bulunsun, 2 ile 6 gram arasında bir dozaj yeter derecede koruyucu tesire sahiptir. Bu miktarı aşan dozlar subjektif tahammülsüzlük tezahürlerini arttırmaktadır:

c) Bu tedavinin sebep olduğu ârızalar sayıca az olduğu gibi vahim de değildir;

d) Bu metodların tesiri, en aşağı, ilâcın verilmesinden bir ay sonrasına kadar devam ediyor.

e) S. S menenjit vak'alarının azalması başka bulaşıcı hastalıkların da azalmasıyla birlikte oluyor.

### III. — NEFES YOLLARI HASTALIKLARI.

#### KIZIL, ilh...

Ufak sulfamid dozlarıyla üst nefes yolları hastalıklarını azaltmak işini başka müellifler de bulmuşlardır.

Garson'un da bir kampa yeni gelmiş askerlere pastil halinde günde 2,75 gramdan 14 gün müddetle sulfamid vermek suretiyle teyit ettiği gibi, sulfamidin lokal olarak tatbiki anjinlerin nisbetini azaltmakta fakat başka hastalıklarda aynı azalma görülmemektedir.

Siegel, akıl bakımından geri çocukların bulunduğu bir yerde 7 günde 11,50 gram sulfadiazin vererek, tedavi gören 146 çocukta tedavi görmiyen başka 104 çocuğa nisbetle mevsim hastalıklarının vahimlik derecesinin düştüğünü görmüştür.

Keith ve arkadaşları, bir Kanada deniz üssündeki genç bahriyelileri günde birer gramdan 3 günlük sulfadiazin tedavisine tâbi tutuyor ve şu neticeyi alıyor: İlâç alanlar grupundan (bunların adedi belli değil) 8 kişi ateşli hastalıklarla hastaneye giriyor ve 23 kişi de yeniden muayeneye çıkıyor. İlâç almıyan kontrol grubunda ise bunlara tekabül eden rakamlar 26 ve 42 dir. Böylece işten ayrılma nisbetinde büyük bir kazanç sağlanmış oluyor.

Warren'in giriştiği tecrübe daha da geniştir: 140 hava gediklisine ilk önce haftada 3 gram sulfadiazin veriyor. Bu miktar soğuk mevsim boyunca ateşli hastalıklar nisbetinin azalmasına kâfi gelmiyor. Buna karşılık tehlikeli mevsim müddetince her gün verilen birer gramlık dozlar, emolitik streptokoktan ileri gelen (Kızıl, amigdalit, rinofarenjit) intanların meydana geliş nisbetini mühim surette indiriyor ve uzun bir aralıktan sonra da had mafsalsız romatizması tezahürlerini azaltıyor, fakat Virüsten ileri gelen hastalıkların (influenza) yahut sebebi belli olmıyan başka hastalıkların meydana gelişine üzerine bir tesir yapmıyor. Toplu olarak yalnız 34 hafif toksik reaksiyon görülüyor.

Başka iki etüd ayrıca bir kıymet arz etmektedir.

Birincisinde Holbrook sulfadiazin ile profilaksi neticelerini, çeşitli dozajlar ve tedavi şemaları bakımından, 25,000 yatağı olan ve 250.000 askerin ihtiyacını karşılayan 40 hava hastanesinde (Birleşik Amerika) inceliyor ve aldığı sonuçları tedavi görmiyen aynı sayıdaki insanlarda alınan neticelerle karşılaştırıyor. 3.000 kişilik ilk asker grubu 48 saatte 4 gram ilâç alıyor: hastaneye yatırılması gerekenler sayısında, kontrol grubuna nisbetle, açık fakat geçici bir azalma var. 8.000 kişiye 22 gün müddetle günde birer gram sulfadiazin verilmekle hastaneye yatanlar nisbeti %50 eksilmiştir. En iyi sonuçlar, günde 6 gramdan 3 gün verilmekle alınıyor: 5.000 ki-

şiyeye tatbik edilen bu formül hastaneliklerin sayısını %75 nisbetinde azaltmaktadır.

En göze çarpan sonuçlar, sebebi streptokoksik olduğu iyice belli olanlarda alınmaktadır; âdi nefes yolları hastalıklarında ve had mafsalsal romatizmasında neticeler net olmakla beraber daha az iyidir.

Müellifin çeşitli şemalara göre tedavi ettiği 40.000 vak'ada hiç bir vahim ârıza görülmemiştir. 33 kişi hafif reaksiyonlar göstermişler, (2 ateş yükselmesi; birkaç lokalize rash, bir geçici anemi) ve bu 33 kişiden yalnız 13 kişiye işten ayrılma müsaadesi verilmiştir.

Coburn'a ait olan ikinci etüd, Aemrikan bahriyesinin birçok merkezlerinde yapılmıştır. 1942 ve 1943 de genç denizciler arasında görülen epidemilerin nisbeti çok mühim olmuştur. Hastalar ve hastalıklara nisbetle hizmetten ayrılış günleri ortalama olarak; had mafsalsal romatizması için (92 gün); pnömoni (26,4 gün); kızıl (22 gün); amigdalit (5,7 gün) dır. Üst nefes yolları vasıtasıyla bulaşan had hastalıkların nisbetleri 43.000 kişi alabilen bir merkezde 1943 yılı için şunlar olmuştur:

Kızıl	4,975 vak'a
Had mafsalsal romatizması	1,375 »
Pnömoni	1,383 »
Menenjit	131 »
Âdi nefes yolları hastalıkları	50,000 »

Böyle ağır bir epidemi nisbeti karşısında Coburn, 30.000 mevcudu bulunan ve bunlardan da %25 i hasta olan 3 kampta, koruma sulfamidoterapisini tatbik etti (hastalar yüzünden kaybedilen hizmet günleri 1943 yılı için 27.966 gündü).

Haftalarca devam etmek suretiyle verilen günde 1 gramlık sulfadiazinle 1000 kişi için hesaplanan bulaşık hastalık endeksi aşağıdaki şekilde düşmüştür:

	Birinci hafta	ikinci hafta	3 üncü hafta	4 üncü hafta	5 inci hafta
Kızıl	70	45	0	0	0
Had mafsalsal romatizması	87	45	45	19	6
Nefes yolları hastalık.	170	40	20	20	20

Buna karşılık aynı tedavinin yapıldığı başka kamplarda endeksler hiç değişmemiştir.

Anlaşıyor ki, nefes yolları hastalıkları ve had mafsâl romatizması sebebiyle hastaneye yatanların ve muayeneye çıkanların sayısında azalma olmuştur; bunda daha göze çarpan nokta da (A tip 19) grubu bir streptokoktan ileri gelen bir kızıl salgınının üç hafta içinde yenilmiş olmasıdır.

Coburn başka bir grupta, kanda 100 cc. de 1,4 miligramlık bir kesafet, nefes yolları ifrazatında da 0,8 miligramlık bir kesafet sağlayan, günde 0,50 gramlık sulfadiazin dozu, yeni hizmete girmiş askerlerin %95 ini korumağa kâfi gelmiştir.

Toksik reaksiyonlar pek az olmuştur: 0,2-0,7 kişide üçüncü haftaya doğru hafif deri reaksiyonları. Ciddî reaksiyonlar (Granulocytopenie ve exfoliatrice dermatit gibi) tedavi görenlerin %0,01 ini geçmemiştir. Koruma tedavisinin yapıldığı 250.000 den fazla insan içinde yalnız bir tek ölüm vak'ası kaydedilmiştir.

Bir kızıl salgınının ortadan kaldırılmasında sulfadiazinin parlak tesirleri Watson ve arkadaşları tarafından binlerce kişilik gençlerin bulunduğu bir grupta görülmüştür.

Hulâsa olarak denebilir ki: kitleler arasında üst nefes yolları hastalıklarından ve kızıldan sulfamidle korunmanın faydaları iyice belli olmuştur. Fakat S.S menenjit korunmasında çok kısa müddetlik bir tedavi yetiştigi halde had mafsâl romatizması aylarca ilâç tatbiki lüzumlu olmaktadır. Üst nefes yolları hastalıklarında şöyle bir ortalama korunma şeması uygundur: 3-6 hafta kadar günde 1 gram yahut biraz daha fazla sulfamid. Bütün bunlarda sulfadiazin en seçkin ilâç durumundadır.

#### IV. — GONOCOCCİE VE YUMUŞAK ŞANER

Bu iki hastalığın profilaksisinde, kullanılacak ilâç sulfathiazol olmak şartıyla, S.S menenjitinde kullanılan benzer bir şema ile enteressan sonuçlar alınmıştır.

1. Belsoğukluğundan korunmada alınan başlıca neticeler biraz aşağıdaki tabloda gösterilmiştir.

Hepsi askerler üzerinde yapılan etüdlerde, gonokok intanı nisbetini mühim surette düşürmek için günde 1-6 gram arasında değişen sulfathiazol dozları kâfi gelmiştir.

Bu etüdlardan ikisinde (Keett; Gooch ve Gorby), sulfathiazol'ü lokal olarak kullanılan başka korunma çareleriyle birlikte tatbik edilmiştir (Prezervatif, profilaksi tüpü yahut bunların ikisi birden). Gooch ve Gorby izinli çıkan askerlere hareketinden önce 4 gram sulfamid veriyorlar ve aynı dozu dönüşünde tekrarlıyorlar. Fakat 2 gramlık bir doz pekâlâ kâfi geliyor. Keett karadaki izinden dönen bahriyeliye yalnız bir gram sulfathiazol veriyor. Alınan sonuçlar yalnız başka lokal tedbirlerin tatbik edildiği kimselerde alınanlardan daha iyi oluyor.

Müellif	İlaç	Doz gün ve defa	Sulfamid			Kontrol		Müşahedeler
			Tetkik sayısı	Gono. vakası önce	Gono. vakası sonra	Şahıs sayısı	Gono. vakası	
Kline, Ryan	S. thiazol	2 g/ 2 defa	1000		1 (8 ay)	?	79 (8 ay)	
Loveless ve Denton	"	2 g/2 gün	1400		5/1000	4000	171/1000	
Keett	"	1 gr.	1802		15 (% 0,84)	505	13 (%2,4)	2 grupta lokal tedbir
Arthur ve Dermon	"	2 g/3 gün	199 temas		0	384 temas	39/1000	
Gooch ve Gorby	"	2 g/ 2 defa	6998	170/1000	70/1000			2 grupta lokal tedbir
		2 g ve 4 g/2 defa	4637		% 0,172	1262	%0,237	
Gleich ve arkadaşları	"	1 g/ ,20			2	1265	6	Meme çocuğu oftalmi'si

Öteki üç müellif genç kimselerde gonokok intanının nisbetini yalnız sulfathiazol kullanarak azaltıyorlar. Bunlar ya cinsî münasebetten hemen sonra 4-6 gramlık doz veriyorlar, yahut da bu mik-

tarın üçte birini askerlere iznli çıkmazdan önce ve üçte ikisini de izinden dönüşte veriyorlar:

Gleich, Bumberg ve Mason yeni doğmuşlarda yaptıkları entressan bir tecrübeyi neşrediyorlar. 245 yeni doğmuş çocuğa tedaviye doğumdan 2 saat sonra başlamak suretiyle üç gün müddetle 1,20 gram sulfathiazol vererek yalnız 2 gonokoksik oftalmi vak'ası kaydediyorlar (Bunlardan bir tanesi noksan doz almış olan çocukta görülmüştür); halbuki sulfamid verilmeyen 1.262 yeni doğmuş çocukta 6 oftalmi görülmüştür. Bu tecrübeler sırasında lokal olarak hiç bir dezenfeksiyon vasıtası kullanılmamıştır.

Hiç istisnasız bütün neşriyatta kaydedilen tahammülsüzlük vak'alarının hepsi ehemmiyetsizdir ve hiç bir ağır hâdiseye rastlanmamaktadır.

2. **Yumuşak şankr.** --- Sulfathiazol aynı zamanda, yumuşak şankr vak'alarını da azaltmış, hattâ bazan hüsbütün ortadan kaldırmıştır.

Aşağıdaki tabloda hulâsa ettiğimiz ve ayrıca hiç bir tefsire ihtiyâç göstermeyen, mânalı üç yazıya rastladık:

Müellif	İlaç	Doz	Sulfamide		Kontrol	
			Şahıs sayısı	Yumuşak şankr vak'aları	Şahıs sayısı	Yumuşak şankr vak'aları
Loveless, Denton.	S. thiazol	2 mg/3 gün	1400	6/1000	4000	52/1000
Arthur, Dermon	„	2 mg/3 gün	199 temas	5/1000	384 temas	47/1000
Keett	„	1 gr.	1802	0	503	5

## B. — TOKSİK ARIZALAR. TAHAMMÜLSÜZLÜK HADİSELERİ

Bundan evvelki bölümde, her hastalık dolayısıyla, profilaktik olarak sulfamidoterapiye başvuranların rastladıkları arıza ve hâdiseleri hulâsa olarak bildirdik. Bunların hepsi göze çarpmak zekilde ehemmiyetsiz, ve daha çok tahammülsüzlük belirtilerinden ibarettir, meselâ baş ağrısı, baş dönmesi ve deri tezahürleri gibi.

Buna karşılık vahim kan yahut böbrek ihtilâtlarının da yokluğu göze çarpıyor. Bu neşriyatın yüz binlerce tedavi görmüş kimselerle ilgili olduğu düşünülürse, Stowell, Button ile Coburn'un neşrettikleri yalnız iki ölüm vak'ası insana pek dokunmaz.

R. V. Lee, profilaktik olarak, beş gün müddetle ikişer gram sulfadiazin alan 25.000 kişide görülen arızaların, dikkatle hazırlanmış bir istatistiğini veriyor. Toplu olarak bunda: Sulfadiazine karşı 128 reaksiyon (%0,41) görülüyor, bunlardan yalnız 9 tanesinin (%0,052) hastaneye gönderilmesine lüzum görülmüştür. Hiç bir ölüm yoktur.

Burada görülen reaksiyonların analizi şunları gösteriyor: a) 115 tane hafif olarak vasıflandırılan ve içinde 15 deri tezahürü ve konjonktiva ihtikarı ile 100 tane de, sıkıntı, bulantı, ishal, kusma ve baygınlık gibi umumî belirtiler gösteren reaksiyonlar;

b) 10 tane ciddi olarak kaydedilen reaksiyon ki, bunların da 4 tanesi deri tezahürleri (exfoliatrixe dermatit, angio-neurotique ödem) ve 2 tanesi umumî tezahürlerdir (mantal konfüzyon, yüksek ateş, ödem).

c) Vahim olarak tavsif edilen ateş, ödem ve yarı koma hâli.

Ciddî yahut vahim arızalı hastaların çoğunun geçmişinde başka ilâçlara karşı da tahammülsüzlükleri vardır.

Lee'nin yazısı bu arızalarda zeminin ehemmiyetine işaret ederek sulfamidoterapide ilâç alacakların iyi seçilmesini ve geçmişlerinde allerji, anafilaksi gibi halleri olanlara sulfamid verilmemesi gerektiğini belirtmektedir.

Birçok müelliflerin tercihleri sulfadiazin üzerinde toplanmakta olup yalnız sulfathiazol gonokok intanını korunmasında daha iyi geldiği için bu hususta bu ilâcın kullanılması tavsiye edilmektedir. Sulfathiazin, idrar yollarında kristalize olması neticesinde nisbeten daha sık böbrek iltihaplarına sebep olmakla suçlandırılmaktadır.

Bu bakımdan Dowling ve Lepper'in bir hastanede çeşitli sulfamidler verilmiş 1.489 hastaya ait olarak neşrettikleri bir istatistiği buraya koymayı uygun bulduk. Şunu unutmamalıdır ki, bu müelliflerin kaydettikleri arızalar, bizim göz önünde tuttuğumuz profilaktik dozlardan ortalama 5-10 defa daha yüksek olan tedavi dozlarıyla meydana gelmiştir.

Toksik reaksiyonlar	S. pyridin		S. thiazol		S. diazin		
	Vak'a sayısı	%	Vak'a sayısı	%	Vak'a sayısı	%	
Kusmalar .....	100	20,1	19	5,9	9	1,4	
Böbrek taşları .....	8	1,5	9	2,8	10	1,5	
Ateş, rash ve konjonktivit .....	12	2,4	20	6,2	13	2,0	
Mental konfüzyon	12	2,4	5	1,6	10	1,5	
Lökopeni (granülositopeni ile yahut yalnız) .....	6	1,2	4	1,2	6	0,9	
Hâd emolitik anemi .....	7	1,4	1	0,3	1	0,2	
Lökositoz .....	0	0	0	0	22	0,3	
Sarı görme .....	0	0	1	0,3	1	0,2	
Polinevrit .....	0	0,2	0	0	0	0	
Yekûn: toksik arızalar .....	149	29,4	58	11,8	51	7,7	258 vak'a
Yekûn: „ arıza yok .....	359	70,6	263	88,2	609	92,3	1231 vak'a
Yekûn (1.489 vak'a) .....	508		321		660		

Bu istatistikte sulfapyridine (tedavi dozlarıyla) çok defa kusmalara sebep olan en toksik madde olarak beliriyor; sulfathiazol'un, ateş, deri tezahürleri yaptığı görülüyor, bunlara karşılık sulfadiazine en az toksisitesi olan bir ilâç olarak meydana çıkıyor. Frist de 186 vak'ada aynı buluşları bildirmektedir.

Sulfamidli cisimlerin dozlarıyla idrar yollarında bulunan sulfamid billûrları arasında (ki bunlar böbrek sancıları, kan işeme, azotemi, oligüri ve idrarda billûrların görülmesiyle teşhis edilir) bulunabilen münasebet Dowling ve Lepper tarafından incelenmiştir. Bu müellifler böbrek ihtilâtlarının meydana gelişini sulfamidlerin kandaki maxima kesafeti ile mukayese ediyorlar:

	Toksik arızalar	Kandaki kesafetler				Yekûnlar
		% 1-3,9 mg.	% 4-6,9 mg.	% 7-9 mg.	% 10 mg ve	
S. pyridine	Taş	0 —	3 3,5	1 1,3	2 3,0	6 2,0
	Taş yok	64	85	77	71	297
S. thiazol	Taş	0	0 —	1 5,0	3 15,0	4 2,7
	Taş yok	31	77	21	20	149
S. diazine	Taş	0 —	0 —	1 0,7	5 2,5	6 1,3
	Taş yok	22	117	137	199	475
Bütün sülfamidler	Taş	0 —	3 1,1	3 1,3	10 3,4	16 1,7
	Taş yok	117	279	235	290	921

Kanda 100 cc. de 4 miligramdan aşağı bir kesafetle idrar yollarında sulfamid teressübü görülüyor; bu müşahede çok ehemmiyetlidir, çünkü koruma maksadiyle verilen sulfamidler dozlarıyla hâsıl olan kan seviyeleri bu rakamın çok altında kalmaktadır (Feldt, Coburn).

Bu birkaç laboratuvar müşahedesini, profilaktik olarak verilen sulfamid dozlarının zararsızlığını teyit etmektedir.

### C. — SULFAMİDLERE KARŞI SANSİBİLİZASYON

Şimdi başka mühim meseleye geliyoruz: acaba profilaktik olarak (yahut başka basit bir tedavi ile de iyi edilmesi mümkün olan ehemmiyetsiz hastalıklarda tedavi maksadiyle) sulfamid vermekle, hastalarda, sonradan ağır bir hastalığa tutuldukları zaman yeniden bir sülfamid kürüne tahammül etmelerini imkânsız kılan uzun vadeli bir hastalık hali tehlikesi meydana getirilmiyor mu?

Sulfamidlere karşı sansibilizasyon keyfiyeti, hayvanlar üzerindeki tecrübe buluşlarına ve allerji test'lerine dayanan klinik müşahedelerle ispat edilmiş bir hâdisedir.

Şimdi ilk önce, sulfamidlerle mütad tedavide olduğu kadar koruyucu olarak kullanışta rastlanıp bildirilen hâdiseleri gözden geçirerek sonra da bunların görülüş nisbetlerini tetkik edeceğiz.

## I. — SULFAMİDLERE KARŞI SANSİBİLİZASYON MİSALLERİ

1. **Dermatoloji'de.** — Sulfamidlerin lokal olarak tatbiki ile meydana gelen hassaslık iyice belli olmuştur. Bu hassaslık Sulfanilamide'le olduğu kadar (Park) Sulfathiazol ile de görülmektedir (Cohn ve arkadaşları, Shaffer ve arkadaşları). Asıl enteressan olan nokta, sansibilizasyon arızalarının yalnız bu işte suçlu görülen sulfamidin mükerrer lokal tatbikleriyle değil, aynı ilâcın pek az miktarda da olsa (Cohen'in bir vak'asında 8 miligram) ağızdan verilmesi ile de ansızın belirivermesidir.

Deri yolu ile sansibilizasyon aynı zamanda biyolojik hyperalergie tesirleri ile birlikte oluyor. Aşağıdaki vasıtalarla müsbet reaksiyonlar elde edilmiştir:

— Epidermoreaksiyon ile: sansibilize olan şahsın derisi ya suçlu sayılan sulfamidin temasıyla (Weiner) yahut da aynı zamanda birkaç sulfamidin birden değmesiyle reaksiyon gösteren (Kalz ve Steeves);

— Suçlu görülen sulfamidin deri altına zerkiyle (Park);

— Prausnitz - Kustner tekniği ile: Shaffer ve arkadaşları, 4 sansibilize kimsede, lokal olarak sulfathiazol tatbikiyle 3 müsbet netice almışlardır. Bu tecrübe her vakit müsbet değildir ve Park, 12 tane sulfanilamide'le hassaslık müşahedesinde yalnız bu metodla teste edilen vak'ada başarısızlık almıştır.

2. **Umumî tababette.** — Burada sulfamidlere karşı hassaslık oldukça başka bir manzara gösteriyor.

Evvelce ağızdan sulfamid almış hastalarda ilâca tekrar başlanmakla ateş, deri erüpsiyonları görüldüğü, «Salvin (1 vak'a sulfanilamide); Thompson (sulfapiridinle 1 vak'a); Davidson (sulfamethiazol ile 1 vak'a) ve Nelson (sulfathiazol ile 2 vak'a)» bildirilmiştir.

Lyons ve Balberor, önceden de aynı ilâcı almış olan 53 hastada sulfathiazol ile 19 sansibilizasyon hâdisesi bildiriyor. İlk tedavi sırasında ateşli reaksiyonların nisbeti %2,5 olduğu halde sulfathiazol'ün tekrar verilmesiyle nisbeti % 36 ya çıkmıştır. Bu ateşli reaksiyon ilâcın verilmesinin hemen ertesi yahut ikinci günü meydana gelmektedir; oldukça şiddetlidir ve (40,5) dereceye kadar çıkabilmekte ve hezeyan yahut dalgınlık ile birlikte gelmekte ve umumiyetle ilâcın kesilmesinden sonra birkaç gün devam etmektedir.

Sansibilize olan 19 hastadan 10 tanesine tekrar ve üçüncü defa sulfathiazol verilmiş ve yeniden ateşli reaksiyon görülmüştür.

Buna karşılık aynı hastalara sulfanilamide yahut sulfapyridine verilmeyle ateş yükselmesi görülmemiştir.

Lyons ve Balberor birkaç nokta üzerinde ısrar ediyorlar:

— Birinci ve ikinci sulfamid kürleri arasında en aşağı 7-9 günlük boş bir aralık bırakılması. Hassaslık kazanmış şahıslara 5 günlük bir aralıktan sonra yeniden sulfamidleri vermekle, bu müellifler hiç bir ateşli reaksiyon görmemişlerdir.

— Sansibilizasyon'un spesifik oluşu: bunların sulfathiazol'e karşı sansibilize olan hastaları sulfanilamide yahut sulfapyridine'e mükemmel surette tahammül göstermişlerdir;

— Biyolojik testlerin menfiliği: Bu müellifler, epidermoreaksiyon'la kütireaksiyon'la ve entradermik sulfamid mahlûlleri zerki ile ve hattâ Prausnitz - Küstner tekniği ile bütün tecrübeye tâbi kimseler üzerinde hep menfi sonuçlar almışlardır. Şu hale göre ağız ve deri yollarıyla meydana gelen hassaslıklarda müşahede edilen biyolojik reaksiyonlar arasında aşikâr bir ayrılık bulunduğu görülmüyor.

Wedum, tababette sulfamidlere karşı sansibilizasyonun mekanizması üzerine çok enteressan çalışmalara girişti. Bu zat, kobaylara entradermik, perituan içine aynı zamanda sulfamid zerkedip ve bu zerkleri 3 defa üçer günlük ara ile tekrarlayarak bu hayvanları bu ilâçlara karşı hassaslandırmayı tecrübe etti. Son zerkten 29 gün sonra kalb içine aynı sulfamidden zerkederek, kobaylara teste etti ve hiç bir hayvanda şok hâdisesi görülmeydi. Aynı şekilde hazırlanan ve sonradan entradermik olarak teste edilen başka kobaylar menfi olarak cevap verdiler; aynı zamanda bunların serumlarında hiç bir spesifik (précipitine) de görülmeydi. Bundan anlaşılıyor ki, sulfamidler antijenik birer madde gibi tesir edemiyor.

Sulfamidlerin proteinlerle spesifik kombinezonlar meydana getirmek hususundaki kabiliyetini ispat eden Davis'in müşahedesini hesaba katarak, Wedum sulfamidlerin, kanın kolloidal bir proteini ile birleşmiş Haptène'ler gibi tesir ettiğini tahmin ediyor. Bu zat kobayları sulfanilamide, sulfapyridine yahut sulfathiazol'un Ovalbumine yahut insan veya öküz yahut da tavşan serumuyla birleşmesinden elde edilen, sulfamidli azoproteine zerkleriyle önceden hazırlamak suretiyle, bu hayvanlar üzerinde tekrar tecrübelerine başlıyor: Önceden böylece sulfamidli azoproteine ile sansibilize edilmiş olan kobaylar 29 gün sonra aynı maddenin entradermik zerkine

müşbet olarak cevap veriyorlar. Müşbet entradermik reaksiyonlar başka bir albümin ile birleştirilmiş aynı sulfamidin tekrar zerki ile — daha hafif olmakla beraber — elde edildiğine göre çapraz bir sansibilizasyon derecesi var demektir (burada başka bir albümin-den maksat insan serumu yerine öküz serumudur). Fakat hayvanın hazırlanmasında kullanılan sulfamidden başkası ile tecrübe edildiği takdirde, entradermik reaksiyon menfidir. Wedum burdan başka, spesifik sulfamidli azoprotéine'nin tekrar kalbe zerki ile hayvanların üçte birinde öldürücü bir şok elde ediyor ve tavşanda, serumda müşbet précipitation teamülleri görüyor.

Wedum nazariyesi, Leftwich'in klinik müşahedeleriyle teyit ediliyor. Bu zat sulfamidlere karşı hassaslığı meydana çıkarmak için, ilâcın mahlûllerini değil de bir sulfamid tedavisine tâbi tutulmuş kimselerin kanını kullanıyor. Sulfamidlere karşı sansibilize olduğu sanılan 38 kişiye bu kandan 0,05 sm<sup>3</sup> zerketmek suretiyle, %90 müşbet entradermoreaksiyon elde ediyor; zerkedilen kanda şahsın hassas bulunduğu sulfamidden gayrisi olmasına rağmen reaksiyonun yine müşbet oluşu yalnız 3 kişide görülüyor. Meydana gelen reaksiyon ürtiker şeklinde bir kabartı halini alıyor, bunun kutru 30-40 milimetre kadardır ve 1-2 saat devam ediyor. Buna karşılık sansibilize olmıyan 38 hastada entradermik teamül büsbütün menfi olmuştur.

Neşredilen birçok müşahedelerde sansibilizasyonla tahammülsüzlük arızalarının tekerrürü birbirine karıştırılmıştır. Bir hassaslık halinin bulunuşunu kabul etmek için müşahedeler birkaç vâzih criterium'a cevap vermelidir: a) Sulfamidin ilk verilisinde tahammülsüzlük belirtilerinin bulunmaması; b) arada boş fasıla; c) bu boş aralıktan sonra arızaları uyandırabilecek sulfamidin spesifik olması; d) biyolojik sansibilizasyon testlerinin müşbetliği.

Bu zaviyeden görüldüğü takdirde, ağızdan sulfamid almakla meydana gelen sansibilizasyon, az görülür bir hâdisedir, bilhassa, aşağıda göreceğimiz etüdlerin de ispat ettiği gibi, profilaktik dozlarla.

## II. — SULFAMİDLERE KARŞI SANSİBİLİZASYON'UN GÖRÜLÜŞ NİSBETLERİ

1. Birçok etüdler sulfamidle tedavi sırasında sansibilizasyon hâdiselerinin nadirliğini göstermektedir.

Finland, Peterson ve Gondwin, mütad sulfadiazin tedavi doz-

ları alan (ortalama 52, 58 gram) 460 kişinin müşahedesini gözden geçiriyorlar. Bu hastalar arasında 21 tanesi bu ilâcı 2nci yahut 3 üncü defa alıyorlar; 36 tanesi evvelce çok iyi tahammül gösterdikleri sulfamidleri almış bulunuyorlardı; 14 kişi sulfadiazinden başka sulfamidlerle tahammülsüzlük ârazı gösteriyorlar. Bu 71 hasta arasında öteki 389 kişiye nisbetle hiç bir hassaslık hâdisesi görülüyor.

Çocuklar arasında, Fink ve Wilson ilk olarak bir sulfathiazol yahut sulfadiazine serisi almış olan 177 kişinin müşahedesini toplamışlar. Bunlardan 86 tanesi ikinci bir sulfadiazin tedavisine alıyorlar; vak'aların %75 inde boş istirahat aralıkları Lyons'un asgarî 7 gününü geçmiyor. Yalnız iki grupta iki ateşli reaksiyon vak'ası görülüyor. Çocuklardakinin tersine olarak, ilk sulfamid kürü sırasında ateş yapan 23 kişiden 11 tanesi ikinci sulfamid tedavisinde de ateş reaksiyonu gösteriyorlar. Bu hale göre bu durumun hakikî bir sansibilizasyon olmayıp tahammülsüzlük hâdiselerinin bir tekerrürü olduğu sanılıyor. Pratik olarak bütün bunlar, yeniden sulfamid verilmesi gerektiği zaman evvelce tahammülsüzlük ârazı göstermiş olan kimselerde ihtiyatlı davranmanın lüzumunu göstermektedir.

Siegl de 184 kişi üzerinde buna benzer müşahedeler bildirmiştir.

2. Sulfamidoprolaksi'de sansibilizasyon hâdiselerinin azlığı: analize ettiğimiz 42 sulfamidle koruma etüdünde yalnız Kuttner ve Reyersbach 9 çocuktan 7 tanesinde toksik ârizaların tekrarladığını bildiriyorlar ki, bu çocuklarda daha evvelce ilk olarak verilen sulfanilamide'den sonra da böyle ârizalar görülmüş imiş. Bu 9 çocuktan iki tanesinin ikinci bir tedaviye tahammül edebilmeleri de gösteriyor ki, burada görülen belirtiler hakikî bir sansibilizasyon değil, sadece tahammülsüzlük hâdiselerinin tekerrüründen ibarettir.

Buna karşılık Holbrook da koruma sulfamidi alan 23.000 kişiden, ilâcı tıbbî olmıyan herhangi bir sebeple kesmiş olanlar bunı, hiç bir ârizaya rastlamadan tekrar alabilmişlerdir. 250.000 kişi üzerinde tecrübe yapmış olan Coburn da herhangi bir zaruret dolayısıyla korunma sulfamidinin kesilmesinin hiç bir mahzuru olmadığını ve profilaktik olarak evvelce sulfamid almış olan deniz askerlerinin, sonradan tutuldukları başka bir had hastalık dolayısıyla almaları gerekmiş olan yüksek tedavi dozlarına, hiç bir tehlike ile karşılaşmadan, tahammül ettiklerini teyit ediyor.

Heith, Ross ve Thomson, sulfamidle korunmaya tâbi kimseler üzerinde bir çok sulfadiazine (entradermoreaksiyon) u yapmıştır:

407 kişi, tedaviye başlanmadan önce teste edilmiş, 2 müsbet netice alınmış; 96 kişiye sulfadiazine'i aldıktan 10 gün sonra dermik reaksiyon tatbik edilmiş; 143 tanesine de aynı muamele 3 hafta sonra yapılmış, yekûnu 230 kişiyi bulan bu iki grupta hiç bir müsbet vak'a görülmemiştir.

Bunlardan anlaşılıyor ki: küçük sulfamid dozlarından sonra sansibilizasyon hâdiseleri meydana geldiğini ispat eder mahiyette, ortada, iyice tesbit edilmiş hiç bir biyolojik yahut klinik vak'a yoktur.

#### D. — SULFAMİDOTERAPİ İLE SULFAMİDÖREZİSTAN MİKROP CİNSLERİ TÜREMESİ

Şimdi artık, bazı jermilerin sulfamidlere karşı tabii dayanıklılığından başka bazılarının bu maddeye karşı sonradan da dayanıklılık kazanabildiklerini iyice anlamış bulunuyoruz. In vitro olarak, bakeriostaz sağlamağa yetişmeyecek derecedeki sulfamid konsantrasyonları içinde yapılan bakteri kültürlerinde sulfamidorezistans meydana geldiği iyice tesbit edilmiştir.

Küçük dozlarla fakat geniş ölçüde sulfamid tatbikatiyle insanda ilâca dayanıklı mikrop cinsleri yaratmak meselesi pek de küçümsememesi gereken bir iştir.

Böyle bir biyolojik hâdise had belsoğukluğu tedavisinde gittikçe artan bir genişlikte sulfamid kullanılması neticesinde görülmüştür. İlk neşredilen serilerde sulfamidle %90 şifa gibi güzel neticeler bildirildiği halde — 6-7 senelik fazla tatbikat sonunda — başarısızlıkların hiç değilse %50 yi bulduğunu bildiren müellifler çoktur.

1941 denberi gonokoksi'de sulfamid tedavisinden alınan başarılı sonuçlar gittikçe azaldığı hakkında Zurich'de çok ilgi çekici bir etüd neşredilmiştir. Bu şehirde, sulfamidlere karşı hassas gonokok suşlarının yavaş yavaş kaybolduğunu ve cinsî temasla yalnız sulfamidorezistan suşların intikal etmekte olduğunu lâboratuvarlarda takip etmek mümkün olmuştur.

Koruyucu olarak umumî sulfamid tatbikatının tehlikesi de buradardır; bu iş için kullanılan küçük dozların, teorik bakımından, tedavi maksadiyle verilen daha yüksek dozlardan fazla, sulfamidorezistan yaratmak ihtimali vardır.

Şunu da itiraf etmelidir ki, sulfamidlerin profilaktik olarak kullanılmasından alınan sonuçları gösteren neşriyat bu mühim me-

sele hakkında pek az bilgi vermektedir. Yalnız Coburn muazzam etüdünde koruyucu sulfamidoterapi'nin hiç bir vakit sonradan başvurulması gereken tedavi dozlarının tesirini azaltmadığı keyfiyeti üzerinde ısrarla durmaktadır.

Birinci derecede ehemmiyetli olan bu mesele üzerine başka ve yeni araştırmaların daha çok ışık serpeceğini ümit edelim.

## SONUÇLAMA

Sulfamidle koruma metodunun sağlayabileceği parlak sonuçlarla birlikte sonradan yaratabileceği tehlikeleri de hesaba katarak neticeler çıkarmamız hoş görülecek olursa, şunları söyleyebiliriz:

1. Koruyucu sulfamidoterapi ancak vahimlik gösteren hastalıklardan profilaksi'sinde kullanılmalıdır.

2. Bu usulün, sağlık durumları çok zamanlar muvazenesiz ve mâruz kaldıkları nüküsler, artık önüne geçilemeyecek bir gelişmenin habercisi olan rhumatisant çocuklarda kullanılması yerindedir.

3. Sulfamidle koruma, S.S menenjit epidemisine uğramış olan yahut içindeki jerm portörlerinin yüzde nisbeti çok yüksek bulunan topluluklarda tatbik edilmelidir.

4. Bu metod şahsî olarak kızıl, kızamık ve nefes yolları hastalıklarından korunmak maksadiyle kullanılmamalıdır; had nefes yolları hastalıklarından korumak için istisnaî olarak kalblerinde teşekkül bozuklukları bulunan kimselerde yahut doğurması yakın olan gebe kadınlarda kullanılması caiz görülebilir. Buna karşılık, çok yorucu talimler, yahut askerî hareketlerle birlikte hastalıkların nisbetinde de artış görülen, bilhassa askerî, bazı topluluklarda koruyucu sulfamid tatbikatı uygun olabilir.

5. Gonokok intanından korumada kullanılması doğru değildir, çünkü bilhassa bu hastalık mikropları bakımından sonradan meydana gelme sulfamidorezistans meselesi klinik olarak iyice belirtmiştir. Bundan başka penisilinin blenoraji'yi çok kolaylıkla tedavi ettiği de hesaba katılmalıdır.

6. Her halde, geçmişlerinde bir anafilaksi yahut allerji hikâyesi bulunan yahut da sulfamidlere karşı tahammülsüzlük gösterdikleri bilinen kimseler bu ilâçla koruma metodundan uzak tutulmalıdır.

7. Bu usul devamlı nezaret altında tatbik edilmeli ve şahıs ilâca karşı tahammülsüzlük alâmetleri gösterir göstermez sulfamidler hemen kesilmelidir.

BIBLIOGRAPHIE

1. SUTLIFF, W. D., «Progress in sulfonamide prophylaxis of infectious diseases». (1944), *Bull of N. Y. Acad. Med.*, 2C, 348-60.

Rhumatisme articulaire aigu

2. CHANDLER, C. A. and TAUSIG, H. B. (1943), *Bull. John Hopk. Hosp.*, 72, 42.
3. COBURN, A. F. and MOORE, L. V. (1939), *J. Clin. Investig.*, 18, 147.
4. COBURN, A. F. and MOORE, L. V. (1940), *M. Clin, North. Amer.* 24, 633
5. COBURN, A. F. and MOORE, L. V. (1940), *J. Am. Med. Ass.*, 117, 176.
6. DODGE, R. G. and BALDWIN, J. S. et WEBER, M. W. (1944), *J. Pediatr.*, 24, 483.
7. FELDT, R. H. (1944), *Am. J. Med. Sci.*, 207, 483.
8. HANSEN, A. E., PLATOU, R. U. and DWAN, P. F. (1942), *Am. J. Dis. Child.*, 64, 963.
9. KUTTNER, A. G. and REYERSBACH, B. (1943), *J. Clin. Investig.*, 22, 77.
10. MESSELOFF, C. R. and ROBBINS, M. H. (1943), *J. Lab. Clin. Med.*, 28, 1323.
11. B. RATNER (1943), «Allergy, Anaphylaxis, Immunotherapy», The Williams and Williams Co, Baltimore, 1 vol.
12. STOWELL, D. D. and BUTTON, W. H. Jr. (1941), *J. Am. Med. Ass.*, 117, 2164.
13. THOMAS, C. B., FRANCER, R. and REICHSMAN, F. (1941), *J. Am. Med. Ass.*, 116, 551.
14. THOMAS, C. B. (1944), *J. Am. Med. Ass.*, 126, 490.

Méningite Cérébro-spinale

15. AWE, C. D., BABIONER, W. and DE LAMATER, J. M. (1943), *U. S. Nav. Med. Bull.*, 41, 625.
- 15 bis. CLEICE, J., LABOUGLIE and ISIDOR (1940), *Bull. et Mém. Med. Soc. Hop. Paris*, 56, 217.
16. CHEEVER, F. S., BREESE, B. B. and UPHAM, H. C. (1943), *Ann. Int. Med.*, 19, 602.

17. FAIRBROHER, R. W. (1940), *Brit. Med. J.*, 2, 859.
  18. KUHNS, D. M., NELSON, C. T., FELDMAN, H. A. and KUHN L. R. (1943), *J. Am. Med. Ass.*, 123, 335.
  19. LEWIS, W. B., BOLKER, H. and KLEIN, D. (1943), *Mil. Surgeon*, 93, 443
  19. bis. MARQUEZY, R. A., BRUMPT, L. C. et THOMAS, (1940), *Bull. et Mem. Soc. Med. Hop. Paris*, 56, 173.
  20. MEEHAN, J. E. et MERRILLEES (1940), *M. J. Australia*, 2, 84.
  21. PAINTON, J. F. (1944), *Mil. Surgeon*, 95, 275.
  22. PHAIR, J. J., SCHOENBACH, E. B. and ROOT, C. M. (1944), *Amer. J. Pub. Health*, 34, 148.
  23. SEID, S. E. (1940), *Journ. Am. Med. Ass.*, 115, 923.
  24. STRONG, P. S., and BLUMBERG, J. M. (1943), *Mil. surgeon*, 92, 59.
- Affections des voies respiratoires supérieures, Scarlatine, Rougeole
25. COBURN, A. F. (1944), *Journ. Am. Med. Ass.*, 126, 88.
  26. GARSON, P. (1943), *Brit. M. J.*, 2, 452.
  27. HOLBROOK, W. P. (1944), *Journ. Am. Med. Ass.*, 126, 84.
  28. KEITH, J. P., Ross, A. and THOMSON, R. K. (1944), *Canad. Med. Ass.*, 51, 214.
  29. LAUGHLIN, C. B. (1940), *J. Tennessee M. A.*, 33, 223.
  30. SIEGEL, M. (1942), *Journ Am. Med. Ass.*, 119, 783.
  31. SIEGEL, M. (1943), *Am. J. Dis. Child*, 66, 114.
  32. SIEGEL, M. (1944), *Am. J. Dis. Child.*, 67, 365.
  33. SWYER, R. (1943), *Brit. J. Child, Dis.*, 40, 63.
  34. WARREN, H. A. (1944), *Indiana State Med. Ass., Jour.*, 37, 447.
  35. WATSON, R. F., SCHWENTKER, F. F., FETHERSTONE, H. E. and ROTHBART, S. (1943), *Journ. Am. Med. Ass.*, 122, 730.

#### Gonococcies

36. ARTHUR, R. D. and DERMON, H. (1943), *Am. J. Syph. Gonor. and Ven. Dis.*, 27, 261.
37. GLEICH, M., BLUMBERG, M. L. MASON, A. S. (1944), *Am. J. Dis. Child.*, 67, 472.
38. GOOCH, J. O. GORBY, A. L. (1944), *Mil. Surgeon*, 94, 339.
39. JOSES, M. (1942), *U. S. Nav. Med. Bull.*, 40, 113.
40. KEETT, E. E. Jr. (1944), *Amer. Jr. (1944), J. Syph.*, 28; 315.
41. KLINE, E. F. RYAN, T. C. (1942), *U. S. Nav. Med. Bull.*, 40, 360.

42. KLINE, E. F. and RYAN, T. C. (1943), *Bull. of War Med.*, 3, 341.
43. LOVELESS, J. A. DENTON, W. (1943), *Journ. Am. Med. Ass.*, 121, 827.

Sensibilisation aux Sulfamides

44. *Bulletin des Eidgenössischen Gesundheitsamtes* (1944), No. 2, pp. 112-116.
45. COHEN, M. H., THOMAS, H. B. KALISH, A. C. (1943), *Journ. Amer. Med. Ass.*, 121, 408.
46. DAVIDSON, A. BULLOWA, J. G. M. (1940), *New Engl. J. Med.* 223, 311.
47. DAVIS, B. D. (1942), *Science*, 95, 78.
48. DOWLING, H. F., LEPPER, M. H. (1943), *Journ. Am. Med. Ass.*, 121, 1190.
49. FINLAND, M., PETERSON, O. L. GOODWIN, R. A., Jr. (1942), *Ann. Int. Med.*, 17, 920.
50. FINK, H. W. WILSON, J. L. (1943), *J. Pediatr.*, 22, 513.
51. FRIST, R. F. (1944), *War Med. Chicago*, 5, 150.
52. GALLAKHER, J. R. (1939), *New Engl. J. Med.*, 221, 132.
53. KALZ, F., STEEVES, L. (1942), *J. Allergy.*, 14, 79.
54. LEE, R. V. (1944), *Journ. Amer. Med. Ass.*, 126, 630.
55. LETFWICH, W. B. (1944), *Bull. Johns Hopkins Hops.*, 74, 26.
56. LYONS, R. H. BALBEROR, H. (1942), *Journ. Am. Med. Ass.*, 118, 995.
57. NELSON, J. (1942), *Journ. Am. Med. Ass.*, 119, 560.
58. PARK, R. G. (1943), *Brit. Med. J.*, 2, 69.
59. SALVIN (1937), *Journ. Am. Med. Ass.*, 109, 1038.
60. SCHAFFER, B., LENTZ, J. W. Mc GUIRE, J. A. (1943), *Journ. Am. Med. Ass.*, 123, 17.
61. SIEGEL, M. (1944), *Am. J. Dis. Child.*, 68, 23.
62. THOMPSON (1939), *Brit. Med. J.*, 2, 13.
63. WEDUM, A. G. (1941), *J. Bact.*, 41, 64 et (1942), *J. Infect. Dis.*, 70, 171.
64. WEINER, A. L. (1943), *Journ. Am. Med. Ass.*, 121, 411.

## VII — SÜLFAMİD VE ÜRE

Parlak antibakteriyen hassalarına rağmen, sulfamidler toksik cisimlerdir. Toksisiteleri, uzvî âfetler, ematopoyetik ve renal bozukluklar başta olmak üzere, organik âfetler ve fonksiyonel tahammülsüzlükler şeklinde kendini gösterir. Böbrek bozuklukları bakımından, sulfamidli cisimlerin, bilhassa organizmadan geçtikleri sırada asetilli şekillere çevrilmesi dolayısıyla, idrardâ pek az eriyebilen maddeler oldukları bilinmektedir. Lehr ve Antopol'ün sulfadiazine'le giriştikleri tecrübe etüdleri böbrek bozukluklarının, ilâcın geçirdiği şinik değişikliklerden ileri gelmeyip asetilasyon sebebiyle erime kabiliyetinin azalmasından doğduğunu teyit etmiştir.

Bir taraftan, sulfamidli cisimlerin tesirine doku ve humorlarda bulunan inhibitör faktörler de engel olmaktadır ki, Woods'un klasik yazılarına göre, bunların en mühimmi para-amino-benzoïque asiddir.

Bazı bilginler, sulfamidlerin erime kabiliyetini arttıracak ve böylece inhibitör faktörlerin tesirini nötralize edebilecek maddeler bulmağa çalıştılar. Bu maddeler arasında azoçloramine, bazı purine'ler ve bilhassa üre, eksperimental olarak enteressan bazı hasalara sahip gibi görünmektedir. Hele bu sonuncu madde klinikte faydalı olarak tatbik edilmiştir.

### A. — TECRÜBE ETÜTLER

1. **Sulfamidli cisimlerin erime kabiliyetinin artması.** — Sobin, in vitro olarak, 3 sulfamidin erime kabiliyetini, üre bakımından kesafetleri %0 dan %10 a kadar yükselen sulı mahlûllerde incelemiştir. Bu şartlar altında sulfahiazol'ün 100 cc. mayide miligramla ifade edilen erime derecesi en son iki üre kesafetlerinde 85 den 135 e yükselmiştir; sulfapyridine'ninki 45 den 72 ve sulfadiazine'ninki de 15 den 25 olmuştur. İçinde üre bulunan suda, sulfamidli cisimlerin erime kabiliyetlerinin artması bu gibi solüsyonların parentéral olarak kullanılmasına müsaade etmeğe kâfi değildir.

Bununla beraber Sobin, Aronberg ve Rolink'in hayvanda tecrübelerle ispat ettikleri gibi, bu keyfiyet renal ihtilâtların meydana geliş nisbetini azaltabilecek mahiyettedir. Bu müellifler, farelere acetylpyridine'nin sodyum tuzu ile birlikte üre tatbik etmek suretiyle, sulfamidin idrar yollarında teressübünü ve böylece böbrek taşları teşekkülünü önleyebilmektedirler.

**2. İnhibitör faktörlerin nötralizasyon'u.** — Tsuchiya ve arkadaşları, ürenin sulfamidli cisimleri, sulfamidorezistan olarak tanımış, jermelere karşı tesirli bir hâle getirdiğini gösteriyorlar. Bunlar 100 cc. mayi kültür başına 60 miligramlık sodium - sulfathiazol mahlûlünün, ikisi sulfathiazol tedavisine karşı hassaslık göstermeyen apşelerden alınan ve üçüncüsü de lâboratuvarda sulfamidorezistan hâle getirilmiş olan 3 stafilokok suşunun üremesini inhibe edemediğini görmüşlerdir. Kültür vasatında %1,25 - 1,75 kesafetinde üre katılırsa jermelerin üremesi durmaktadır. (Halbuki bu kesafetin yalnız başına hiç bir bakteriyostatik tesiri yoktur).

Sonradan sentetik mayi vasatta kolibasil kültürleriyle yapılan tamamlayıcı tecrübeler, yine bu müelliflere, ürenin, sulfamidlerin bakteriyostatik tesirine karşı koyan maddeleri nötralize etmek suretiyle rol oynadığını göstermiştir. Bunlar bir taraftan basillerin üremesini durdurabilecek kudrette olan SA, ST ve SD minima kesafetlerini; beri taraftan da sulfamidin yoketmeğe kâfi gelecek minima méthionine yahut para - emino - benzoique (PAB) asid miktarını tâyin etmişlerdir. Yukarıda bildirilen kesafetlerde - méthionine yahut sulfamide - PAB karmaları meydana getirmekle kolibasillerin gelişmesi engelsiz olarak devam edebiliyor. Fakat eğer bu karmalara, tek başına kolilere karşı hiç bir antibakteriyen tesiri olmıyan, bir miktar üre katılırsa her üç sulfamid de — vasatta méthionine yahut PAB asidi bulunmasına rağmen — tekrar tesirlerine kavuşuyorlar ve kolibasilin üremesi hemen duruyor.

**3. Sonuçlama.** — Bütün bu incelemeler açık olarak gösteriyor ki, üre hem sulfamidleri daha kolay eriyebilir hâle getiren hem de inhibitör faktörlerin tesirine karşı koyabilen hassalara sahiptir, fazla olarak pratik bakımdan, ürede toksisite de yoktur. Bu hassalar, gerek şürji ve dermatoloji'de lokal tatbikatla, gerek bazı hastalıklarda ağızdan kullanma ile, klinikte kendini göstermiştir.

## B. — KLİNİK TATBİKLER

1. **Şürji.** — a) Holder ve Mc Kay yaraların lokal olarak te-

davilerinde sulfamidlerin üre ile birlikte kullanılmasının faydaları üzerinde ısrarla duruyorlar.

Üre:

— Cerahatte, doku antolyosat ve döküntülerinde bulunan inhibitör ajanlar yüzünden sulfamidlerin tesirinden nötralize olmasını önler.

— Sulfamidlerin yaradaki mayi kısımlar içinde erimelerini kolaylaştırarak onların lokal kesafetini artırır.

— (Mahlûlün hipertonic oluşundan ileri gelen) bir hyperémique tesiri vardır. Böylece diapédèse artmakta ve lokal hücre müdafaası şiddetlenmektedir (Olson ve arkadaşları).

— Yarada bulunan nekrotik döküntülere karşı lytique bir tesiri vardır ve bu tesir tam bir mikroskopik ayrılma ve çözülmeye sebep olur (İlfeld).

Nihayet üre, lokal olarak kullanılan sulfamidli mahlûllerin yüksek derecede kaleviliğinden ileri gelen şimik yanma tehlikesini azaltır (Strakosh ve Clark).

b) Holder ve Mc Kay aşağıdaki formülde bir tozu tavsiye ediyorlar.

Urea - carbamide	%85
Sulfanilamide	%13
Sulfathiazol	% 2

Bu toz satüre oluncaya kadar suya katılmak ve ısıtılmak suretiyle mahlûller hazırlamak için de kullanılabilir.

Yukarıda adı geçen iki müellifin fikirlerine göre, bu iki tertip bugün şirürjide lokal olarak kullanılmakta olan toz ve mahlûllerin yerini tutmalıdır.

c) Yine bu müelliflere göre bu tedavi şeklinin üç büyük endikasyon'u şunlardır:

— Ürjans cerrahisinde: muvakkat pansıman konmadan ve varalı nakledilmeden önce yaraya sulfamid - üre tozu ekilir;

— Dikişten önce yaraların tuvaletinde;

— Açık yaraların lokal tedavisinde.

İlfeld, sulfamid - üre karması ile tedaviden sonra kırık ihtilâtlı olan yaralara konmuş 31 primer dikiş vak'asını bildiriyor. Bu müellif yaraya dikkatle yapılması gereken temizlik ve şirürjikal ayıklamanın ehemmiyeti üzerinde ısrar ediyor; bu zat, débridement'dan önce yaranın bir sulfamid - üre mahlûlü ile irrigation'u ve ameliyatla ayıklamadan sonra da üzerine aynı maddeler karmasından

yapılmış bir tozla pudralanması sayesinde, eski ameliyat kaidelerine göre dikilmesi doğru bulunmayan, yaraların dikilmesi mümkün olduğunu söylüyor.

Yukarıda bahsi geçen 31 kırık vak'ası şunlardır: El kemikleri (15 vak'a), ayak kemikleri (3 vak'a), humerus (1 vak'a), ön kol kemikleri (2 vak'a), bacak kemikleri (6 vak'a), mafsal içindeki kemiklerin kırıkları (4 vak'a).

Yaralar hiç derenajsız olarak 24 vak'ada altıncı saatte ve 7 defa da 6ncı ile 16ncı saatler arasında dikilmiştir. Dikişlerin yarısı 10 uncu günde ve pansımanın ilk defa açılmasında; geri kalanlarda 12nci günde alınmıştır.

Sonuçlar şunlardır: yaraların per primam kapanması (26 vak'ada); yine birinci iltiyamla kapanma, fakat hafifçe misli bir akıntı, (2 vak'ada); granülasyonla kapanmış (3 vak'ada); sonunda yine iyi olan büyük enfeksiyon (1 vak'a), amputasyon mecburiyeti (1 vak'a). Bu sonuncu vak'a çok geniş damar tahribatı ile birlikte olan humerus kırığıdır.

**2. Dermatolojide.** — Strakosh ve Clark, 28 piyodermit vak'asında alınan sonuçları neşrediyorlar; Bu sonuçlar hakkında hüküm verebilmek için seriye yalnız iki taraflı lezyonları olan hastalar alınmıştır; bunların âfetin en çok ilerlemiş tarafına üreli bir sulfamid müstahzarı ve öteki tarafa da içinde üre bulunan aynı müstahzardan tâtbiik edilmiştir.

Kullanılan müstahzarlar şunlardır:

— Esterler, yağlı asidler ve vazelinle yapılmış, içinde %5 sulfathiazol, %30 üre bulunan merhem.

— İki kısım su ve bir kısım (%3 üre; %20 laktöz; %10 sulfathiazol) dan ibaret tozla yapılmış mahlûle batırılarak hazırlanan ıslak kompresler.

5 tanesi müstesna olmak üzere, daha ağır şekilde ve üreli müstahzarla tedavi gören taraf daha çabuk ve daha tam olarak iyi olmuştur.

**3. Tababette.** — Schnitkier ve Lenhof, 1,40 sulfamidorezistan gonokoksik üretrit vak'asında alınan neticeleri bildiriyor ki, bu vak'alardan bazıları 5 defa sulfamid tedavisine karşı koymuştur.

Tedavi şöyle yapılmıştır:

— Birinci devrede hastalar aşağıdaki posyondan günde üç defa ikişer kaşık almak suretiyle 24 saatte 30 gram üre alıyorlar:

Üre kristalleri	325 gr.
İnbik suyu	450 cc.
Âdi şurup	1000 cc. için

— İkinci devrede (üç günlüktür) üre verilmekte - devam ediliyor, fakat aynı zamanda ST yahut SD de birlikte veriliyor.

Son devrede (yine üç günlüktür) yalnız sulfamid veriliyor. Burada ST yahut SD dozu, gonokoklu üretrit'deki mütad şemaya göre ayarlanmak üzere 6 gün veriliyor. Biraz yukarıda adı geçen iki müellif, vak'alarında evvelce başarı elde edemiyen dozların aynıını veriyorlar. Hastalara böylece altı günde 180 gram üre verildiği için bu müellifler bir defa tedaviye başlamadan önce ve başladıktan sonra da 3 ve 6 ncı günlerde birer idrar tahlili ile kanda üre dozajı yapılmasını tavsiye ediyorlar.

Şunu ilâve etmek gerekir ki, yine bu iki zat 7 günde 30 gram ürenin yalnız başına belsoğukluğu üzerine hiç bir tesiri olmadığını önceden tesbit etmiş bulunuyorlardı.

Sonuçlar şunlardır: 25 gösterişli başarı (%535) ve 19 başarısızlık (%47,5- Sulfamid - üre ile muhtelit tedavinin müessirliğinin tersine olarak, sulfamidorezistan gonokoksik üretritli başka 15 vak'ada aynı sulfamidden yalnız olarak verilen iki misli dozlarla yalnız 3 şifa elde edilmiştir (%20), bu son serinin başarısızlık vak'alarındaki 4 kişi soğradan sulfamid - üre muhtelit tedavisine tâbi tutulmuş ve bunların ikisi iyi olmuştur.

Şu halde, sülfamidorezistan belsoğukluğu vak'alarında bu tedavi metodu pratisyen hekimin eline yeni bir silâh vermiş bulunuyor; bu usul bilhassa penisilin bulunmadığı yerlerde tatbik edilmektedir.

Ecker, bir askerde derin kafa yarasından sonra meydana gelen bir kcli basilli menenjit vak'asının müşahedesini bildiriyor; bildiği gibi bu şekil menenjit, ağızdan sulfadiazin, hem adaleye zerikle hem de entraraşidiyen olarak tatbik edilen karışık tedaviye inatçıdır. İşte bu vak'a ağızdan her dört saatte ikişer gram sulfadiazin ve otuzar gram üre vermek suretiyle yapılan muhtelit tedavi ile iyi olmuştur.

Hulâsa olarak diyebiliriz ki, üre ve sulfamidle birlikte olarak yapılan tedavi ilgiye değer, ve verdiği imkânlarla tesir hudutlarının iyice belli olabilmesi için, tecrübeye lâyıktır.

BIBLIOGRAPHIE

1. ECKER, A. D. (1945), *Lancet*, 1, 176.
2. HARRIS, J. S. and KOHN, H. I. (1941), *J. Biol.*, 141, 989.
3. HOLDER, H. G. and Mac Kay, E. M. (1942, *Mil. Surgeon*, 90, 509, et (1943, *Surgery*, 13, 677.
4. ILFELD, F. W. (1943), *surg. Gynec. and Obster.*, 76, 427.
5. LEHR, D. et ANTOPOL, W. (1941), *Urol., and Cutan. Rev.*, 45, 545.
6. NETER, E. (1942), *J. Pharmacol. and Exper. Therap.*, 74, 52.
7. — (1942), *J. Bacteriol.*, 44, 261.
8. OLSON, M., SLIDER, E., CLARK, W. G. and Mac DONALD, (1942), *Proc. Soc. Exper. Biol. N. Y.*, 49, 396.
9. SCHMITKER, M. A. and LENHOFF, C. D. (1944), *J. Lab. and Clin. Med.*, 29, 889.
10. SOBIN, S. S. (1942), *J. Lab. and Clin. Med.*, 27, 1567.
11. SOBIN, S. S., ARONBERG, L. M. and ROLNIK, H. G. (1943), *Amer. J. Pathol.*, 19, 211.
12. STRAKOSH, E. A. et CLARK, W. C. (1943), *Minnesota Med.* 26, 276.
13. TANENBERG, D. J., TSUCHIYA, H. M., CLARK W. C. and STRAKOSH, E. A. (1942), *Proc. Soc. Exper. Biol., N. Y.*, 51, 247.
14. TSUCHIYA, H. M., TANENBERG, D. J., CLARK, W. C. and STRAKOSH, E. A. (1942), *Proc. Soc. Exper. Biol., N. Y.*, 50, 262
15. TSUCHIYA, H. M., TANENBERG, D. J., STRAKOSH, E. A. and CLARK, W. C. (1942), *Proc. Soc. Exper. Biol., N. Y.*, 51, 245.

## VIII. — SULFAMİDLİ CİSİMLERİN YENİ ŞEKİLLERİ

### MIKROKRİSTALİN SÜSPANSİYONLAR

Sulfamidli cisimlerin kullanılışı bilhassa şirürji ve dermatolojide çok kıymetli sonuçlar verdi. Sulfamide, cerrahide en geniş ölçüde kullanılan cisimdir, çünkü çok kolay eriyebildiği için tatbik edildiği tromatize dokuları işba edebilmektedir. Sulfathiazol'de, piyodermitlerin başlıca patojen ajanı olan stafilokok üzerine inhibition kudretinden dolayı deri hastalıklarında en çok kullanılan sulfamiddir. Pulaski, Meleney ve Spaeth'inki gibi yeni neşriyattan sonra yaralarda da yine bu jermin hâkim durumda olduğu meydana konmuştur. Sulfathiazol'ün gazlı gangren bakterilerini karşı tesirli olduğu ve sulfanilamide'de ise bu tesirin bulunmadığı da hesaba katılırsa birinci maddenin şirürjide de tercih edilmesi gerekir gibi görünüyor.

Fakat ne yazık ki sulfathiazol tozu ötekine nisbetle çok az eriyebilmektedir. Bu az erime kabiliyeti her ne kadar, Hawking'in ileri sürdüğü, ilâcın yarada daha uzun müddet kalmasını sağlayan bir unsur ise de, şu da muhakkaktır ki bu vasıf, sulfathiazol suspension'larının sabit olmamasına sebep olur ve Throckmorton'un da gösterdiği gibi ST perituan boşluğunda kullanıldığı zaman birçok calihalar (grumeaux) teşekkül ederek uzun zaman imtisas edemeden kalır. Taylor'a göre en az eriyebilen iki sulfamidin (sulfathiazol ve sulfadiazine) lokal olarak kullanışı tıpkı yabancı cisimlerin yaptığı gibi mevziî tahrişlere sebep olmaktadır.

Chambers, Harris, Schumann ve Ferguson, âdi sulfathiazol tozundakinden hemen hemen 10 defa daha küçük (mikro kristaller) den meydana gelen daha ince bir toz hazırlamağa muvaffak olmuşlardır. Bunlarla stable emülsiyon ve süspansiyon'lar hazırlamak mümkündür ki, bunlar, dokular için tahriş edici değildir.

Sulfamidlerin mikro kristalin şekillerinin hazırlanması prensipi her sulfamidin:

— Kalevî teammülü olan sodium tuzlarının, nötralize edilmesi esasına dayanır, bu da az sıcaklıkta ve mahlûtu (çok süratli bir

çalkanma vasıtasıyla) uzun zaman çalkalamakla yapılır. Bu ameliye sonunda, eriticisi su yahut fizyolojik serum olmak üzere çok küçük sulfamid taneciklerinden meydana gelmiş bir sübye (emülsiyon) elde edilir. Burada muallâk halde bulunan kristaller 2-3 mikron kutrundadır, halbuki mütad tozları teşkil eden kristallerin kutru 25 mikrondur.

Sulu yahut tuzlu mikrokristal sülfamid süspansiyon'ları, ihtiva ettikleri madde bakımından, %30 ağırlık nisbetini bulabilir, sütlü gibi bir görünüşü vardır ve aylarca stable durumda kalır.

Bu süspansiyonlar yaraların sathına yahut enfekte doku âfetleri üzerine tatbik edildiği yahut da organizma boşluklarına zerk edildikleri zaman biyolojik bakımdan toplu olarak ele alınmaz ve bundan dolayı da her türlü tahriş tesirinden uzaktır. Emülsiyonu teşkil eden katı maddeler pek küçük olması dolayısıyla, sulfamidin kolayca eriyebildiği lokal ifrazlarla geniş bir temas sathı sağlayabiliyor. Bu keyfiyet hayvanlarda adale yahut perituan içine mikrokristal zerkleriyle ispat edilmiştir; böyle mütad tozların tatbiki ile sağlanan, kanda sulfamid kesafetlerinden çok daha fazlasını sağlamak mümkün olabilmektedir.

Pratik olarak, mikrokristal süspansiyon'lar, organizma boşluklarına küçük kalibrede iğnelerle de verilebilmek faydasını da sağlamaktadır.

Şunu da ilâve edelim ki: emülsiyon'ların su kısmı filitre edilmek yahut santrifügasyon suretiyle atılıp kalan tortu da kurutulmak suretiyle ince bir toz halinde elde edilebilir. Bu toz adale dokuları arasına konabildiği gibi hayvanın (köpek, tavşan, ilh..) perituan boşluğuna da sevkedilebilir:

Böylece hiç bir lokal tahriş hâdisesi meydana gelmediği gibi, imtisası da öteki kalın kristalli tozlarda olduğundan daha çabuk olur.

Chambers ve arkadaşları pratikte, sulfathiazol'ün mikrokristal halindeki tuz veya sübyelerinin kullanılmasını tavsiye ediyorlar. İlk tecrübe, bunların şirürji ve dermatoloji'de faydalı olduklarını göstermiştir.

1. **Cerrahide.** — Yukarıda adı geçen müellifler mikrokristalin toz ve %10-20 nisbetindeki sulfathiazol emülsiyonlarını az sayıda vak'alarda kullanmışlardır. Toz, bir pülverizatörle yaranın üzerine serpiliyor; emülsiyon da bir şırınga ile başluklara zerkediliyor. Muntazam olmiyan derin yaralarda, ilâcı bütün derinliklere kadar

gönderebilmek için şırınganın ucuna bir lâstik tüp eklenmesi uygundur. Bu usulden elde edilen neticeler şunlardır:

— Tromatik yaralar: (30 vak'a). Kullanılan miktar yarının büyüklüğüne göre toz yahut emülsiyon halinde 0,5-4 gramdır; bu tatbikten evvel yara mekanik olarak iyice temizlenmelidir. Bütün vak'alarda — 4 tanesinde tandon'larda parçalanma ve kemiklerde kırık olmasına rağmen — ilâçtan sonra dikiş konmuştur. Bütün yaralar per perimam kapanmıştır.

— Yanıklar: phlyctène'ler kesilip alındıktan sonra yanığın üzeri toz ilâçla örtülüyor ve bunun üzerine de fizyolojik serumla ıslatılmış kompresler konuyor. Islak kalabilmeleri için her üç saatte bir, bunlara şırınga ile serum serpiliyor. Ertesi günden itibaren acı duygusu kayboluyor ve yanık sathında fazla çıkıntılı burjonlar teşekkül etmeden şifa sağlanıyor.

Lokal enfeksiyonlar: (57 apse ve antraks vak'ası). Cerahat toplantıları açılıyor ve apse boşaldıktan sonra içine mikrokristal tozu püskürtülüyor, sonra üzeri gazla kapatılıyor yahut da boşluk doğrudan doğruya emülsiyonla dolduruluyor 3-4 üncü gün pansıman açıldığı zaman apse yerinin sathı temiz ve granülasyon'un başlamış olduğu görülüyor.

— Perituan içine tatbik: (19 vak'a). 2 eksploratris laparatomisi, 1 anterostomi, 3 mide rezeksiyonu, 7 kolon üzerine müdahale, 4 apandisektomi, 1 barsak fistürü, 1 had pankreatit vak'asından sonra 4-14 gram toz kullanılmıştır. Amelivat sonuçları hep selim olmuştur<sup>[1]</sup>.

Müellifler tatbik için bazı ek bilgiler veriyorlar: Sulfathiazol konduktan sonra anatomik görünüş örtüleceği için, dikiş ipliklerinin, ilâcın tatbikinden önce geçirilip bağlanmağa hazır bulunulması faydalıdır. Önceden çok dikkatli bir emostaz yapılmalıdır. Mikrokristalin, müstahzarların kullanılması ıslak pansıman tatbiklerine mâni değildir. Gerek toz ve gerek emülsiyon önceden sterilize edilmeden kullanılabilir.

**2. Dermatolojide.** — Harris, 293 deri leziyon'u bulunarak impetigo'lu 15 çocuğun tedavisinde elde ettiği mühim sonuçları bildiriyor. Bu zat, bütün leziyonları — önceden kabukları kaldırıldıktan

[1] Köpeğin perituanına S.T. mikrokristalin tozu konduktan sonra ilâcın plazmada bulunan kesafeti âdi S.T. tozu konduktan sonra bulunandan daha yüksektir, bu da isbat eder ki, birinci şekil daha kolay imtisal edebilir. (Pierce, A. E; Reinhold, J. G; Feldman, R. ve Bower, J. O.; Surgery, 1945,17,351).

sonra — su ve sabunla yıkıyor ve üzerlerini, ilk tabakası 1-2 damla mikrokristalin sulfahiazol süspansiyon'u ile ıslatılmış olmak üzere, birkaç gaz tabakasıyla örtüyor.

Bu 293 vak'adan 290 tanesinde, enfekte leziyonun 24 saatte iyi olması için bir tek tatbik kâfi gelmiştir. Yaralara hiç yapışmayan pansımanlar kaldırıldığı zaman deriden ince ve kuru bir toz tabakası kopuyor ve altında pembe renkli kuru bir satıh görülüyor, bu da birkaç günde epidermize oluyor. Pansımanın altında ince bir kabuk teşekkül etmiş olan 3 vak'ada bu kabuğu kaldırıp kuru bir pansıman tatbik etmekle birkaç günde şifa sağlanmıştır.

Harris bu piyodermitleerin bu kadar şaşılacak çabuklukla iyi olmasını, ilâcın süspansiyonunun içinde su ve sulfamid kristallerinden başka bir şey olmaması, ve böylece, içinde birçok excipient bulunan merhemlerin yaptığı gibi ifrazların tehassürüne ve dolayısıyla ilâcın tesirine engel olan kabukların teşekkül etmesine sebep olmamasıyla izah ediyor.

**3. Mikrokristalin sülfamid tozlarıyla inhalasyon.** — Harris, Sommer ve Chapple % 5 mikrokristalin tozu süspansiyonlarıyla yapılan inhalasyonların, farenin kanında 100 c.c de 15 miligramlık bir keşafet sağlayabildiğini ve böylece hayvanı, aynı yoldan verilen A tipi influenza Virüs'ü ile karışık pnömokoka karşı, koruyacak kudrette olduğunu göstermişlerdir.

Chapple ve Lynch'in bir etüdü, insanın mikrokristalin toz inhalasyonlarına iyi tahammül ettiğini ve âdi sulfathiazol tozlarında görüldüğü gibi öksürüğün uyanmadığını göstermişlerdir. Bu metod pharyngite ve laryngite'lerde analgésique bir tesire de sahip giki görünmekte ve burundaki cerahatli akıntıları azalttığı, üst nefes yollarının had hastalıklarının müddetini kısalttığı sanılmaktadır.

### Referans

1. CHAMBERS, L. A., HARRIS, T. N., SCHUMANN, I. et FERGUSON, L. K. (1942), Journal Amer. Med. Ass., 119, 324.
2. CHAPPLE, C. C. et LYNCH, H. M. (1944), Amer. Journ, Méd. Sci., 207, 488.
3. HARRIS, T. N. (1943), Journ. Amer. Med. Ass., 121, 403.
4. HARRIS, T. N., SOMMER, H. E., CHAPPLE, C. C. (1943), Amer. Journ. Med. Sci., 205, 1.

5. HAWKING, E. (1941), Lancet, 1, 786.
6. PULASKI, E. J., MELENEY, F. L. et SPAETT, W. L. C. (1941), Surg. Gynec. and Obst., 72, 982.
7. TAYLOR, C. W. (1942), Journ. Amer. Med. Ass., 118, 959.
8. THROCMORTON, T. D. (1941), Proc. Mayo. Clin., 16, 423.

### Yağlı süspansiyonlar

Angevine yağlı süspansiyon halindeki sulfamidli cisimlerin im-tisas ve ıtrahını tetkik etmiştir. Müellif bu iş için soya, buğday, Amerikan fıstığı ve pamuk yağlarıyla lanolini tecrübe etmiştir. Kullanılan yağlar hiç bir tasfiye görmemiş piyasa yağlarıdır Soya, buğday, susam yağları sulfamid bakımından en zengin ve en ho-mogène süspansiyonların elde edilmesini mümkün kılmıştır. Kendi haline bırakılınca, bu süspansiyonlarda bir kaç gün içinde çökme başlıyor. Şulfapyridine, sulfadiazine ve Sulfanilamide süspansiyon-ları dibe çökünce bir cam çubukla karıştırılmakla, tekrar emulsi-yon haline gelmesi mümkün oluyor. Oda sıcaklığında kalmak şar-tiyle bu süspansiyonlar 3 aydan fazla aynı manzarayı muhafaza ediyor.

Hayvanlarda deri altına zerkedilince, yağlı sübyeler pek az lokal reaksiyon yapıyor. SA, ST yahut SD yağlı süspansiyonundan yapılan bir tek deri altı enjeksiyonunu sabit tempolu bir imtisas takip etmekte ve kanda, zerkedilen madde miktarına göre değişen fakat bir hafta kadar aynı seviyede kalan, bir ilâç kesafeti meyda-na gelmektedir. Sulfamidin idrarla atılışı, ilâcın kanda kaybol-masından sonra günlerce devam etmektedir.

Kronik osteomiyelitli 5 hastanın fistül'lerine soya içindeki SA ve ST süspansiyonları zerkedilmiş ve ilâç kanda altı gün kadar hulu-nabilmiş ve idrarla çıkışı da 137 gün devam etmiştir. 2 vak'ada fis-tüller büsbütün iyi olmuş ve 3 tanesinde de büyük salâh görül-müştür.

Müellif, sulfamid mustahzarlarının bu yeni şeklinin, kronik osteomiyelitlerde ve başka enfekte yara çeşitlerinde geniş ölçüde tecrübe edilmesi gerektiği mütaleasındadır.

### Referans

1. Angevine, D. M., (1943), War. Med. Chicago, 3, 186.

### **Kalsik sulfamid tuzları**

Nelson ve Spink sulfamidlerin sodik tuzlarının şiddetle kalevi mahlûller verdiği, bunun da deri altına zerk suretiyle kullanılmalarına engel olduğunu hatırlatıyorlar.

Sodium-sulfapyridine ve Sodium-sulfathiazol ile deri altına zerkedilecek mahlûllerde % 1 kesafetinden daha ileriye geçmek tehlikelidir; daha kesif mahlûller, Nekroz'a kadar gidebilen iltihabî reaksiyonlara sebep olur. Sodium-sulfadiazine biraz daha toksik olduğundan % 2 nisbetindeki mahlûlleri korkusuzca deri altına zerkedilebilir.

Sulfamidlerin klasik tuzları, aynı nisbetlerde, sodium tuzlarından daha az kalevi mahlûller vermektedir. Meselâ % 5 nisbetinde sulu bir sod. sulfadiazine mahlûlünün, 9,5 bir PH sı bulunduğu halde aynı ilâcın yine % 5 lik kalsyum tuzu mahlûlünün PH sı 8,5 ve % 4 nisbetindeki mahlûlün PH sı da 8,4 dür.

Yukarıda adı geçen müellifler, çoğu pnömönili olan, 14 hastada önce % 4 lük bir mahlûl içinde 4 gramlık kalsyum sulfadiazinden, deri altı zerk yapıyorlar ve 12 saat sonra da tekrar ağızdan 3 gram sulfadiazin vererek iyi oluncuya kadar tedaviye bu şekilde devam ediyorlar.

Yukarıda bildirilen nisbettteki mahlûllerle, sulfadiazinin kalsyum tuzu ne lokal ne de umumî hiç bir toksik ârizaya sebep olmuyor ve zerkten 3 saat sonra kanda 100 c.c de, tedavi bakımından maksada uygun gelen, 7 miligramlık bir kesafet seviyesi tutabiliyor 14 vak'ada tedavi sonuçları iyidir.

Buna karşılık sulfathiazol'ün kalsyum tuzu zerkleri lokal olarak iyi tahammülle karşılanmıyor.

Ağır intan hastalıklarına tutulmuş kimselerde sulfadiazin kalsyum tuzunun deri altına zerkleri bilhassa hazım yolunda tahammülsüzlük gösteren yahut komalı hastalarda çok değerli hizmetler görebilir.

### **Referans**

Nelson C. T. et Spink W. W., (1943), Amer. J. Med. Sci., 206, 315.

## ÜÇÜNCÜ KISIM

### ENFEKSİYON VE PARAZİT HASTALIKLARI

#### I. — BOĞMACA ÖKSÜRÜĞÜ

*Boğmaca öksürüğü aşısının* bakteriyolojik, immünolojik ve klinik cepheleri hakkında aşağı yukarı on yıldanberi epeyce neşriyat yapılmış bulunmaktadır. Burada çabucak gözden geçirmek istediğimiz bu neşriyat J. H. LARIN'in (1943), boğmaca öksürüğü hakkındaki, son eseriyle FELTON ve WILLARD'ın bir raporlarında (Eylül 1944) hülâsa edilmiş olup her iki eser de Birleşik Devletlerde yayınlanmıştır.

Boğmaca öksürüğü aşısının, on beş yıl kadar gözden düştükten sonra, yeniden ilgi uyandırması LESLIE ve GARDNER'in, 1931 de Bordet-Gengou basiline (Haemophilus Pertussis) gelişmesi esnasında geçirdiği muhtelif safhalarla bunların antijenik bakımından farklı mahiyetlerinin keşfiyle başlamıştır.

Birleşik Devletlerde faydalanılan aşuları ve onların kullanılma-  
siyle elde edilen sonuçları incelemekten önce Bordet-Gengou basiline bakteriyoloji ve immünolojisiyle ilgili bazı yeni kavramları arzetmek istiyoruz. Bu hastalığa karşı aşı yapma meslesini bütün cepheleriyle kavrayabilmek için bu bilgiler lâzımdır.

#### A. — BAKTERİYOLOJİK VE İMMÜNOLOJİK MALÜMAT

Önemli çalışmalar sayesinde aşağıdaki bakımlardan bir çok yeni bulgular meydana konmuştur:

- 1 : Bordet-Gengou basili,
- 2 : Boğmaca öksürüğü toksini,
- 3 : Hastalarda ve aşılılardaki immünite reaksiyonları (muafiyet temayülleri).

1° **Boğmaca öksürüğü basili** (I inci safha). — 1931 de LESLIE ve GRADENER Haemophilus pertussis'in, mütecanis bir bakteri

nev'i teşkil etmekle beraber, sunî vasatlara ekilince *antijenlik bakımından farklı bir kaç safhadan (I, II, III, IV)* geçtiğini meydana koydular. Bu bakımdan hastadan tecrit edilen taze suşlar gelişmenin I inci safhasında addolünmuşlardı. Her dört safhada da basil morfoloji, kültür, seroloji ve antijenlik bakımından ayrı vasıflar gösterir.

Mikroorganizmin boğmaca öksürüklü hastalardan tecridinden itibaren geçen ilk iki gün zarfında kültürde üreme devresine ait olan *I inci safhadır* koloniler «smooth = düz, pürüzsüz» tipte olup parlak renklidirler. O vakit basil emolitik hassaya sahiptir ve gliserinli jeloz vasatında üremez. Bu kolonilerden alıp ekilerek üretilen mikroorganizmler önce II inci ve sonra III ve IV üncü safhalardan geçmekte olup koloniler «rough = pürüzlü» manzara göstermekte ve emolitik hassalarını kaybetmektedirler. Fakat, bunlar gliserinli jelozda ürerler. Her dört safhadaki bakteri ile spesifik seromlar elde etmek kaabil olup bunlar yalnız kendi safhalarındaki basili aglütine ederler.

Basilin geçtiği bu safhalarla ilgili en önemli olay *yalnız I inci safhanın* hayvanda (kobay, fare, tavşan) bol bol *antijen yapması ve yine yalnız onun patojen* olarak, perituan içi enjeksiyonlarda, hayvanı öldürmesidir. Basil ancak bu safhada iken, canlı olarak, kobay veya tavşana deri altı enjekte edilmekle *emorajik yerel* (mevzi) nekroz yapmaktadır (Döld hâdisesi).

LESLIE ve GARDENER'in bulguları başka müellifler tarafından da teyit edilmiştir. LAWSON, FLOSDORF, DOZOIS ve KIMBALL bunlardandır.

*Kültür vasatlarında değişiklik yapmak suretiyle* Bordet-Gengou basiline, gelişmesinin birinci safhasında bulunmak üzere, elde etmek kabildir. Aşının tatbiki esnasında sansibilizasyon hâdiselerinden sakınmak için Bordet-Gengou vasatında at kanı yerine keçi (MISHOULOW) veya insan kanları (SAUFER) kullanmak usullerinden başka HORNIBROOK ile ASHBURN yarı sentetik vasatların ve SILVER-THORNE ile CAMERON da bunlara öküz karaciğeri ekstresi katmanın faydasını göstermişlerdir.

Bu vasatlara çekilen I inci safhadaki bakteri *antibakteriyen aşı ve seromların hazırlanmasına* yaramaktadır.

2° **Boğmaca öksürüğü toksini.** — Daha 1909 da BORDET ve GENGOU, basillerinde bir «toksik madde» bulunduğunu bildirmiş olmakla beraber bu maddenin antijen yapma hassaları ancak TES-

SIER, REILLY, RIVALIER ve CAMBESSÉDÉS'in 1929 daki çalışmalarıyla anlaşmıştır.

EVANS ile MAITLAND 1937 de *hararete dayanıksız* (thermostabile) bir boğmaca basilineki *andotoksini* tavsif etmişlerdi. Bu toksin fareyi öldürmekte ve kobayda deri nerkozu yapmaktadır. Bu toksin tavşana enjekte edilirse yukarıda bahsi geçen tesirlerini gidermeğe elverişli bir *antitoksik serum* elde edilmektedir.

Daha sonra FLOSDORF ve KIMBALL boğmaca basiline bir de *hararete dayanıklı* (thermostabile) andotoksini olduğunu meydana çıkarmışlardır.

Boğmaca öksürüğü toksininin zehiri formolle izale edilerek kendisini *anatoksin* (İngiliz müelliflerinin «toxoid» i) haline koymak mümkündür. Anatoksin hayvanda antijen husule getirmek hassalarını muhafaza etmektedir (EVANS; ROBERTS ve OSPECK; STREAN ve GRANT).

Boğmaca öksürüğü hastalığı veya aşısının insana verdiği immünitede Bordet-Gengou basili andotoksininin oynadığı rol hakkında fikirler bir değildir. STREAN, hayvan ve insanda immünite husulü bakımından, andotoksine önemli bir rol vermekte; EVANS' da, kendilerine, uzun zaman andotoksin enjekte edilen kimselerin kanında düşük titrli antitoksin husule geldiğini meydana koymaktadır.

Buna karşı SILVERTHORNE ile CAMERON; FLOSDORF, FELTON ve yardımcıları boğmaca öksürüğü toksininin insanda antijen yapmadığı ve boğmaca aşısının her şeyden önce mikrop antijenine dayandığı kanaatindedirler.

3° **İmmünite reaksiyonları.** — Boğmacalı veya boğmacaya karşı aşılınmış olan kimselerle tecrübî boğmaca enfeksiyonlarında çeşitli immünite reaksiyonları görülmüştür. Henüz hastalığa tutulmamış kimselerde de istidat derecesi testleri denenmiştir.

a) **Kompleman tesbiti reaksiyonu.** — Çoktandır bilinen ve pek incelenmiş olan bu reaksiyon, yüksek titrli olmak şartıyla, *hastalığın teşhisi* bakımından bir dereceye kadar değerlidir.

Aşılılarda son enjeksiyondan bir hafta sonra bu reaksiyonun müsbetleştigi ve 9 hafta süre ile böyle kaldığı ileri sürülmüştür, (SAUER, 1936; LAPIN, 1939).

b) **Sero-aglütinasyon.** — Bu reaksiyon BORDET ve GENGOU tarafından 1906 da tarif edilmişti. Boğmaca öksürüğü basili nor-

mal kimselerin kaniyle de aglütine olabileceğinden DAUGHTRY-DENMARK (1936); LAPIN (1936); WEICHSEL ve DOUGLAS (1837) gibi bazı müellifler *hastalığı teşhisten* yana bu reaksiyonu az faydalı saymaktadırlar.

Bununla beraber son zamanlarda POWELL ve JAMIESON hasta yatağı başında süratli bir aglütinasyon testi tarif etmişlerdir. Bu testin *aşılı çocuklarda* bazan aşidan 5 yıl sonra bile *müsbet* olacağı ileri sürülmektedir.

Sero-reaksiyon *hayvandaki tecrübî enfeksiyonlarda* enjekte edilen basillerin antijenik değerlerini incelemek bakımından son derece kıymetlidir.

c) **Opsonositofajik** (opsonocytophage) test. — 1937 de KENDRICK, GIBBS ve SPRICK tarafından tarif edilen bu test, son zamanlarda, KENDRICK, LAWSON ve MILLER tarafından yeni baştan tarif edilmiştir. Test Bordet-Gengou basillerinin taze kültürlerini sitratlı tam (total) kanla karıştırarak polinükleer nötrofillerin fagosite ettikleri basilleri saymaktan ibarettir.

KELLER, PETERSON ve DENSEN bu testi boğmaca immünitelerini ölçmek bakımından iyi bir usul saymakta ve pek küçük çocuklarla süt çocuklarının aşıya yüksek nisbette opsonositofajik testiyle cevap verdiklerini bildirmektedirler.

d) **Fare koruma testi.** — Yeni tecrit olunmuş *Haemophilus influenzae*[\*] suşlarından yapılmış bir kültürün perituan içi enjeksiyonuyla farelerde, % 90-100 nisbetinde öldürücü bir septisemi husule getirilebileceğini 1938 de SILVERTHORNE göstermişti. Yalnız bunun için kültürün % 5 nisbetindeki domuz mütisini süspansiyonuna katılmış olması gerekiyordu.

I inci safhada bulunan boğmaca öksürüğü basillerinin *patojenlik kudreti* bu testle ölçülmektedir.

Bu test kanda koruyucu antikorlar bulunduğunu meydana çıkarmaktan yana da işe yarar. Bu antikorları havi insan veya hayvan seromundan 0.5 cm<sup>3</sup> fare veridine, boğmaca öksürüğü basillerinin perituan içi inoküle edilmesinden 2-3 saat önce, enjekte edilirse hayvan öldürücü septisemiye karşı korunmuş olur.

Boğmacaya karşı *aşılı tavşanların* (MISHULOW ve KLEIN) ve I inci safhadaki basille aşılanmış çocukların kanlarında (SILVER-

[\*] Eskiden griple ilgili sanılan Pfeiffer basiline İngilizlerin verdikleri ad (mütercim).

THORNE v- CAMERON) koruyucu antikor bulunduğu bu suretle meydana konmuştur.

e) **Yukarıda bildirilen testler arasındaki bağıntı.** — Her dört testin sonuçlarının tecrübe hayvaniyle boğmaca öksürüğü nekahetlilerinde veya bu hastalığa karşı aşılanmış olanlarda incelendikleri vakit, *hiç bir müvazat göstermediklerini* bütün müellifler kabul etmektedirler. Bunlar aynı anda tatbik edilip neticeleri birbirleriyle kıyaslanırsa farklı şiddette çıktıkları gibi zamanla da, birbiriyle bağımsız bir gelişme gösterebilirler.

Bundan başka delâlet ettikleri mâna hakkında daha fazla bilgi sahibi olmak ve içlerinden bazılarının ne dereceye kadar immünite testi teşkil edebileceklerini ve yahut sadece basit bir enfeksiyon testinden ibaret olup olmadıklarını anlamak lâzımdır. Bundan dolayı MISHULOW, WILKER ve arkadaşları kompleman tesbiti ve aglütinasyon reaksiyonlarında immünite ile hiç bir ilgi görmemekte, yalnız fare koruma testini küçük bir immünite reaksiyonu saymaktadırlar.

Nihayet bu testlerin tecrübî mahiyette kalmaktan kurtulmaları için *standardizasyonlarına* gayret etmek lâzımdır (LAPIN).

f) **Entradermik test.** — Boğmaca öksürüğü basilinden alınan ekstre mahsullerinin bu hastalığa istidatlı olan ve immünite kazanmış farzedilen kimselerin dermlerine (edimme) enjekte edilmesi bir çok müellifler tarafından incelenmişse de neticeler birbirine, son derece, zıt çıkmışlardır.

Bir takım araştırmacılara göre bu test bir *immünite* reaksiyonu demektir. Bunlara göre boğmaca öksürüğü *andotoksininin* intradermik enjeksiyonu istidatlı kimselerde müsbet reaksiyon vermekte, hasta veya aşı çocuklarda ise menfi çıkmaktadır. Şu halde bunun mekanizması, difteride deriye enjekte edilen toksinin kanda doluşan antitoksinle nötralize (tâdil) edilmesi esasına dayanan, Shick reaksiyonuna uygundur. STREAN; STREAN, LAPOINTE ve DECHENE 0.1 cm<sup>3</sup> boğmaca öksürüğü toksini enjekte etmekle boğmacaya istidatlı çocukların bu hastalığı kapmıyacak haldekilerden (réfractaire) ayırt edileceğini iddia etmişler ve enfeksiyon veya aşı üzerine reaksiyonun değiştiğini görmüşlerdir.

Başka araştırmacılara nazaran bu test basilin bazı spesifik proteinlerinden ileri gelen bir *allerji halini* meydana koymağa yaramaktadır. Bu yorumlamaya göre test boğmacaya istidatlı kimselerde menfi çıkmakta, *Haemophilus pertussis* ile temasa gelip hassas-

laşanlar da ise müsbet olmaktadır. WEICHSLER, RUBIN, COHEN ve LAPIN bu teste tâbi tutulanların dermine enjekte edilen basil ekstrelerinde hem bir toksik faktör, hem de hassaslık yapan aglütinojen bir faktör bulunduğu, 1940 dan itibaren, meydana koymuşlardır. Her iki türlü reaksiyonun da mümkün olabileceğini bu hal izah etmektedir.

1940 ta FLOSDORF ve KIMBALL; 1942 de FLOSDORF, FELTON ve yardımcıları *tasfiye olunmuş aglütinojenle* entradermik test tabiki hakkında başlangıç mahiyetinde olmak üzere, bir inceleme yayınlamışlardır. Daha sonra FELTON ve FLOSDORF ve FLOSDORF, FELTON, BONDI ve Mc GUINNESS bu hususta daha tam neticeler bildirdiler. Test, I inci safhadaki boğmaca öksürüğü basılinden alınan, 10 ünite tasfiye olunmuş kuru aglütinojeni 0.1 cm<sup>3</sup> fizyolojik seromda eritip entradermik enjekte ederek yapılmaktadır. İmmünite kazanan veya antesedanında boğmaca hikâyesi bulunan çocuklarda test ürtiker tipinde bir erken reaksiyonla (1/2 saatte), tüberkülin tipinde bir geç reaksiyon (24 saatte) vermekte olup asıl önemlisi ikincisidir. Yukarıda adları bildirilen araştırmacılar, 24 saatte kutru 20 mm. yi aşmak şartıyla, reaksiyonun immünite halinin mevcudiyetine delâlet edeceğini kabul etmektedirler. Kendileri bir grup çocukta şu sonuçları aldıklarını bildirmektedirler:

Reaksiyon	Antesedanında boğmaca öksürüğü bulunmayanlar		Antesedanında boğmaca öksürüğü bulunanlar		Aşılılar	
	Sayı	% nisbeti	Sayı	% nisbeti	Sayı	% nisbeti
Müsbet	1	< 1	116	53	174	56
Hafif müsbet	0	0	78	36	114	36
Menfi	121	> 99	24	11	23	8
	122		218		311	

Adı geçen müellifler müsbet reaksiyonlu çocuklarda, entradermik aglütinojen enjeksiyonuyla, seromlarındaki aglütinasyon titrinin bazan önemli derecede arttığını ve bu halin tasfiye edilmiş aglütinojenden aşu yapmakta da işe yarayabileceğini akla getirdiğini yazmaktadırlar.

FLOSDORF ile ekipinin elde ettikleri ilgi değer sonuçlara rağmen reaksiyonun değerini kabul etmekte herkes bir değildir.

Son zamanlarda SILVERTHORNE, FRASER ve BROWN boğmaca öksürüğüne tutulmuş ve tutulmamış olan çocukları deri reaksiyonlarıyla birbirinden ayırdetmeğe imkân bulamadıklarını itiraf etmişlerdir.

## B. — BOĞMACA ÖKSÜRÜĞÜ AŞILARI

Yukarıda bildirilen esaslara dayanmak üzere Birleşik Devletlerde çeşitli aşılar hazırlanmıştır.

Biz yalnız I inci safhadaki Bordet-Gengou basilinden yapılan aşıları anlatacağız. Çünkü ancak bunların antijen yapma kabiliyetleri iyice teessüs etmiş bulunmaktadır.

Yukarıda bildirdiklerimizden anlaşıldığı üzere burada gözden geçireceğimiz muhtelif aşılardan tesir dereceleri - bilimin bugünkü durumu bakımından - klinik esaslardan başka bir şeye göre ölçülemez. Hemen şunu da bildirelim ki, bu muhtelif aşılardan ya çocukları salgından korumaları ve yahut hastalığı hafifletmelerine göre değerlendirilmektedirler. Boğmaca öksürüğü, kendi haline bırakıldığı zamanlarda, bir kaç günden bir kaç aya kadar sürebilen bir hastalık olduğu için aşının boğmacanın ağırlığına olan tesirini anlamak güçtür. Diğer taraftan koruyucu hassayı ölçmek bakımından da ancak enfeksiyona maruz kimselerin yaşını, kontaminasyona mâruz kalma halinin derecesini ve aşılardan grupla imkân derecesinde tam olmak üzere kıyaslanabilecek bir şahitler grupunu hesaba katın istatistiklerin değeri olabilir.

Şunu da ilâve edelim ki, deri reaksiyonlarının kesin olmadıkları gözönüne getirilirse hangi çocuğun aşılansın gerektiği biyolojik kanaatlere göre tesbit edilemeyecektir.

Boğmacaya karşı hazırlanan yeni aşılardan başlıcalarını karakteristik vasıfları, tavsiye edilen dozlar ve *hastalığın profilaksisinde* elde edilen sonuçlara göre yazacağız. Fakat bunların icabında tedavide kullanılmaları cihetini incelemeyeceğiz.

1° **Sauer aşısı** (yıkınmamış aşı). — 1933 de tarif edilen bu aşı kanlı Bordet-Gengou vasatında üretilen basiller vasıtasıyla elde edilmektedir. Bunların 48 saatlikten daha taze olup I inci safhada bulunan kültürleri yıkınmaksızın fizyolojik seroma konmakta ve % 0.5 formol ilâvesiyle muhafaza olunmaktadır.

Aşı hazırlandıktan sonra antijen husule getirme hassası hayvan üzerinde araştırılmaktadır. Bu bakımdan en iyi test aşının fareyi, virülen basillerin enjeksiyonundan ileri gelen, öldürücü sepsitemiye karşı korumasıdır (SILVERTHORNE).

*Dozlar.* Ceman 50 milyon ile 3.5 milyar arasında basil enjekte edilmesini kâfi gören eski usullerin aksine MADSEN, daha 1929 da, daha kuvvetli dozda enjeksiyon yapılması gerektiğini ispat etmiş ve ceman 22 milyar basil enjekte edilmesini salık vermişti. SAUER'in etüdleri üzerine Birleşik Devletlerde müessir doz ye-kûnu daha yüksek tutulmuş olup 80 milyarı bulması lâzımdır. Hat-tâ DAUGHTRY - DENMARK gibi bazıları 140 milyara kadar çık-mayı bile tavsiye etmektedirler.

*Enjekte edilen mahlûllerin konsantrasyonu* da (kesafet) değiş-miştir. SAUER önceleri  $cm^3$  ünde 10 milyar basil bulunan bir aşı tavsiye ediyordu. 1937 de bunun iki misli kuvvetinde bir konsan-trasyonu denemiş fakat bu aşı pek şiddetli yerel (mevzii) reaksi-yonlara sebep olmuştu. Halen SAUER aşısının standard konsan-trasyonu *santimetre küpünde 15 milyar basilden* ibarettir.

İlk denemelerde 2-3 gün kadar yakın olan *enjeksiyon aralığı* (rythme des injections) daha yeni etüdlerde 2-4 haftaya çıkarıl-mıştır (SAUER; LAPIN; COHEN ve WEICHSEL).

Amerika çocuk hastalıkları akademisinin *akut* (hâd) *enfeksi-yon hastalıklarına karşı tedavi usulleri komitesinin* 1943 de verdiği bir raporda boğmacaya karşı SAUER aşısının tatbik tarzı şöyle ta-rif edilmektedir:  $cm^3$  de 15 milyar basili havi olmak üzere standor-dize edilen aşidan 2  $cm^3$ . üçer hafta aralıkla, üç defa enjekte edilir. Her enjeksiyon deri altına yapılır ve istenirse her kola birer san-timetre küb olarak ayrı ayrı tatbik olunabilir. Doz, yaş veya cinse göre, değişmez.

Aşı pratik bakımdan genel reaksiyon yapmamaktadır. *Yerel reaksiyonlar* daha sık görülmekte olup, en çok iğne yerinde ağrı yapmaktadır. Biraz buz koymakla bu ağrı geçer (LAPIN). Yerel re-aksiyon SAUER aşısında, aşağıda bahsedeceğimiz, öteki aşılardan çok daha nadir olarak görülmektedir.

*Aşı yaşı.* Amerika müellifleri erkenden aşı yapılmasını, yâni çocuğun 6 aylıkla 1 yaş arasında iken aşılmasını, salık vermek-tedirler. Boğmacanın en ağır olduğu devre de budur.

SAUER aşısının verdiği sonuçlar, kısmen LAPIN, FELTON ve WILLARD'dan alınmak üzere, I inci cetvelde gösterilmiştir. Bu cetvelde özetlenmiş olan etüdlere, sade aşı (A) ve aşısız (T) gru-pundaki çocuklarda çıkan hastalıkları göstermekle kalmamakta has-talarla temas edenlerden yüzde kaçının boğmacaya tutulduğunu da göstermektedir (hastalığın bulaşma derecesi = communicabilité).

Cetvel 1. — Sauer aşısından alınan sonuçlar

Araştırmacılar	Yıllar	Dciz (Milyar)	Aşı ile hastaya temas arasında geçen fasıla (Ay)	Çocuk sayısı		Boğmacaya yakalananlar		Hastalık nisbeti %		Bulaşma nisbeti %		Mülâhazat
				A.	T.	A.	T.	A.	T.	A.	T.	
SAUER .....	1933	80	4-48	29	31	1	31	3,5	100,0	3,5	100,0	Sıkı sıkıya temas
SAUER .....	1937	80-100	4-36	1,122	—	6	—	0,5	—	4,7	—	18 vak'ada temas muhakkaktır.
SAUER .....	1938	80-120	4-60	2,378	1,730	32	286	1,4	16,0	—	—	Hangi vak'alarda temasın muhakkak olduğu incelenmemiştir.
KRAMER ..	1938	80	24	50	50	7	12	18,0	24,0	78,0	100,0	Yetimhanelerdeki sıkı sıkıya temaslar
SIEGEL ...	1937	80	1-36	101	82	—	—	8,9	13,4	53,0	58,0	Sanatoryomdaki sıkı sıkıya temaslar.
SILVER-IHORNE ...	1938	120	1-72	747	161	2	23	0,27	16,8	2,2	85,1	A. gruptunda 91 temas, T. gruptunda 27 temas.
HOWELL ...	1938	80	6-48	148	130	—	—	6,1	24,5	—	—	
SINGER-BROOKS ...	1939	—	1-18	330	200	5	44	1,5	22,0	7,8	97,7	Sıkı sıkıya temaslar nisbeti müsavi olup, A. gruptunda 64, T. gruptunda 45 tane.
MILLER ....	1939	80	30	346	182	7	52	5,0	12,0	26,2	88,9	A. gruptunda 26 temas, T. gruptunda 25 temas.
KOSITZA ..	1940	80	6-48	478	173	15	41	3,1	23,7	16,6	67,2	A. gruptunda 90 temas, T. gruptunda 61 temas
LAPIN .....	1939	80	1-43	180	46	5	4	2,8	3,7	8,6	44,4	A. gruptunda 58 temas, T. gruptunda 9 temas.
LEWIS ...	1940	80-130	1-25	—	—	24	58	—	—	35,8	82,8	A. gruptunda 58 temas, T. gruptunda 70 temas.
RAMBAR ..	1941	80	—	379	27	9	37	2,3	78,7	15,5	78,7	A. gruptunda 67 temas, T. gruptunda 47 temas.
COPPOLINO .....	1942	80	—	152	160	—	—	—	—	7,1	84,9	A. gruptunda 28 temas, T. gruptunda 58 temas.
DUNGAL ..	1944	28	—	770	122	552	116	71,7	95,1	—	—	İzlanda salgınında.

Bu cetvel aşı hakkında pek açık bir fikir vermektedir. Cetvelde adı geçen 15 araştırmacıdan 13 ünün vardığı neticeler şu bakımlardan birbirlerine uymaktadırlar: Sauer usuliyile aşılınmış çocukların boğmaca öksürüğüne tutulması nisbeti önemli derecede azalmıştır. Diğer taraftan bundan da daha mühim olmak üzere, aşısız çocukların boğmacalı hastalarla sıkı temasta bulunmaları haline kıyas edilirse, *ayni temasa mâruz aşıli çocuklara hastalığın* bulaşması pek az görülmektedir.

Aşıli ve aşısız çocuklarda birbirine kıyaslanabilir hastalık bulaşması nisbeti yalnız SIEGEL ve GOLDBERGER'in verdikleri raporda görülmüştür. DUNGAL ile yardımcılarının çalışmasına gelince bunu bu seriye katmamak lâzımdır. Çünkü çalışma İzlanda'da yapılmış olup burada salgın şartları pek başkadır (Boğmaca salgınları kızamık salgınları gibi infilâkî bir vasıf takınmış bulunuyorlardı). Bundan başka kullanılan mecmu aşı dozu da hafifti.

Cetvelden anlaşıldığına göre koruyucu aşı enjeksiyonlarının sonundan itibaren dört yıla varan bir süre boyunca *tesirini muhafaza eder* gözükmektedir.

Bunnula beraber müelliflerin çoğu 15 milyar basillik bir doz üzerinden *mükerrer aşı* yapılmasını salık vermektedirler. Bu enjeksiyon aşıli çocuğun kan seromundaki aglütininin titrini önemli derecede artırmaktadır (VU ve CHU; LAPIN). MILLER ile SHAW ilk çocukluk çağında her yıl bir kere aşı yapılmasını ve Mc LEAN okul yaşı başlangıcında kontaminasyona mâruz kalmak halinde keza mükerrer aşı yapılmasını tavsiye etmektedir.

**2° Kendrick ve Eldering aşısı** — (fizyolojik seromda yıkanmış aşı). — K. ve E. in 1935 te târif ettikleri aşı ile Sauer aşısı Birleşik Devletlerde daima kullanılmakta olan iki aşıdır.

Kendrick ve Eldering aşısı % 15-20 nisbetinde insan veya keçi kanını havi Bordet-Gengou vasatından üretilen, I inci safha basillerinden elde edilmektedir. Bu aşı bir kerelik olmak üzere fizyolojik seromda yıkanmakta ve cm<sup>3</sup> de 10 milyar mikroorganizm konsantrasyonunda bulundurulmaktadır. Aşığı muhafaza için mahlûle 1:10000 nisbetinde merthiolate veya % 0,5 nisbetinde formol katılır.

Aşığı hazırlamakta kullanılan basillerin şu vasıflarla olması gerekir: a) Tipik morfolojik karakteristiklere sahip olmak; b) I inci safhadaki basile karşı hazırlanmış seromla (sérum anti-phase I) yüksek titrde aglütinasyon vermek; c) tavşanda I inci safha

aglutininleri husule getirmek; d) tavşan dermine enjekte edildikten sonra emorajik nekroz yapmak.

«Akut enfeksiyon hastalıklarına karşı tedavi usulleri komitesi»nce bu aşı hakkında, tavsiye edilen dozlar şöyledir; Standard konsantrasyonlu aşidan birer hafta aralıkla 4 seferde ceman 7 cm<sup>l</sup> ün enjekte edilmesi (dozar sırasıyla şöyledir: 1-1.5-1.5-3 cm<sup>3</sup>).

Genel ve yerel *reaksiyonlar*, Sauer aşısındaki gibi, hafiftir.

K. ve S. aşısıyla elde edilen sonuçlar şöyledir:

Aşının ilk incelenmesi, 60 tanesi hastalarla sıkı sıkıya temasa mâruz bulunan, aşılı 712 çocukla 84 tanesi hastalarla sıkı sıkıya temasta bulunan 860 aşısız çocuk üzerinde yapılmıştır. Hastalanma nisbeti birincilerde % 0.6, ikincilerde % 7,1 dir. Bulaşma nisbeti de[\*] (pourcentage de communicabilité) birincilerde % 6,7, ikincilerde % 75,0 dir.

Amerikan Halk Sağlığı Birliğinin (American Public Health Association) delâlet ettiği ikinci inceleme 1,850 tane aşılı ve 2,397 tane aşısız çocuk üzerinde yapılmıştı. Bu grupların her ikisindeki çocuklar hep 8 aylıkla 5 yaş arasında olup yaş, cins, ailenin sosyal durumu ve coğrafi bölge bakımından kıyaslanmaları kabil olacak şekilde seçilmişlerdi. Bulaşma nisbeti aşılılarda % 12.8 ve aşısızlarda % 68.5 e çıkmıştır. Eğer sadece aile içindeki temaslar hesaba katılacak olursa bulaşma nisbeti birincilerde % 34,9 ikincilerde % 89,4 dür.

Bir yıl sonra aynı çocuklarda yapılan ikinci incelemede aile içindeki bulaşma nisbeti aşılılarda % 36,4 ve aşısızlarda % 92,0 dir. Şu halde aşı aile içinde hastalık bulaşması tehlikesini % 60 nisbetinde azaltmıştır.

Şu halde fizyolojik seromda yıkanan aşı Sauer aşısı kadar tesirli gözükmektedir.

Bunnula beraber Kendrick ve Eldering aşısı bazı bakımlardan *tenkide* uğramamış değildir. Sauer, aşı hazırlanan basilleri havi suda erimiş toksinlerin ölçülebilir derecede bulunduğunun ve yıkanma sonucu aşının antijen yapma kabiliyetinin bir o kadar azaldığını söyleyerek, kendi usulünü müdafaa etmektedir. Miller ve Bordet-Gengou basilinin yıkanmasından kalan fizyolojik serom veya âdî su mahlûllerinin tavşandan boğınaca basiline karşı elde edilen

---

[\*] Bulaşma nisbetinden maksat enfeksiyon kaynağıyla teması muhakkak olup mikrop kapmış olanlarda çıkan hastalık miktarının bu gibilerin yüzdesiyle ifade edilmesidir (mütercim).

seromla temasa gelince flokülasyon (câliha) verdiklerini göstermiştir.

Ne olursa olsun fizyolojik seromla yıkanan aşı klinikte güzel sonuçlar vermiş bulunmaktadır. Buna karşı *mukattar su ile yıkanan diğer bir aşı* (DOULL, SHIBLEY ve Mc CLELLAND aşısı) daima elverişsiz sonuçlar vermiştir.

**3° Diğer boğmaca aşıları.** — Boğmaca öksürüğüne karşı hazırlanan diğer aşılar, henüz tecrübe devresini tamamiyle bitirmiş olmadıklarından, klinikte geniş ölçüde tatbik edilmemişlerdir.

a) **Toksik maddelerce zenginleştirilen aşılar.** — MISHULOW ve SCOTT'un 1940 da bildirdikleri bu aşı öküz yüreği buyyonu ve at seromu katılmış katı vasatlardan elde edilmektedir. Vasata öküz yüreği buyyonu ile at seromu boğmaca basiline daha fazla toksin salmasını temin için katılmakta idiler.

Bu aşı SHORR (1936), PARK (1937), ve SLEGEL (1938), tarafından etüd edilmişse de bu çalışmaların değeri münakaşalıdır. Çünkü aşılı ve şahit çocuk gruplarında muhakkak kontaminasyon nisbeti azdır. 1939 da LAPIN, COHEN ve WEICHSEL daha iyi tertiplenmiş bir etüd yayınlamışlardır. Buna göre 165 aşılı ve 46 şahit üzerindeki araştırmalarda hastalanma nisbeti birincilerde % 1,8, ikincilerde % 8,7 ve bulaşma nisbeti birincilerde % 13,6, ikincilerde % 44,4 çıkmıştır.

Bu aşının *genel ve yerel reaksiyonları* diğer aşılardakinden daha ağırdır.

b) **Boğmaca öksürüğü anatoksini** — (detoxified pertussis antigen). — Boğmaca anatoksini buyyona ekilmiş suşları süzerek elde edilen toksik maddenin formolle detoksifiye edilmesi suretiyle 1942 de hazırlanmıştır (OSPECK ve ROBERTS).

Dozlar: İki, üç günde bir deri altında 1,5-2,0cm<sup>3</sup> enjekte edilerek azamî 3-5 enjeksiyon yapılması tavsiye edilmiştir.

WEICHSEL ile yardımcıları; BULLOWA ile ALTERMAN ve JOSLIN ile CHRISTENSEN bu aşı hakkında başlangıç mahiyetinde incelemeler yayınlamışlardır. Bu yeni tip aşı pek yakın zamanlarda hazırlanmış olmakla ne gibi sonuçlar verebileceği, şimdiye kadar, yalnız lâboratuvar usulleriyle incelenmiştir.

Detoksifiye edilmiş boğmaca toksininin standard antimikrobiyen aşılarla birleştirilip birleştirilmeyeceğini STREAN araştırmaktadır.

c) **Şapla çöktürülmüş aşilar.** — 1938 de HARRISON, FRANKLIN ve BELL şapla çöktürülmüş bir aşı bildirmişlerdir. Şapla muameleden maksat antijen husule getirmek kabiliyetini artırmaktı.

Bu araştırmacıların ilk incelemesi pek az sayıdaki çocuklar üzerinde yapılmıştır. Daha sonraki bir incelemede BELL cem'ân 30 milyar basil vermek üzere dört hafta ara ile 2 enjeksiyon yaparak, birbirleriyle kıyaslanması kaabil şekilde gruplanmış, aşılı ve aşısız çocuklardaki durumu etüd etmiştir. Bu araştırmada boğmacaya tutulmak nisbeti aşılılarda %11,2 ve aşısızlarda %30,1 olarak çıkmıştır. KENDRICK şapla çöktürülmüş aşı tatbikiyle boğmacaya karşı standard aşilar derecesinde bir korunma elde etmiştir. DAUGHTRY-DERNMARK da bu neticeye varmaktadır.

Tavsiye edilen dozlar, cm<sup>3</sup> de 40 milyar ölü basili olmak üzere, standardize edilmiş bir aşı kullanmak şartıyla 4-8 haftada bir 0,2, 0,3 ve 0,5 cm<sup>3</sup> dür.

Şapla çöktürülmüş aşının mahzuru bazan enjeksiyon yerinde sertleşmiş düğümler yapmasıdır. Bunlar ağır ağır erimekte dirler. Nadiren apse de yaparlar.

Faydası ise bu aşığı şapla çöktürülmüş difteri anatoksini ile birleştirerek hem difteri, hem boğmaca aşısını bir arada yapabilmektedir[\*].

[\*] Bu usulün lehinde bir rapor son zamanlarda SAKO, TREUTING, WITT ve NICHAMIN tarafından yayınlanmıştır (J. Amer. Med. Ass., 1945, 127, 379). Bu çalışma 1 yaşından küçük 1,834 çocuğa üç defada şapla çöktürülmüş aşı tatbikine ve kendileriyle kıyaslanması kaabil 1,965 şahide göre vaziyetin incelenmesine dair olup, aşidan sonraki müşahede devresi 12-27 ay sürmüştür. Yalnız aile içindeki buluşmaları göz önüne alacak olursak sonuçlar şöyle özetlenebilir:

	Aşılılar		Aşısızlar	
	Zenci	Beyaz	Zenci	Beyaz
Çocuk sayısı .....	1,642	192	1,753	212
Hasta ile temas edenler .....	141	18	135	14
Boğmaca öksürüğüne tutulanlar .....	27	3	118	9
Bunların % nisbeti .....	19,1	16,7	87,4	64,3
Hafif şekiller .....	25	3	4	1
Orta şiddetteki şekiller .....	2	0	90	7
Bronkopnömoni olanlar .....	0	0	12	1
Ölenler .....	0	0	12	1

Şu halde aşı, hastalanma nisbetini ve hastalığın ağırlığını azaltmıştır. Buna karşı DOULL ve yardımcılarının aleyhte olarak verdikleri iki rapora

**4° Boğmaca öksürüğü ve difteri aşularının bir arada yapılması.** — 1936 da BORDET tarafından teklif edilen bu usulü SCHUTZE ve MATIENSON, tecrübî olarak, kobayda denemişlerdir. O vakit bu araştırmacılar her iki aşının birbirleriyle ademi muvafakat (incompatibilité) göstermediklerini ve mahlûtun difteri antitoksini husulünü arttırdığını gördüler. Boğmaca antikorları da aşının tek başına kullanıldığı zamandaki miktardan aşağı değildi.

Bu usul lehine olan bazı sonuçlar, 1942 de, az miktardaki çocuklardan ibaret gruplarda KENDRICK ve LAPIN tarafından gösterilmiştir.

Aynı tarihte SAUER ve TUCKER daha önemli bir etüd yayınladılar. Bu çalışma 8 aylıkla 2 yaş arasındaki 464 çocukta yapılmıştı. Müellifler bu çocuklardaki immünite durumunu inceliyorlardı. Bu bakımdan difteri hakkında Schick ve boğmaca öksürüğü hakkında kompleman tesbiti reaksiyonları tatbik edilmekte olup bunlar da derecelerine göre 0 dan 4 e kadar sıralanıyordu. Aşı şu maddelerle yapılmaktaydı:

Standard difteri anatoksini ..... 1 cm<sup>3</sup> lük üç enjeksiyon.

Cm<sup>3</sup> ünde 15 milyar basil bulunan boğmaca aşısı 2,2 ve 3 cm<sup>3</sup>

Anatoksin ve aşı enjeksiyonları aynı zamanda fakat *ayrı ayrı* yapılmakta ve her iki antijen aynı şırıngada karıştırılmıyarak fazla derecede yerel reaksiyon husulünden kaçınılmaktaydı. Enjeksiyonlar arasındaki aralık, klasik olmuş bulunan, 4 haftalık fasıldır.

Muhtelit aşidan önce çocukların %36 sında Schick müsbet ve %95 inde boğmaca öksürüğü komplemanını tesbit reaksiyonu menfi idi. Son enjeksiyondan 6 hafta sonra çocukların %98 inde Schick reaksiyonu menfileşmiş ve %91 inde kompleman tesbiti reaksiyonu 3+ e müsavi veya bundan daha yüksek çıkmıştır. Bu çocuklardan 44 tanesinde bir yıl sonra tekrar araştırma yapılmış ve biyolojik reaksiyonların değişmiyerek iki taraflı immünite halinin devamını gösterdikleri görülmüştür.

1944 te aynı araştırmacılar yeni yeni sonuçlar bildirmişlerdir. Bu

---

Mc FARLAN, E. TOPLEY ve FISHER'in verdikleri bir üçüncüsü de (Brit. Med. J., 1935, 2, 205) katılmış bulunmaktadır. Bu araştırmacılar İngiltere'de Burroughs, Wellcome and Co. nin yaptığı yıkanmış bir aşığı kullanmakta ve ceman 40 milyar basil enjekte etmekteydiler. (Müellifler türbidimetri usulüne dayanarak bu dozdaki aşularının Amerika'da Parke, Davis and Co. tarafından hazırlanan aşının 120 milyarlık dozuna tekabül ettiğini düşünmektedirler). Bu araştırmada 340 aşı ve 335 aşızsız çocukta — bir yıllık müşahede devresi esnasında — çıkan ve boğmaca olduğu muhakkak bulunan hastalık miktarı aşağı yukarı müsavi sayıda bulunmuştur.

hususla evvelâ, 1938 ile 1941 arasında aşılanmış olan, yukarıdaki 464 çocukta raporlarını yazdıkları 1944 temmuzuna kadar hiç bir boğmaca vakası çıkmadığını haber veriyorlardı. Bundan başka her iki antijenin aynı şırıngada karıştırılarak enjekte edilmesi haline ait neticeleri de yazmaktaydılar. Schick reaksiyonu ve kompleman tesbiti reaksiyonuyla incelenen bu neticeler de, aşağıdaki şartlar yerine getirilmek şartıyla, elverişlidir:

1: Enjeksiyonlar arasındaki fasılanın 3 haftadan fazla olması;

2: Son muhtelit enjeksiyondan 3 hafta önce stimulan olarak tek başına 3 cm<sup>3</sup> boğmaca aşısı yapılması.

Müellifler difteri anatoksini şapla çöktürülmüş aşılarla karıştırıp 3 defa 1 cm<sup>3</sup> enjekte ettikleri vakit Schick reaksiyonunun menfileşmesiyle kompleman tesbiti reaksiyonunun 3+ veya 4+ derecesine varmasına %100 nisbetinde rastlamışlardır. Bu çeşit muhtelit aşıda 0.5 cm<sup>3</sup> difteri anatoksini ve cm<sup>3</sup> de 10,000 milyar boğmaca basili bulunmaktaydı.

Nihayet 1942 de DAUGHTRY - DENMARK ve 1943 de LAPIN boğmaca, difteri ve tetanoz aşılarının bir arada yapılmasına dair olan üç muhtelit aşı teşebbüsleri sonucunu bildirdiler. Bu araştırmacı-lardan sonuncusu antijenlerin aynı zamanda olmak üzere ayrı veya aynı şırıngada veya birbiri arkasına enjekte edilmelerine dair muhtelif usulleri denemiştir. Uzviyetin antijen husule getirmek bakımından verdiği cevaba göre en muvafık bulunan tarz önce boğmaca aşısını (ayda bir enjeksiyon yapmak üzere 3 seferde 80 milyar) ve hemen onun peşisıra gelmek üzere, şapla çöktürülmüş difteri ve tetanoz anatoksinleri mahlûtunu enjekte etmektir. Bu sonuncu mahlût birer cm<sup>3</sup> olmak üzere iki kere enjekte edilmelidir.

5° **Boğmaca öksürüğü aşısı hakkındaki kanaatler.** — Boğmaca öksürüğü aşısı Birleşik Devletler'de faydalı sonuçlar vermiş gözük-mektedir. Aşının müessirliği aşağıda sayılan faktörlere bağlıdır:

a) Aşı 1inci safhadaki basillerden hazırlanmalıdır;

b) Aşının antijen husule getirme hassası tecrübî olarak tesbit edilmiş olmalıdır;

c) Enjekte edilen mecmu basil miktarı yeteri kadar yüksek olmalıdır (Sauer aşısında 80 milyar basil);

d) Enjeksiyon üç defa tekrarlanmalı ve her birinin arasında hiç olmazsa 3 hafta aralık bulunmalıdır (Sauer aşısı ve şapla çöktürülmüş aşı);

e) Aşı çocuk kontaminasyona mâruz kalmadan önce yapılmalıdır.

Gerçekte de boğmaca öksürüğünün *kuluçka devrinde* yapılan aşı münakaşalı sonuçlar vermekte olup hastalığın *tedavisi* bakımından da hiç bir değeri yoktur.

Şunları da bildirelim:

f) Aşı, çocuk 6 aylıkla 1 yaş arasında iken yapılamlıdır;

g) Difteri aşısı da basit veya şapla çöktürülmüş anatoksin vasatiyle boğmaca aşısına teşrik edilebilir;

h) Aşının verdiği immünite, enfeksiyona mâruz kalma hallerinde, her yıl *mükerrer aşı* yaparak kuvvetlendirilmelidir.

Amerika Tabipleri Birliğinin Farmasi ve Kimya Konseyi Kodekse girmemiş (non officiel) yeni ilâçlar listesine, 1931 de bu listeden çıkarılmış bulunan, boğmaca öksürüğü aşılarını 1944 tenberi yeniden koymuş bulunmaktadır. Listeye, kabul edilen müstahzarlar da Sauer, Kendrick aşıları ve şapla çöktürülmüş aşıdır.

### C. —İPERİMMÜNİZE BOĞMACA SEROMU

Sauer aşısı erişkinlerden (kâhiller) bir boğmaca seromu elde etmekte kullanılmış olup «iperimmünize == hyperimmunisé» denen bu serom hastalığa karşı *seromla profilaksi* yapmakta ve hastalığın ağır şekillerine tutulmuş olan küçük çocukları *tedavi etmekte* ilgi-değer sonuçlar vermiştir.

Bu usulün küçük bir grupta verdiği ilk sonuçlar SCHERMERHORN tarafından ve Mc GUINNESS ile yardımcıları tarafından yayınlanmıştır. Bunlardan anladığımıza göre enfeksiyona mâruz 83 çocuktan % 78.3 ü serom enjeksiyonuyla korunmuştur. COHEN ve LAPIN iperimmünize seromla çocukların %67 sini koruyabilmişlerdir. Buna karşı normal erişkinlerin seromu %61 ve nekahetlilerin seromu %85 nisbetinde korumaktadır.

Bu üç etüdden sonra, 1941 de FLOSROF ile yardımcıları müessir bir iperimmünize serom elde etmeğe gerekli şartları bildiren çalışmalarını yayınlamışlardır. Bu araştırmacılar fahrî kan vericilere 70 milyar boğmaca basili enjekte ediyorlardı (birer hafta aralıkla 10-20 ve 40 milyar). Son enjeksiyondan 2-4 hafta sonra kan seromunun aglütinasyon titri ölçülmekteydi. Eğer aglütinasyon nisbeti 1: 1280 den ve daha iyisi 1: 2560 dan yüksek ise serom müessir ad-dolunuyordu. Her ay kendinden 400-500 cm<sup>3</sup> kan alınan kan vericinin immünite durumu da ayda bir 20 milyar basil enjeksiyonu ile

devam ettiriliyordu. Bu serom kurumuş olarak da muhafaza edilebilir (lyophilized serum)<sup>[\*]</sup>.

Mc GUINNESS ve yardımcıları, *profilaksi maksadiyle*, bu serom ile iyi sonuçlar almışlardır. Bu araştırmacılar 3-4 gün aralıkla, çocuğun yaşı ne olursa olsun, adale içine 20 cm<sup>3</sup> lük 2 enjeksiyon yapmaktaydılar. (Eğer ilk enjeksiyon kuluçka devrinin 1 inci günü yapılmışsa ikincisi 5 gün sonra; eğer ilk enjeksiyon 3 üncü gün yapılmışsa ikincisi yalnız 3 gün sonra yapılır). Muhakkak bir kontaminasyona maruz bulunan 308 çocukta bu usul şu sonuçları vermiştir: Çocukların %78.6 sında tam korunma; %10 unda hafif boğmaca öksürüğü; %4.9 unda hafif ve %6.5 inde tipik boğmaca öksürüğü.

Aynı araştırmacılar, *tedavi maksadiyle* de, 48 saat aralıkla 3 defa 20 cm<sup>3</sup> serum enjekte etmişlerdir. Bazan 5-7 gün sonra aynı dozu bir de dördüncü sefer enjekte ediyorlardı. Ağır bronkopnömoni halinde kendileri 50-100 cm<sup>3</sup> seromun verid içi yapılmasını ve icabında bunun tekrarlanmasını tavsiye etmektedirler. Bu usulle 442 çocuğun %70 inde iyi ve çok iyi addedilen sonuçlar alınmıştır. Bunlar arasında 39 tane *bronkopnömoni vakası* vardır ve bronkopnömonili çocukların 30 tanesi 1 yaşından küçüktü (20 si de 6 aylıktan küçük bulunuyordu). Bu 39 vakadan hiç biri ölmemiş ve yalnız 2 sinde serum tesirsiz gözükmiştir. Serumla birlikte sulfamid tedavisi yapılmamıştı.

SCHEINBLUM ve BULLOWA'da 23 tane ağır boğmacalıda bu usulle pek iyi sonuçlar almışlardır. Bunlardan 12 si üç aylıktan küçük süt çocuklarıydı ve içlerinden hiç biri ölmemiştir. 23 süt çocuğundan 11 inde bronkopnömoni vardı. İçlerinden yalnız ikisi ölmüş olup bunlara da pek geç serum yapılmıştı. Bu tedavide serumla beraber sulfadiazine de tatbik olunmuştur<sup>[\*\*]</sup>

## BİBLİYOGRAFİ

### A) Bakteriyolojik ve İmmünolojik bilgiler

1. EVANS, D. G. (1940), *J. Path. and Bact.*, 51, 49.
2. EVANS, (1942), *Lancet*, 1, 529

[\*] Lyophil terimi aslında her hangi bir kolloid sisteminin kendisini havi vasata karşı, mahlül haline gelebilecek tarzda, alâka göstermesine delâlet etmektedir. Fakat şimdi bir patent isim olarak kuru plazma ve seromlara delâlet etmeğe de başlamıştır (mütercim).

[\*\*] Gama-globülinlerle boğmaca öksürüğünün şiddetinin azaltılması (kıza-mık bahsine bakıla).

3. EVANS & MAITLAND (1937), *J. Path. Bact.*, 45, 415 ve (1939), 48, 563.
4. FELTON, H. M. & FLOSDORF, E. W. (1943), *J. Pediatr.*, 22, 259.
5. FELTON, H. M. & WILLARD, C. Y. (1944), *J. A. M. A.*, 126, 295.
6. FLOSDORF, DOZOIS & KIMBALL (1940), *J. Bact.*, 40, 326 ve (1941), *J. Bact.*, 41, 457.
7. FLOSDORF, FELTON, DONDI & Mc GUINNESS (1943), *Amer. J. Med. Sci.*, 206, 421.
8. FLOSDORF, FELTON, Mc GUINNESS, DOZOIS, BONDI & MUDD (1942), *J. Bact.*, 43, 47.
9. FLOSDORF, FELTON, Mc GUINNESS, DOZOIS & BONDI (1942) *J. Bact.*, 43, 79.
10. FLOSDORF, E. W. & KIMBALL, A. C. (1940), *J. Immunol.*, 39, 475.
11. HORNIBROOK & ASHBORN (1939), *Publ. Health Rep.*, 54, 1847 ve (1940), *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 45, 598
12. KELLER, PETERSON & DENSEN (1942), *Amer. J. Publ. Health* 22, 240.
13. KENDRICK, P., LAWSON, G. M. & MILLER J. J. (1941), *Diagnostic Procedures (teşhis usulleri)*, *Am. Pub. Health, Ass. Edit.*, 1, New York, S: 146.
14. LAPIN, J. H. (1942), *J. Pediatr.*, 20, 161.
15. LAPIN, J. H., «Whooping-Cough = boğmaca öksürüğü» (1943), *Ch. C. Thomas, Sprongield (I 11)*, I cilt., 238 sahife.
16. LAWON, (1939), *Amer. J. Hyg.*, B kısmı, 29, 119.
17. LESLIE, P. H. & KARDNER, A. D. (1941), *J. Hyg., Cambridge*, 31, 423.
18. MISHULOW & KLEIN (1939), *J. Immunol.*, 37, 17.
19. MISHULOW, WILKER ve yardımcıları (1941), *Amer. J. Dis Chil.*, 62, 105.
20. POWELL & JAMIESON (1942), *J. Immunol.*, 43, 13.
21. ROBERTS, M. E. & OSPECK, A. G. (1942), *J. Infect., Dis.*, 71, 264.
22. SILVERTHORNE, N. (1938), *Cand. Publ. Health J.*, 29, 233.
23. SILVERTHORNE, N. (1944), *J. Pediatr.*, 25, 584.
24. SILVERTHORNE, N. & CAMERON, C. (1942), *J. Pediatr.*, 20, 1.
25. SILVERTHORNE, N. & FASER (1943), *Canad. Med. Ass. J.*, 35, 16.

26. SILVERTHORNE, N., FRASER, D. T. & BROWN, A (1944), *Canad. Med. Ass. J.* 45, 326.
27. STREAN, L. P. (1940), *Canad. Med. Ass. J.*, 42, 525.
28. STREAN, L. P. (1941), *Canad. Med. Ass. J.*, 45, 326 ve (1942), *J. Bact.*, 43, 80.
29. STREAN, L. P. & GRANT, G. (1940), *Canad. Med. Ass. J.*, 43, 538.
30. STREAN, L. P., LAPOINTE, D & DECHENE, E. (1943), *Canad. Med. Ass. J.*, 45, 326.
31. WEISHSELER, RUBIN, COHEN & LAPIN (1940), *Amer. J. Dis. Child.*, 862.

B) Boğmaca öksürüğü aşuları

32. BELL, J. A. (1941), *Pub. Health Rep.*, 56, 1535.
33. BORDET., J. (1936), *Bruxelles Med.*, 16, 503.
34. BULLOWA, J. G. M. & ALTERMAN, J. (1942), *J. A. M. A.*, 120, 886.
35. COMMITTEE ON THERAPEUTIC PROCEDURES FOR ACUTE INFECTIOUS DISESES AND ON BIOLOGICALS (REPORT OF—), *American Academy of Pediatrics*, October 1943.
36. COPPOLINO, J. F. (1942), *J. Pediatr.*, 21, 343.
37. DAUGHTRY-DENMARK, L. (1936), *Amer. J. Dis. Child.*, 52, 587.
38. DAUGHTRY-DENMARK, L. (1942), *Amer. J. Dis. Child.*, 63, 453.
39. DOULL, J. A., SHIBLEY, G. S., HASKIN, G. E., BANCROFT, H., Mc CLELLAND, J. E. HOELSCHER, H. (1939), *Amer. J. Dis. Child.*, 58, 691.
40. DUNGAL, N., THORODDSEN, S. & AGUSTSSON (1944), *J. A. M. A.*, 125, 200.
41. GARVIN (1940), *Ohio State Med. J.*, 36, 738.
42. HARRISSON, W. T., FRANKLIN, J. P. & BELL, J. A. (1938), *Pub. Health Rep.*, 53, 793.
43. JOSLIN, C. L. & CHRISTENSEN, T. A. (1940), *Amer. J. Dis. Child.*, 60, 1269.
44. KENDRICK, P. & ELDERING, G. (1935), *Amer. J. Pub. Health*, 25, 147.
44. KENDRICK, P. & ELDERING, G. (1939), *Amer. J. Hyg.* (B kısmı) 129, 133.

46. KENDRICK, P. (1940), *Amer. J. Hyg* (A kısmı), 32, 89.
47. KENDRICK, P. (1940), *Amer. J. Pub. Health*, 32, 615.
48. KRAMER, J. G. (1938), *J. Pediatr.*, 12, 160.
49. LAPIN, J. H. (1942), *J. Pediatr.*, 20, 18.
50. LAPIN, J. H. (1942), *Amer. J. Dis. Child.*, 63, 225.
51. LAPIN, J. H., (1943), *J. Pediatr.*, 22, 439.
52. LAPIN, J. H., COHEN, & WEICHSEL (1939), *Arch. Pediatr.*, 56, 590.
53. MADSEN, T. (1933), *J. A. M. A.*, 101, 187.
54. MATHIESON, D. R. (1942), *J. Bact.*, 43, 81.
55. Mc LEAN, I. H. (1941), *Proc. Roy. Soc. Med.*, 33, 425.
56. MILLER, J. J. (1938), *Proc. Soc. Exper. Biol.*, NY., 32, 35.
57. MILLER, J. J. (1940), *California and West. Med.*, 53, 25.
58. MILLER, J. J. & FABER, H. K. (1939), *J. A. M. A.*, 112, 1145.
59. MISHULOW, L., MOWEY, I. W. & SCOTT, E. E. (1930), *J. Immunol.*, 19, 227.
60. MITCHELL, F. T. (1940), *South. M. I.*, 33, 440.
61. RAMBAR, A. C., HOWELL, K., DENENHOLZ, E. J. (1941), *J. A. M. A.*, 117, 79.
62. SAUER, L. W. (1933), *J. A. M. A.*, 100, 238.
63. SAUER, L. W. (1937), *J. A. M. A.*, 109, 437.
64. SAUER, L. W. (1939), *J. A. M. A.*, 112, 305.
65. SAUER, L. W. & TUCKER, W. H. (1942), *Amer. J. Pub. Health*, 32, 385.
66. SAUER, L. W., TUCKER, W. H. & MARKLEY, E. (1944), *J. A. M. A.*, 125, 649.
67. SHAW, E. B. (1940), *J. Pediatr.*, 17, 405.
68. SCHUTZE, H. (1940), *Lancet*, 2, 192.
69. SIEGEL, M. & GOLDBERGER, E. W. (1937), *J. A. M. A.*, 109, 1937.
70. SILWERTHORNE, N. & FRAZER, D. T. (1938), *J. A. M. A.*, 38, 1938.
71. SINGER-BROOKS, C. (1939), *J. Pediatr.* 14, 25.
72. STREAN, L. P. (1942), *J. Bact.*, 43, 80.
73. WEICHSEL, M., KATONA, N. & LIU, F. (1942), *Amer. J. Dis. Child.*, 64, 1.
74. WU, J. R. & CHU, F. T. (1938), *Proc. Soc. Exper. Biol.*, N. Y., 38, 693.

C) İperimmürtize boğmaca seromu

75. COHEN & LAPIN, J. H. (1939), *J. Pediatr.*, 15, 78.
76. FLOSDORF, W. H., Mc GUINNESS, A. C., KIMBALL, P. D. & ARMSTRONG, J. C., (1941), *J. Pediatr.*, 19, 638.
77. Mc GUINNESS, ERADFORD & ARMSTRONG (1940), *J. Pediatr.* 16, 21.
78. Mc GUINNESS, ARMSTRONG & FELTON (1944), *J. Pediatr.*, 24, 249.
79. SCHEINBLUM & BULLOWA (1944), *J. Pediatr.*, 15, 49.
80. SCHERMERHORNE (1938), *J. Pediatr.*, 13, 1938.

## II. — DİFTERİ AŞISI

Difteri aşısı tatbiki Büyük Britanya'da 1940 danberi hızlanmışır. Bu sebeple Fransız hekimlerinin aşağı yukarı yirmi yıldır elde etmiş buldukları tecrübe dostumuz İngiltere'de yoktur. Bununla beraber Büyük Britanya'da hâlen difteriye karşı aşı yapmak hususunda görülen hareket Ramon anatoksini yerine İngiliz doktorlarının tercihan *şapla çöktürülmüş anutoksin* (alum precipitated toxoid) veya A. P. T.<sup>[\*]</sup> kullanmaları dolayısıyla ilgi vermektedir. İngiliz doktorlarının usulünün neticeleri artık milyonlarca aşı miktarına dayanmakta olan, bizim usule üstün olduğu kanaatini telkin etmek gibi bir fikrimiz olmamakla beraber, difteriden korunmak bakımından, bu yeni aşı ile elde edilen bellibaşlı sonuçların ana hatlarını bildirmeyi ilgideğer bulmaktayız.

İngiliz hekimlerinin anatoksin kullanmağa karşı gösterdikleri tecahül iki sebebe dayanmaktadır:

1: Anatoksin enjeksiyonuyla meydana gelen bazan şiddetli reaksiyonların nisbetini yüksek bulmaları;

2: Aşı yapmak için gerekli enjeksiyonların sayısı. İngiliz hekimleri aşı ile husule gelen immüniteyi yeter derecede bir emniyet seviyesine vardiirabilmek için 3 enjeksiyona lüzum görmektedirler. Bazıları da, aşı yapılmazdan önce, anatoksindeki proteinlere karşı uzviyette hassaslık olup olmasının daima araştırılmasını istemektedirler. Şu halde bunlara aşının başarı verip vermediğini anlamak için yapılacak olan Schick reaksiyonu da ilâve edilecek olursa çocuğun tam beş kere iğne yemesi lâzım gelecektir.

İngiliz mektebinden yetişen hekimler A. P. T. nin kullanılmasını şu bakımlardan faydalı bulmaktadırlar:

1: Aşının iki kere enjekte edilmesi kâfidir;

2: Aşının sebep olduğu reaksiyonlar daha nadir ve daha az şiddetlidir;

[\*]Tıp terimlerimiz arasında daha tanınmış olan bir tâbirle buna «şaplı anatoksin» demek de kaabildir (mütercim).

3: Aşıdan önce, hassaslık olup olmadığını anlamak üzere Zoeller - Moloney testine hacet yoktur;

4: Usul yüksek derecede müessir olup vakaların hemen hemen %98 inde Schick reaksiyonunu menfileştirmektedir. Binaenaleyh aşıdan sonra bu testi, alelûsul, tekrarlamaya lüzum kalmamaktadır.

Aşağıdaki satırlarda difteriye karşı şapla çöktürülmüş anatoksın aşısının tekniğini özetlemek, müşahede edilen reaksiyonları incelemek ve yayınlanan sonuçları değerlendirmek istiyoruz.

Bununla beraber muhtelif araştırmacılar tarafından tavsiye edilen A. P. T. dozları veya enjeksiyon fasılları arasında bir derece birbirine uymamazlık bulunduğu görülmektedir. G. BOUSFIELD son zamanlarda bu faktörlerin, elde edilen sonuçlara göre, intikadî şekilde incelenmelerine ait ilgideğer bir etüde girişmiş ve seri halinde makaleler çıkarmıştır.

#### A. — ŞAPLA ÇÖKTÜRÜLMÜŞ ANATOKSİN VASITASIYLA AŞI

1. GLENNY ile BARR'ın, 1931 de tavsif ettiklileri müstahzara nazaran potasyumlu şapla (alun potassique) çöktürülmüş anatoksinin ilgideğer iki hassası vardır:

a: Bu suretle elde edilen rüsuapta spesifik olmıyan proteinlerden birçoğu kalmamıştır. Reaksiyonların azlığı da bundan ötürüdür;

b: Enjeksiyondan sonra antijen iğne yerinden vücuda doğru ağır ağır geçmekte; idrarla dışarı atılması da saf anatoksın veya toksin - antitoksın mahlûtundaki kadar çabuk olmamaktadır. Aşımaddesinin dokularda (nesiçler) uzun müddet kalması antijen tesisinin de daha uzun sürmesini sağlamaktadır.

2. Ticarettteki A P T, 1 cm<sup>3</sup> de toksinin 50 öldürücü dozuna (Lf) tekabül eden bir konsantrasyonda bulunmaktadır.

Aşı kolun dış yüzündeki adalelere, en az bir ay aralıkla. iki ke-re A P T enjekte edilerek yapılır. Dozlar şöyledir:

İlk enjeksiyonda (10 Lf) 0.2 cm<sup>3</sup>;

İkinci enjeksiyonda (25 Lf) 0.5 cm<sup>3</sup>;

Enjeksiyonlar daima adale içine yapılacaktır. Deri altına yapılmaları kat'iyen caiz değildir. Çünkü o zaman can acıtıcı reaksiyonlar çıkabilir.

İngiliz müellifleri çocuğun bir yaşını doldurmasından itibaren difteri aşısı yapılmasını salık vermektedirler. Anneden gelen immünite bu devrede artık kalmamış bulunmaktadır.

Çocuk 5 yaşında iken adale içine 0.5 cm<sup>3</sup> lük bir *mükerrer aşı* yapılacak ve aynı doz 10 yaşında bir daha tekrarlanacaktır.

3. G. T. LEWIS 8 yaşından küçük çocuklara yapılacak aşının bu yaşı aşmış bulunanlara nisbeten daha yüksek dozda olması kanaatindedir. Bunun sebebi sekiz yaşını aşanlarda, kendiliğinden ve latant olarak husule gelen, hayli önemli bir difteri immünitesinin de aşya yardım etmesidir. Kendisi bu düşünceye dayanarak şu dozları salık vermektedir:

	8 yaşından küçüklerde	8 yaşından büyüklerde
1 inci enjeksiyon	0.5-1 cc.	0.1-25 cc.
2 nci enjeksiyon	0.5-1 cc.	0.5 cc.

4. **Aşının sebep olduğu reaksiyonlar.** — APT enjeksiyonu yerel bir *nodül* husulüne sebep olmakta ve bu nodül ağır ağır, birkaç haftada erimektedir. Nodül adale içine enjekte edilen toksinin çabucak vücuda dağılmamasından ileri gelmiş olup fonksiyonel ârazilara sebep olmamaktadır. Bu nodülün uzviyete yavaş yavaş anatoksini veren bir depo demek olduğunu GLENNY meydana çıkarmıştır. APT enjeksiyonundan birkaç hafta sonra bu nodül, tecrübî olarak çıkarılıp bir hayvana enjekte edilirse kanında antitoksin husule gelmektedir.

Çocuğu rahatsız edici mahiyetteki reaksiyonlar *nadirdir*. Bunlar yerel kızartı ve şişkinlikten ibaret olup hassastırlar ve birkaç gün devam edebilirler. G. T. LEWIS 1,082 aşı vakasına ait olmak üzere şu istatistiği vermektedir:

Yaş grupları	Aşı yapılanların sayısı	Reaksiyon sayısı	Reaksiyon nisbeti (%)
1-5	402	4	0,39
1-8	334	11	3,3
8-10	154	9	5,8
10-14	192	19	9,9
1-14	1,082	43	3,9

Bu seride görülen 43 reaksiyondan 33 ü belirsiz ve 8 i belirlidir.

Önemli reaksiyonların incelenmesinden iki mühim nokta meydana çıkmaktadır:

1) Bunlardan 7 tanesi 0,1-0,25 cm<sup>3</sup> lük birinci aşıdan, yalnız 1 tanesi ikinci aşıdan sonra husule gelmiştir;

II) Sekiz yaşından küçük 736 çocukta bir tek şiddetli reaksiyon görülmüş, diğer 7 reaksiyon yaşları sekizden fazla olan 346 çocuk arasında çıkmıştır. Buna göre bu ikinci grupta şiddetli reaksiyon nisbeti yüzde 2 demektir.

Şu halde APT den ileri gelen reaksiyonların ikinci çocukluk devresinde daha sık olması lâzım gelir.

Bu sebeple İngiliz hekimleri sekiz yaşından büyük çocuklarla gençlerde APT ile yapılan birinci aşıda şiddetli bir reaksiyon görülecek olursa, onu bırakarak, erişkinleri aşılamağa mahsus diğer bir müstahzarın kullanılmasında müttefiktirler. Bu müstahzar da *anatoksin - antitoksin mahlûtü flokülasıdır* (Tcoxoid - antitoxin floccules veya TAF). En düşük nisbette yerel ve genel reaksiyon yapan antijen TAF'dır. Bu müstahzarla yapılan aşı, en az birer ay aralıkla, adale içine, birer santimetre küblük, üç TAF enjeksiyonu gerektirmektedir. Birinci aşısı APT ile yapılan ve bunun tekrarı kendileri için tehlikeli gözükken çocuklarla gençlerde aşı, yalnız iki defa TAF yaparak tamamlanmaktadır.

### B. — APT AŞISIYLA ELDE EDİLEN SONUÇLAR

Büyük Britanya'da şapla göktürülmüş aşıyla elde edilen sonuçları incelemek hususunda şu noktaları göz önünde tutmamız lâzımdır :

1) Aşıdan sonra Schick reaksiyonunun menfileşme nisbeti; 2) aşının kanda ne derece antitoksin husule getirdiği; 3) aşı ve aşısız çocuklarda differiden ölüm nisbeti.

1° **Schick reaksiyonu.** — Muhtelif müellifler Schick reaksiyonunu, en ziyade, aşıdan 3 ay sonra tatbik etmekte olup aşının verdiği immünite bu devrede tamamlanmış bulunmaktadır.

Bu bakımdan en önemli istatistikler bütün çocuklarda aşıdan önce ve sonra Schick reaksiyonu tatbikine ait olanlardır. Böyle istatistikler Schick reaksiyonunun değişiklik nisbetini (VRS)<sup>[\*]</sup> göstermekle sonuçlara ait incelemede, aşıdan önce de, gizli bir immünite halinde bulunan çocukları hesaba katmak meselesine lüzum bırakmazlar.

[\*] VRS Fransızca: «virages de la réaction de Schick», yâni Schick reaksiyonunun değişmesi, tâbirinin kısaltmasıdır (mütercim).

Schick reaksiyonu tekniğine sıkı sıkıya riayet edilmezse neticelerde müsbetlik veya menfilik hadden aşırı derecede çıkacağından istatistiklerin hepsinin aynı değerde olmamaları da muhtemeldir.

FULTON ve yardımcılarına göre APT ile 1935 denberi elde edilmiş bulunan bellibaşlı sonuçların listesi aşağıya çıkarılmıştır.

APT ile difteri aşısı sonuçları (1935-1942)

Araştırmacılar.	Vak'a sayısı	Doz (cm <sup>3</sup> )	Enjeksiyonlar arasındaki fasıla	İkinci aşı ile Schick reaksiyonu arasındaki fasıla	Schick reaksiyonu sonuçları
POWELL (1935) ...	9	{ 0,1 0,1	1 ay	1 ay	% 100 menfi
POWELL (1936) ...	100	{ 0,1 0,4	2 hafta	2-3 ay	% 99 menfi
PARISH (1936) ...	35	{ 0,1 0,2	3 hafta	12 hafta	Schick reaksiyonu değişikliği % 100.
PARISH (1936) ...	129	{ 0,1 0,5	3 hafta	5 hafta	Schick reaksiyonu değişikliği % 99,2
SIGUR JOHNSON (1936) .....	731	{ 0,1 0,1	3 hafta	7-8 ay	Schick reaksiyonu değişikliği % 95,8.
ANDERSEN (1937)	52	{ 0,1-0,2 0,2-0,3	1 hafta	3 ay	% 82,7 menfi
RUSSELL (1937) ...	159	{ 0,1 0,5	2 hafta	3 ay	% 98,1 menfi.
BOUSFIELD (1938) .....	611	{ 0,2 0,5	2 hafta	3-5 ay	Schick reaksiyonu değişikliği % 98,7.
CHESNEY (1938)	1,000	{ 0,1-0,2 0,4-0,5	4 hafta	2 ay	% 99,6 menfi.
FREEMAN (1939)	511	{ 0,1 0,5	2 hafta	3 ay	Schick reaksiyonu değişikliği % 95,6.
GELFERIN, HARDER ve COOK (1939) .....	100 takriben	{ 1,0 1,0	4 hafta	3 ay	% 90,0 menfi
LEWIS (1941) .....	760	{ 0,5-0,25 0,5	2-4 hafta	2-3 ay	Schick reaksiyonu değişikliği % 99,2
LEWIS (1941) .....	276	{ 0,5-0,25	2-4 hafta	2-3 ay	% 98,9 menfi.
BOUSFIELD (1941) .....	187	{ 0,1 0,3	4 hafta	3-5 ay	Schick reaksiyonu değişikliği % 92,5
FOULTON ve yardımcıları (1942) ...	2,346	{ 0,1 0,3	4-6 hafta	8-16 hafta	Schick reaksiyonu değişikliği % 97,8
FREEMAN (1942)	1,121 451	{ 0,2 0,5	2 hafta	3 ay	Schick reaksiyonu değişikliği % 99,3.

Biz son zamanlarda FREEMAN tarafından yayınlanan rakamları da bu müelliflerin verdikleri istatistiğe ilâve etmiş bulunmaktayız.

Bu cetvelden anlaşıldığı üzere yeter dozda ve hiç olmazsa 2 hafta aralıkla aşı yapılacak olursa bunların %98 i, Schick reaksiyonundaki değişikliğe göre hükmedilmek şartıyla, tutmuş demektir.

2° **Kandaki antitoksin seviyesinin ölçülmesi.** — Schick reaksiyonunun menfi olmasının 1 cm<sup>3</sup> kanda antitoksin ünitesinin (UA) hiç olmazsa 1/30 unun bulunması demek olmadığı artık malûmdur. Bir kimsedeki immünite durumunun derecesi, iltibasa yer kalmadan, ancak muayyen hacim kanda kaç ünite antitoksin bulunduğunun doğrudan doğruya ölçülmesiyle anlaşılabilir. Hâlen kabul edildiğine göre cm<sup>3</sup> ünde 0,05 UA[\*] bulunması kütleli difteri enfeksiyonunda ifraz olunan toksini nötralize etmeğe yetmekte; 0,05 UA den yüksek bir konsantrasyon orta şiddette enfeksiyona dayanacak kadar immünite vermekte ise de kütleli enfeksiyona karşı koyamamakta; kanlarının cm<sup>3</sup> ünde UA 0,005 den aşağı olan kişiler ise muhtemel olarak difteriye istidatlı bulunmaktadırlar.

Çok sayıdaki çocuklar üzerinde bu çeşit araştırmalar yapmak güçtür. Bununla beraber LEWIS, APT aşısının dozlarına veya enfeksiyon aralarındaki fasılaya tâbi olmak üzere, kandaki UA'in miktarı hakkında ilgideğer istatistikler yayınlamıştır (Aşağıdaki 1 ve 2 nci cetvellere bakıla).

1. — *APT ile iki aşı yapıldıktan sonra kanın antitoksik durumu (Aşılar 4 hafta aralıkla 0,25 cm<sup>3</sup> ve 0,50 arasında yapılmışlardır).*

KANIN CC. ÜNDEKİ ANTİTOKSİN ÜNİTELERİ					
0,05 ve daha ziyade (immünite hali)		0,05 ten az, fakat 0,005 ten fazla (Nisbi immünite)		0,005 ten az (Muhtemel istidat)	
Ortalama yaş	9,9	Ortalama yaş	8,8	Ortalama yaş	11,8
Aşı ile titraj arasında geçen ortalama müddet	2,8 ay	Aşı ile titraj arasında geçen ortalama müddet	3,6 ay	Aşı ile titraj arasında geçen ortalama müddet	3,2 ay
Çocuk sayısı	55	Çocuk sayısı	20	Çocuk sayısı	5
% miktarı	68,7±5,1[1]	% miktarı	25±4,8	% miktarı	6,3±2,7

[\*] UA, yukarıda görüldüğü üzere, unité antitoxique (antitoksin ünitesi) tâbirinin kısaltmasıdır (mütercim).

[1] ± işaretinden sonra gelen rakam, istatistikte bildirilen adedin yüzde hesabıyla + ve — tarafta: ne kadar hatalı olabileceğini göstermektedir (mütercim).

Bu rakamlar pek açık olup ilk aşı  $0,2 \text{ cm}^3$  ve iki aşı arasındaki fasıla 1 haftalık olursa kuvvetli immünite kazanan çocuk nisbetinin yüksek, aşılandığı halde difteriye tutulabilecek olanların nisbetinin ise ihmal olunabilecek derecede bulunduğunu göstermektedir. İlk aşı  $0,1 \text{ cm}^3$  ve ikinci aşı ile fasılası yalnız 2 hafta olursa yeteri kadar immünite kazanamayanların miktarı %22'yi bulmaktadır.

Birinci aşının dozunu ve ikinciyle birinci arasındaki fasılayı tâyin meselesine sonra da tekrardan temas edeceğiz.

II. — APT ile iki aşı yapıldıktan sonra kanın antitoksik durumu  
(Aşılar 2 hafta aralıkla  $0,1 \text{ cm}^3$  ve  $0,50 \text{ cm}^3$  miktarında yapılmışlardır).

KANIN CC. ÜNDEKİ ANTİTOKSİN ÜNİTELERİ					
0,05 ve daha ziyade (immünite hali)		0,05 ten az, fakat 0,005 ten fazla (Nisbi immünite)		0,005 ten az (Muhtemel istidat)	
Ortalama yaş	9,3	Ortalama yaş	9,6	Ortalama yaş	9,6
Aşı ile titraj arasında geçen ortalama müddet	16,7 ay	Aşı ile titraj arasında geçen ortalama müddet	16,4 ay	Aşı ile titraj arasında geçen ortalama müddet	16,3 ay
Çocuk sayısı	11	Çocuk sayısı	27	Çocuk sayısı	11
% miktarı	$22,45 \pm 6,1$	% miktarı	$55,1 \pm 7,1$	% miktarı	$22,45 \pm 6,1$

3° Aşılı ve aşısız çocuklar arasında difteriden ölüm. — Bu hususta muhtelif araştırmacılar veya resmî müesseseler tarafından yayınlanmış önemli istatistikler vardır.

a) Liverpool'da, 1938 - 1939 da muhtelif antijenlerle difteriye karşı aşılanmış bulunan 54,985 çocuk arasında difteriden ileri gelen ölüm vakalarını GLOVER ile WRİGHT 1942 de yayınlamışlardır. Bu büyük grupta difteriden ölüm 11 tane olup *nisbeti aşısız çocuklardakinden on kere daha azdır*. Bu araştırmacıların yaptıkları ilgideğer bir müşahede de ölümlerin aşı usullerine göre dağıtımındır.

APT ile aşılanan 22,736 çocuktan yalnız 1 i ölmüştür.

TAF ile aşılanan 26,013 çocuktan 3 ü ölmüştür

M. T. ile aşılanan 3,121 çocuktan 7 si ölmüştür.

(M. T. = toksin — antitoksin mahlûtu).

Bu rakamlar APT nin üstünlüğünü göstermektedirler.

b) İskoçya Sağlık dairesince, 1941 den 1943 nihayetine kadar, 800,000 çocuğun APT ile aşılmasına dair tutulan kayıtların 1943 de Sir A. RUSSEL ve 6944 de JOHNSTON yayınlamışlardır.

Difteriye *yakalanmak* bakımından okul yaşındaki çocuklar aynı yatşaki aşısız çocuklardan 8 kere daha az hassas gözükmektedirler. Daha küçük çocuklarda ise bu istidat 20 kere daha azdır.

Difteriden *ileri gelen ölümlerin kıyaslanması*, 1943 yılının ilk yarısındaki ölüm vakalarına göre, aşağıdaki cetvelde özetlenmiştir:

	Aşısızlar		Aşılılar	
	Difteriye tutulanlar	Ölenler	Difteriye tutulanlar	Ölenler
15 yaşından küçük çocuklar	1,599	85	756	5
15 yaşından büyük çocuklar	952	15	69	0

c) Buna benzer bir inceleme de İngiltere ile Gal hakkında yapılmıştır (BRINCKER tarafından hazırlanan Sağlık Bakanlığı raporu):

Bu bölgede oturan 4,820,115 çocuk, 1943 nihayetinde difteriye karşı APT ile aşılanmışlardır. Bu miktar bölgede bulunan 15 yaşından küçük çocuk toplamının yarısından biraz fazladır. Aşılarla aşısızlarda difteri hastalık ve ölümü vakalarının her bin yaş yılındaki nisbeti şöyledir:

	Aşılılar	Aşısızlar
Hastalık nisbeti	1,16	4,06
Ölüm nisbeti	0,0104	0,260

Bundan anlaşıldığına göre aşılı çocuklarda difteri aşısızdakilerden dört kere daha azdır ve aşılıların difteriden ölümleri ihtimali aşısızlardan 25 kere daha azdır. Büyük Britanya'da, 1940 tanberi, büyük ölçüde yapılmakta olan difteri aşısı sonuçları hakkında bu rakamların heyeti mecmuası bir fikir verebilir.

### C. — APT İLE YAPILAN DİFTERİ AŞISI HAKKINDA İNTİKADİ MAHİYETTE İNCELEME

A. BOUSFIELD, APT ile yapılan difteri aşısının iyi veya kötü sonuçlar vermesine tesir eden faktörleri belirtmek üzere, bir seri

makalede, sistemli bir incelemeye girişmiştir. Bu faktörler şunlardır :

1° **Teknik hatâları.** — APT süspansiyonu şırıngaya çekilmeden önce yeter derecede sallanmazsa çöktürülmüş aşı maddesinin çoğu ampulde kalır.

Mahlûlün bir kısmı pistondan geriye kaçar veya iğne yerinden dışarı sızarsa enjekte edilen aşı nazari bakımdan lüzumlu görülen miktardan azdır. Aşı küçük bir hacimde (0,1 cm<sup>3</sup>) yapılmışsa bu geri kaçan miktarın önemi nisbeten fazladır. Bu faktörün tesirini azaltmak üzere müellif, APT nin cm<sup>3</sup> de 50 Lf yerine 30 Lf üzerinden hazırlanmasını tavsiye etmektedir. O zaman 0,2 cm<sup>3</sup> yerine 0,5 cm<sup>3</sup> enjekte etmek gerekecektir.

2° **Aşının müessir doz yekûnu.** — BOUSFIELD müessir doz yekûnunu hacim değil, gerekli öldürücü doz üstünden hesaplamak lüzumunda ısrar etmektedir. Muhtelif dozlar üstünden yaptığı tecrübelerde Schick reaksiyonunu menfileştirmek için asgarî 12.6 Lf e lüzum olduğunu görmüştür. O vakit vakaların %93 ünden fazlasında Schick menfi olmaktadır.

3° **Doz yekûnunun ilk ve ikinci aşya taksim edilmesi.** — Yine yukarıdakilere benzer tecrübeler ilk aşının yeter derecede stimulan bir doz üzerinden yapmasının önemini göstermiştir. Doz yekûnunun yarısı veya üçte ikisinin birinci aşya verilmesi faydalıdır. Yalnız ikinci aşya da küçük bir doz üstünden yapılmamalıdır.

12.6 Lf ile muhtelif dozlar üzerinden yapılan aşılar  
(1-12 yaşındaki çocuklarda)

Çocuk sayısı	Doz (cm <sup>3</sup> ile)	Doz (Lf ile)	Aşıdan sonra Schick reaksiyonu		Schick'deki değişiklik nisbeti (%)
			+	-	
95	0,1+0,5	2,1+10,5	23	72	75,8
95	0,5+0,1	10,5+ 2,1	20	75	78,8
108	0,2+0,4	4,2+ 8,4	12	96	88,9
115	0,4+0,2	8,4+ 4,2	7	108	93,9
137	0,3+0,3	6,3+ 6,3	9	128	93,4

4° **İki aşya arasındaki fâsıla.** — İki aşya arasından 4 hafta veya asgarî 21 gün geçmezse elde edilen sonuçlar, aşağıdaki cetvelde görüldüğü üzere, yeter derecede mükemmel değildir:

*cm<sup>3</sup> ünde 50 Lf bulunan APT den 0.40 cm<sup>3</sup> ile yapılan aşular*  
(1 yaşındaki çocuklarda)

Doz (cm <sup>3</sup> ile)	Fâsılâ (gün ile)	Vak'a sayısı	Aşıdan sonra Schick'in müsbet kalması	Schick reaksiyo- nunun menfileşti- rilememesi halleri (%)
0,2 ; 0,2	7	132	22	16,7
0,2 ; 0,2	14	142	18	12,7
0,2 ; 0,2	21	142	8	5,6
0,2 ; 0,2	28	164	6	3,7

**5° APT nin sulandırılmasının neticeleri.** — APT yi sulandırmanın aşu üzerine fena bir tesiri yoktur. Yalnız enjekte edilen miktarda gerekli öldürücü doz bulunmalıdır.

**6° APT dozlarının reaksiyon zuhuru üzerine olan tesirleri.** — Birinci aşıda enjekte edilen dozun fazlalştırılması reaksiyon miktarını pek az arttırmaktadır.

İlk aşıda 10 Lf enjekte eden BOUSFIELD 412 çocukta ceman %3,4 reaksiyon çıktığını görmüştür. Bu reaksiyonlardan orta derecede veya belirli olanları %1,5 derecesindedir. İlk aşu 15 Lf üzerinden yapıldığı zaman ise 488 vakada reaksiyon nisbeti %4,7 olup orta derecede veya belirli reaksiyon nisbeti %1,4 tür.

**7° Aşı ile faal immünite kazanmak bakımından yaşın tesiri.** — Aşı yeter dozda ise herhangi bir yaş grupuna mensup olmak neticeye tesir etmemekte ve çocuk ne yaşta olursa olsun iyi sonuçlar alınmaktadır. Eğer doz yeter miktarda değilse aşılama en güç olan çocuklar 7-8 yaşında bulunanlardır. Sebebi de bu yaştaki çocuğun ağırlığı arttığından verilen antijenin kilogram başına az gelmesi, kisbî veya kendiliğinden kazanılma latant immünitenin ise, bu yaşta, bu eksikliği telâfi edecek derecede bulunmamasıdır.

BOUSFIELD, yukarıda sayılan, bütün bu faktörleri hesaba katarak şapla çöktürülmüş anatoksin aşısının cm<sup>3</sup> ünde 30 öldürücü dozu havi olmak üzere hazırlanmasını tavsiye etmektedir. Böyle bir aşu ile en iyi aşılama usulü de gerek birinci ve ikinci aşılarda, gerek mükerrer aşıda hep 0,5 cm<sup>3</sup> enjekte etmektir. Böylece her sefer 15 Lf lik antijen verilmiş olur.

**8° Tek APT enjeksiyonuyla aşu.** — Son olarak şunu da hatır-

latalım ki, alelâde APT müstahzarlarıyla tek enjeksiyonla aşılacak tecrübeleri memnun edici sonuçlar vermemiştir.

Bununla beraber, son zamanlarda, BOUSFIELD ve KING - BROWN küçük bir seride bu usulle pek güzel sonuçlar aldıklarını bildirmişlerdir (222 çocukluk bir seride SCHICK reaksiyonunun %95 nisbetinde menfileşmesi). Bu müellifler bu hususta  $\text{cm}^3$  ünde 110 öldürücü doz difteri toksinini havi bulunan pek saf bir APT müstahzarından  $0,5 \text{ cm}^3$  enjekte etmişlerdi. Eğer daha büyük sayıdaki vakalarda alınan sonuçlar böyle aşılanañlar üzerindeki daha uzun bir müşahede de bu neticeleri teyit ederse difteri aşısı tekniğini basitleştirmek bakımından çok büyük bir ilerleme yapılmış olacaktır.

#### BİBLİYOGRAFİ

1. BOUSFIELD, G. (1942), *Pub. Health, London*, 55, 165.
2. — — (1943), *Brit. Med. J.*, 2, 706.
3. — — (1944), *Lancet*, 2, 751.
4. — — & KING-BROWN, W. (1945), *Medical Officer*, 73, 69.
5. BRINCKER, J. A. H. (1944), *Lancet*, 1, 742.
6. FREEMAN, V. (1942), *Brit. Med. J.*, 2, 123.
7. FULTON, F., MOORE, B., TAYLOR, J. & WELLS, A. G. (1942), *Brit. Med. J.*, 1, 349.
8. GLENNY, A. T. & BARR, M. (1931), *J. Pat. Bact.*, 34, 131.
9. GLOVER, B. T. J. & WRIGHT, H. D. (1942), *Lancet*, 2, 133.
10. JOHNSTON, J. (1944), *Lancet*, 1, 645.
11. LEWIS, J. T., «The Principles and practice of Diphtheria Immunization = difteri aşısının prensipleri ve tatbikatı» (1941), *Oxford University Press*, London.
12. MONTHLY BULL. MINISTRY OF HEALTH AND EMERGENCY PUB. HEALTH LAB. SERVICE (1944), *Bull. Hygiene*, 19, 912.
13. RUSSELL, Sir A. (1944), *Lancet*, 1, 741.

### III. — TİFO VE PARATİFOLAR

FELIX ve PITT'in 1934 te, Londra'da Lister Enstitüsünde, tifo basilinde *Vi* adlı yeni bir antijen bulunduğunu meydana koymaları, tifo ve paratifo B basillerinden birçok tipin târif edilmesiyle sonuçlanan, pek maharetli bakteriyolojik etüdlere yol açmıştır. Bu yeni mefhumlar epidemiyolojide, tifo salgınlarının incelenmesinde ve tifo portörlerinin meydana çıkarılmasında pek büyük bir önem kazanmış bulunmaktadır. Yine onlara dayanarak yeni bir aşı ve tâdilli bir serom da denenmiştir.

#### A. — *Vi* ANTİJENİ

FELIX ve PITT'in etüdlерinden önce Eberth basilinde iki antijen bulunur sanılıyordu: Basilin vücudunda bulunup virülânsını meydana getiren, basili aglütine etmeğe ve tifo andotoksinini nötralize etmeğe elverişli antikorlar hâsıl eden *O antijeni*; basilin vibratil kıllarında bulunan ve aktif ve pasif immünite bakımından hiç bir koruyucu rolü olmayan *H antijeni*.

Yukarıda adı geçen müellifler 1934 de Eberth basilinin 2 ayrı şuşiyle karşılaştılar. Bunlardan biri spesifik seromla aglütine edilebiliyordu; fakat fareye karşı pek az virülandı. Diğeri aglütine edilemiyordu; fakat pek ziyade virülandı. Müellifler aglütine edilemeyen şuşu, diri veya hararete öldürülmüş olarak, hayvana enjekte etmek; kırsıllıklı aglütinasyon (agglutination croisée) ve antikor absorpsiyonu deneylerine girişmek suretiyle bu şuşta üçüncü bir antijen bulunduğunu meydana koyarak buna *Vi antijeni* (Virulence antigen) adını verdiler. Daha sonra da hastalardan tecrit edilen Eberth basili şuşlarından birçoğunda bu antijenin bulunduğunu, tifo basilinin virülansında büyük rol oynadığını, fare veya tavşandaki tecrübî enfeksiyona karşı koruyucu tesiri olmakla spesifik antikorlar husule getirdiğini, fakat tifo andotoksinine karşı nötralizan tesiri olmadığını gösterdiler. Bu antikorlar aglütinasyon veya absorpsiyon deneyleriyle meydana konulabilirler. *O antijeni* fenol

veya hararetle muameleye dayandığı halde Vi antijeni bunların tesiriyle bozulmaktadır.

1938 de BHATNAGAR, SPEECHLY ve SINGH, kendinde H antijeni hiç bulunmamak ve O ontijeni de pek az bulunmak dolayısıyla, tifo bakterileri nev'inin tam bir variyetesi halinde bulunan bir Eberth basili suşuna rastladılar. Kendilerinin *Vi 1 suşu* dedikleri bu suş mükerrer ekmelerle muhafaza edilmiş olup, içinde pratik bakımdan Vi antikorundan mâda antikor bulunmayan ve lâboratuvarda Vi antijenine karşı aglütinasyon yapmağa yarayan bir seromun istihalesinde kullanılmaktadır. Tifo basilinin «saf» Vi tipindeki variyeteleri bu basili, düşük oksijen tazyiki altında kültür yaparak O antijeninden ve alkolle muamele ederek H antijeninden, *sun'i surette* kurtarmakla elde edilmektedir (BENSTED).

Büyük Britanya'da Oxford'daki «Standards Laboratory» (Medical Research Council) hem Vi tipi basillerin standard süspansiyonu, hem de bir anti-Vi aglütinan serom hazırlamaktadır. Vi tipine ait aglütinasyon deneyi hakkındaki muhtelif usuller BROWER tarafından târif edilmiştir.

Şimdiye kadar yalnız *tifo basiline* Vi antijeni diye üçüncü bir antijen bulunması konu mevzuu olmuştu. 1936 FELIX ve PITT paratifo B basiline de buna benzer bir antijen bulunduğunu meydana koydular. Bu antijen de paratifo B basilinin O antijenine karşı aynı farkları göstermektedir. Yalnız paratifo B basilinin Vi antikorlarını havi bir seromla yapılan aglütinasyon deneyleri çok daha naziktir. Çünkü Eberth basili için tecrit edilen «saf» Vi suşu paratifo B için henüz tecrit edilememiştir (FELIX).

## B. — Vi AGLÜTİNASYONLARI DENEYLERİNDEN KLİNİKTE FAYDALANILMASI

Vi aglütinasyonu deneylerinden tifo teşhisinde ve portörlerin meydana çıkarılmasında faydalanılmıştır. Aşağıda anlatacağımız sebepler dolayısıyla bunlardan birincisindeki kullanılış münakaşaya değer mahiyettedir. Fakat tifo portörlerini meydana koymakta bu usul pek faydalı bulunmuştur.

1° **Tifo teşhisi.** — *Vi antikorları* hastalığın sonlarına doğru ve geç olarak meydana çıkmaktadırlar. Bunlar bazan ancak 3 üncü haftada meydana çıkarılabilmektedirler. Elde edilen neticeler 1/20 derecesindeki sulandırmalarda müsbet olmakla aglütinasyon nis-

betleri de, O antijeniyle yapılan, klâsik aglütinasyon deneyerindekinden *daha düşüktür*. O ve Vi antijenleriyle elde edilen aglütinasyon nisbetleri arasında bir bağıntı yoktur (FELIX, KRİORIAN ve REİTLER).

Bununla beraber BHATNAGAR ve yardımcıları, *bilhassa aşı-lılarda* tifo teşhisi bakımından Vi aglütinasyonu deneyini tercih etmektedirler. Çünkü aşı yapılırken Vi antijeni inaktive edildiğinden tifoya karşı aşılananlarda Vi antikoru bulunmamaktadır.

BENSTED gibi bazı müellifler ise gelişme halinde bulunan hastalığı teşhis bakımından bu usulü kabul etmemektedirler. Bunun sebebi tatbik tekniğinin inceliği, neticelerin geç elde edilmesi ve bazan bütün hastalık boyunca menfî çıkmasıdır.

**2° Tifo portörlerinin teşhisi.** — Vi antikorumunun ağır ağır meydana gelmeleri tifo basilinin kronik şekilde enfekte ettiği kimselerin kanında, O antikorumları çoktandır kayboldukları halde, Vi antikorumları bulunmasını sağlamaktadır.

Bu gibi kimselerin kanında Vi antikorumları, *30-40 yıl gibi*, uzun bir müddet kalabilirler (FELIX). Yalnız bunun için kendilerinin Eberth basiliyle kronik şekilde enfekte olmaları gerektiği unutulmamalıdır. Şu halde bir insanda bu antikorumların bulunması kendisinin tifo portörü olduğu hakkında pek kuvvetli bir delil teşkil eder. Bu deneyin müsbet çıkmasıyla büyük apteste tifo basili bulunması arasındaki bağıntıyı gösteren birçok yayınlar vardır:

İtalya'da GLUVARARDI 7 tifo portöründen 6 sında Vi antikorumları bulmuştur. Buna karşı iyileşmiş portörlerle normal şahısların kanlarında Vi antikoru yoktur. Seromun aglütinasyon bakımından müsbet çıkan en hafif sulandırılma nisbeti 1:10 idi.

Güney Afrika'da PİPPER ve CROCKER, hepsinin kanında Vi antikorumları bulunan ve tifo portörü oldukları sabit 6 vaka bildirmişlerdir. Bunlarda kan seromunun aglütinasyon bakımından müsbet çıkan en hafif sulandırılma nisbeti 1 : 20 idi.

FELIX bir düşünler evinde (Darülâceze) bulunan 26 tifo portöründen 23 ünün ve başka memleketlerden gelme 36 tifo portöründen 33 ünün kanlarında Vi antikorumları bulmuştur. Bundan başka farkedilmemiş üç tifo portörünün İngiltere'de, mahallî mahiyette kalmak üzere, çıkan iki tifo salgınına sebep olduklarını da meydana koymuştur. Bu vakalarda seromun aglütinasyon bakımından müsbet çıkan en hafif sulandırılma nisbeti 1 : 5 idi.

Hindistan'da BHATNAGAR bu reaksiyonu tifo basili çıkaran

üç kişinin her üçünde de müsbet ve 1,000 normal şahsın hepsinde menfî bulmuştur.

Hindistan'da BHATNAGAR, SPEECHLY ve SINGH müsbet Vi aglütinasyonu vermeyen hiç bir tifo portörüne rastlamadıklarını bildirmektedirler.

Hindistan'da BENSTED tifo portörü oldukları sabit 7 vakadan 6 sında Vi aglütinileri bulmuştur.

Mısır'da HORGAN ve DRYSDALE lâalettâyin seçilen Sudanlıların %0,3 ünde Vi aglütinasyonunu müsbet bulmuşlardır. Buna karşı tifolularla temasta bulunan kimselerin %8 inde reaksiyon müsbettir.

Rhodésia'da DAVIS yerliler arasında Vi aglütinlerini %7,47 nisbetinde tesbit etmiştir. Ancak müsbet reaksiyon veren 26 kişiden yalnız 1 tanesinin büyük aptesinde basil bulmuştur. Kan seromunun aglütinasyon veren en hafif sulandırılma nisbeti 1:5 idi.

Birleşik Devletler'de ELIOT tifo portörü oldukları muhakkak bulunan 45 vakadan 43 ünde Vi aglütinini bulmuştur. Tifoya karşı aşılana 108 kişinin (bunlardan 76 sı 1 yaşından küçüktü) ise hiç birinde reaksiyon müsbet çıkmamıştır. Lâalettâyin seçilen 219 şahıstan yalnız 4 ü müsbet reaksiyon vermiştir. Müellif seromu asgarî 1:20 nisbetinde sulandırmaktadır.

FERGUSON 2 tifo portörünü bu usulle meydana çıkarmıştır.

Rhodésia'da RADOWSKY muayene ettiği 1,042 yerlinin seromunda reaksiyonu %5,66 nisbetinde müsbet bulmuştur. Müsbet reaksiyon veren 14 kişiden yalnız birinin büyük aptesinde tifo basili tecrit edilmiştir.

SCOTT kendi şahsî tecrübelerine ve neşriyata göre reaksiyonun menfî çıkmasının, pratik bakımdan, büyük apteste basil bulunduğunu teyide kâfi olduğu kanaatine varmaktadır.

Birleşik Devletler'de KLEIN tifo portörü oldukları muhakkak bulunan 41 vakada 37 müsbet sonuç almıştır. Bordet Wassermann [\*] reaksiyonu için gönderilen 300 seromda da Vi aglütinasyonu yalnız 9 vakada müsbet çıkmıştır. Evvelce tifoya karşı aşılana 104 şahıstan da yalnız 4 ünün seromunda Vi aglütinileri bulunmuştur. Seromun müsbet asgarî sulandırılma nisbeti 1:8 dir. Müellif 9 kişilik bir ailenin hikâyesini de anlatmaktadır. Bu ailenin çocuklarından üçü tifoya tutulmuştur. 3 ay sonra 9 kişinin hepsinin kanında O aglütinileri bulunuyordu. Fakat yalnız çocukların annesi Vi suşunu

[\*] Bizim sadece Wassermann dediğimiz reaksiyon (Mütercim).

1:16 nisbetinde aglutine etmekteydi. Mükerrer büyük aptes muayeneleri de ev halkı arasında yalnız annenin tifo basili çıkardığını göstermiştir.

Kısaca gözden geçirdiğimiz bu müşahedelerden şu neticeler çıkmaktadır:

a) *Kronik tifo portörlerinde Vi tipiyle müsbet aglutinasyon nisbeti pek fazladır. FELIX, 10 yıldan fazla süren, tecrübesine nazaran hakikî portörlerden ancak %5-10'unun menfi reaksiyon verebileceğini tahmin etmektedir. Muayene edilen şahsın seromu 1:5'den ziyade sulandırıldığı halde tifo basilinın Vi suşunu aglutine ederse reaksiyon müsbet sayılmaktadır.*

b) Normal şahıslarda TAB[\*] ile aşılmalarda, tifoya tutulup klinik ve bakteriyolojik bakımdan iyileşenlerde reaksiyon menfidir.

c) Müsbet reaksiyon veren şahısların büyük apteslerinde tifo basili bulunmaması (DAVIS, RADOWSKY) hafif derecede enfekte kronik portörlerde bunların meydana çıkarılmasındaki güçlükten veya basillerin arası kesik şekilde dışarı atılmasından ileri gelmektedir.

Bu gibi şahısların büyük apteslerinde Eberth basili bulunduğunu tesbit etmek için şunlar lâzımdır:

1 — Uzun bir süre ile sık sık muayene yapmak;

2 — Büyük aptesi, *citrate de désoxycholate* katılmış buyyon (KING'in vakası) veya WILSON - BLAIR sulp vasatı (FRY'in vakası) gibi, pek hassas vasatlarda muayene etmek;

3 — Büyük aptesi, *safra kesesini* sülfat dö manyezi ile *stimüle ettikten* sonra, muayene etmek.

Bazan basil büyü apteste bulunmazsa da aşağıda sayılan maddelerden elde edilebilir:

1 — *Safra fistülü* akıntısı (PIJPER ve CROCKER);

2 — Latant halde bulunan *tifo osteiti* (buna LANE ve FRANCIS tarafından rastlandığını FELIX bildirmektedir).

d) Bunlara nazaran Vi tipi aglutinasyonu şu hususları temin etmektedir:

1 — Tifoya yakalananların *iyileşmesini mürakabe etmek*;

2 — Tifo salgınına sebep olan *portörleri bularak* hastalığı yaymalarına son vermek;

3 — *Bazı sanatlara elverişsiz kimseleri tesbit etmek*. Böylece Güney Afrika Birliği ordusunda yiyeceklerle temasa gelecek işlerde

[\*] Muhtelit tifo paratifo A ve B aşısı (Mütercim).

bulunanların bu muayeneden geçmeğe mecbur tuttuklarını NELSON bildirmektedir.

Son olarak şunu da bildirelim: Yakın zamanlarda FELIX *paratifo B basili portörlerinin* de Vi aglütinasyonu ile *meydana çıkarılması* ihtimalini bildirmiştir.

### C. — TİFO BASİLİ TİPLERİNİN BAKTERİYOFAJLA TÂYİN EDİLMESİ

Tifo basilindeki Vi antijeninin önemi anlaşılınca, birbirlerinden ayrı çalışan, muhtelif araştırmacılar *Eberth basilinin Vi varyetesinin spesifik bakteriyofajları* bulunduğunu meydana koydular (CRAIGIE ve BRANDON; SCHOLTENS; SERTİC ve BOULGAKOV).

1938 de CRAIGIE ve YEN bakteriyofajlar alanında geniş neticeli bir keşif yaparak Vi antijenini havi Eberth basillerine parazitlik eden bakteriyofajların 4 tip (I, II, III ve IV üncü tipler) olabileceklerini ve II nci tipin, üstlerinde üremiş olduğu, basil kültürlerine karşı *pek seçme bir eritme kaabiliyeti* kazanabileceğini meydana koymuşlardır. II nci tip bakteriyofajın bu özel intibak kaabiliyeti tifo basilinin sero - reaksiyon (karşılıklı aglütinasyon veya mütakabil absorpsiyon reaksiyonları), fagositoz veya farelerin pasif immünitesi (FELIX) gibi mütad lâboratuvar usulleriyle meydana konması kaabil olmıyan *birçok tiplere ayrıldığını* göstermiştir.

Tifo basilinin muhtelif tiplerini meydana çıkarmak II nci tip bakteriyofajdan, bu tiplere özel surette intibak etmiş, tâlî kültürler (subculture) yapmakla mümkündür. Kanada, İngiltere ve İskandinav ülkelerinden getirilmiş olan tifo basiline ait 706 suş üzerinde seçici mahiyette bakteriyofajik tahlil (analyse bactériophage sélective) yapan CRAIGIE ve YEN, mecmuun %98,6 sına tekabül etmek üzere, 592 sušta tip (A, B, C, D<sub>1</sub>, E, P) tâyinine muvaffak olmuşlardır. 72 sušta, basiller «eksik Vi şekilleri» sınıfına girdiğinden, tip tâyin edilememiştir. Geri kalan 42 sušta da Vi antijeni bulunmamaktaydı.

Tifo basili tiplerinin keşfi, Eberth basilinin tekliğini (unicité) teyit eden, klasik kanaatin zıddı yeni *bir kavramdır*. Tifo basilinin tiplere taksimi kesin mahiyette olup, tam Vi tipleriyle eksik Vi tipleri arasında geçit şekli olan, D tipi istisna edilirse tipler arasında mutavassıt şekiller de yoktur. (CRAIGIE). Faj tipleri *biyolojik ba-*

*Kımdan istikrar bulmuş gözükmekte ve tekrar tekrar ekilmeleri esnasında mütasyona uğramamaktadırlar. Nihayet tifo basili tipinin, bakteriyofajik tahlille tahakkuk eden, sabitliği epidemiyoloji bakımından bir klinik vakayı diğerine bağlayan halka ile sıkı sıkıya ilgilidir.*

Bu hal bir tifo salgınının *filiyasyonunu bulmağa* ve aşağıda göreceğimiz üzere ilk vakaya erişmeğe yardım etmektedir.

Tifo basilinin bakteriyofajik Vi tiplerinin *epidemiyolojideki önemi* şu hallerde kendini göstermektedir: a) tifo salgınlarının etüdü, b) müteaddit kontaminasyonlara sebep olan portörlerin meydana çıkarılması.

a) **Salgınlara etüdü.** — Muhtelif müellifler tarafından yayınlanan raporlar (Orta Doğuda BOYD; Kanada'da BRANDON; CROSLY ve DESRANLEAU, Birleşik Devletler'de LAZARUS ve Çin'de YEN) sayesinde Eberth basilinin muhtelif salgınlardan sorumlu olan tipleri hakkında fikir edinmek kaabil olmuştur. İngiltere'de FELIX 1940-1942 yıllarında, CRAIGIE ve YEN'in Vi bakteriyofajiyile, hasta ve portörlerden tecrit olunan 440 tane tifo basili süşunun tiplerini tâyin etmiştir. Bunlardan 432 süşta Vi antijeni bulunmaktaydı ve 363 süş (%84,1) tam Vi tipinde olup idantifiye edilmeleri kaabilirdi. 69 süş (%15,9) ise eksik Vi tipinde olduklarından tasnif edilemiyorlardı. Tifo basilinin saf O variyetesinden olup Vi antijeninden mahrum bulunan süşlar ise ancak 8 tane idi. FELIX'in etüdü daha 4 tane yeni tipin tâyinine yardım etmiş olup bunlar, CRAIGIE ve YEN'in târif ettikleri, 8 tipe katılınca tifo basilinin *malûm tiplerini* 12 ye çıkarmaktadırlar.

*Tifo basillerini, büyük bir yüzde nisbetine varmak üzere, Vi bakteriyofajiyile idantifiye etmenin kaabil olması* ilgideğer bir keyfiyettir. Bu halin epidemiyolojideki neticeleri aşıkârdır.

b) **Portörlerin meydana çıkarılması.** — Bakteriyofajik tip tâyini ve bunların epidemiyoloji ile ilgileri *tifo bulaşmasına ait vakalarda filiyasyon tesbitine* yardım etmektedir. Bu da andemi bölgelerinde sporadik vakaların patlak vermesine sebep olan *kronik portörlerin* meydana çıkarılmasından yana pek önemlidir.

Bu yeni usulle portör bulmağa ait pratik misal BRADLEY'e aittir. Bu mesele görünüşte birbirleriyle bağıntıları olmamak üzere, 2 yıl içinde, dört muhtelif ilde çıkan 23 vakalık bir tifo hikâyesidir. Bunlarda bakteriyofajik tipin tâyin edilmesi bütün vakaları **D<sub>1</sub>** tipi bir tifo basilinin yaptığını meydana koymuş ve 100 mil öte-

deki bir çiftlikte yaşayan portörün bulunmasına elvermiştir. Basiller, bu çiftlikte istihsal olunarak satılan sütle bulaşmaktaydılar. Süt müstehliklere gelmezden önce bir ana depoda toplanmakta ve tâlî mahiyetteki birçok toptancının süthanesine gitmekteydi.

Yine dikkat değer mahiyette olan diğer bir vakada da FELIX bir salgında kontaminasyona sebep olan portörden tecrit edilen basilin o zamana kadar İngiltere'de bulunmayan bir tipte olduğunu ve portör tarafından Güney Afrika'dan getirildiğini göstermiştir.

#### D. — PARATİFO B BASİLİNDE BAKTERİYOFAJLA TİP TÂYİNİ

1943 de FELIX ve CALLOW bakteriyofajik tahlil usulünü *paratifo basiline* tatbika muvaffak olmuş ve bu nev'in 1, 2, 3, 4 diye dört tipe ayrıldığını göstermişlerdir.

Bu müelliflerin Büyük Britanya'da tecrit edilen paratifo basillerinden, tıpkı tifo basilinde olduğu gibi, tiplere ayıramadıkları miktar pek azdır (muayene edilen 714 nümuneden ancak 50 suş tasnif edilmemiş olmakla menfi sonuçlar % 7 derecesindedir. Bu hal neticelerin Eberth basilindekinden daha iyi olduğunu göstermektedir).

Paratifo B basilinde tip tâyininin epidemiyoloji bakımından önemi tifo basilindekinin aynıdır. Elde edilen pratik sonuçlar arasında iki etüdü özetlemekteyiz:

HUTCHINSON, köyle karışık bir şehir bölgesinde çıkan, 27 hastalık vakasını paratifo B basilinin 2'nci tipine ait olmak üzere Vi bakteriyofajıyla tasnif etmiş ve salgına pastahane hizmetçisi bir kadının sebep olduğunu meydana koymuştur.

3a tipinden paratifo B basili portörü olup 1941 de gözden kaybedilen ve 1943 de, kontamine olmuş bir kanalizasyon dolayısıyla bakteriyofajik muayene yapıldığı sırada, tekrar bulunan bir adamın hikâyesini de KING yazmıştır.

*Hulâsa* Vi aglütinasyonu ve tifo ve paratifo B basillerinin Vi bakteriyofajıyla idantifiye edilmesi hakkındaki yeni deneyler âhenkli surette birbirlerini tamamlayarak gerek epidemiyolojik incelemeler, gerek klinik tatbikat bakımından kendilerinden vazgeçilemeyecek lâboratuvar metodları halini almışlardır.

#### E. — YENİ TİFO VE PARATİFO AŞISI (FELIX'in ALKOLLÜ AŞISI)

1941 de FELIX tifo basilindeki O ve Vi antijenleriyle paratifo

A, B ve C basillerine karşı immünite vermek üzere yeni bir aşı târif etmiştir.

Böyle bir aşuya lüzum görülmesi, FELİX'e nazaran, tifoya karşı immünite Vi antikorlarının oynadığı rolden — ki bu rolün önemi hiç olmazsa, eskiden bilinen, O antijeninin rolüne müsavidir — ve hastalardan tecrit edilen tifo basili suşlarının hemen hepsinde Vi antijeni bulunmasından ileri gelmektedir.

Hararete öldürülen ve %0,5 fenol ilâvesiyle muhafaza edilen basilleri havi alelâde tifo aşısında, dayanıksızlığı dolayısıyla istihzar esnasında harap olan, Vi antijeni bulunmamaktadır.

İlk bir tecrübe serisinde FELİX basiller şayet *alkolle öldürülürse* fare, tavşan ve insanda O antikorları meydana getirebildiklerini ve üstelik enjekte edilenlerin %50 kadarında Vi antikorları da hâsıl ettiklerini görmüştü. %75 nisbetinde alkolü havi olup oda hararetinde 48 saat tesir etmeğe bırakılan bir mahlûl bütün mikroorganizmleri öldürmeğe ve aşuyu tamamiyle sterilize etmeğe kâfidir. Yalnız alkolün alınması için basil süspansiyonu fizyolojik seromla yıkanırsa öldürülmüş bakteriler, tavşanlarda O antikoru hâsıl etmek hassasını muhafaza ettikleri halde, Vi antikoru meydana getirmek kaabiliyetini birkaç ayda kaybederler. Vi antikoru hâsıl etmek hassası, aşuyu ârizi kontaminasyonlardan koruyacak, bir antiseptik bulunmamasıyla ilgili gözükmektedir.

Bunun üzerine FELİX *alkolün* sade aşuyu hazırlamağa değil, bu usul Vi antijeninin aktivitesine dokunmamakla, aşuyu *muhafaza etmeğe* de yaradığını düşündü. Tavşanda yaptığı tecrübelerde de TAB'daki kadar tifo ve paratifo A ve B basillerini havi bulunan, fakat %75 nisbetindeki alkolde öldürülerek, saf veya %0,5 fenol konulmuş fizyolojik seromda muhafaza edilen, aşudaki Vi antijenlerinin çabucak kaybolduğunu gördü. Halbuki aynı aşı %25-50 nisbetinde alkolü havi fizyolojik seromda muhafaza edilirse 6 havvandan 5 inde Vi antikorları husule getiriyordu. Sonra alkol konsantrasyonunun %25 nisbetinde olması, daha yüksek konsantrasyonlar kadar tesirli çıktı. Nihayet aşının alkolde muhafazası O antikorları husulüne mâni olmaz gözüküyordu.

Alkolde öldürülerek muhafaza edilen TAB aşısının nasıl hazırlanacağı, yukarıda adı geçen makalede[\*] tafsilâtiyle yazılmıştır. Anahatları itibariyle bu usul üç çeşit basil kültürünü, 48 saat müddetle, %75 alkol mahlûlünde muamele ederek ölü basilleri %22,5

---

[\*] Bibliyografideki 19a işaretli makale (Mütercim).

nisbetinde alkol absolüyü havi fizyolojik seromda süspansiyon haline getirmekten ibarettir. Bundan sonra aşının steril olup olmadığı araştırılır ve antijenlik değeri saf O ve Vi seromlarıyla titre edilir.

Evvvelkilere ilâveten paratifo C basillerini havi bulunan TABC aşısını da bu usulle hazırlamak mümkündür.

Alkolde hazırlanan aşılarda alâde TAB dan daha şeffaf gözük-mektedir.

İkinci bir makalede FELIX, RAINSFÖRM ve STOKES 1,000 milyon tifo ve beşer yüz milyon paratifo A, B, C basilli ihtiva etmek üzere yukarıda bildirilen usule göre alkolle hazırlanan ve alkolde muhafaza edilen bir TABC aşısının verdiği sonuçları yazmışlardır. (Bu aşının terkibi Büyük Britanya'da bir hafta ara ile 0,5 cm<sup>3</sup> ve 1 cm<sup>3</sup> enjektelerde edilmek üzere kullanılmakta olan alâde TABC aşısının terkibine müsavidir).

Alkollü aşının klinikte denemeleri memnuniyet verici olmuştur. Yeni aşı alâde TABC derecesinde yüksek olmak üzere O antikoru husule getirdikten başka *aşılı şahısların büyük bir kısmında Vi antikoru hâsıl etmek yalnız onunla mümkün oluyordu. Aşağıdaki cetvel dört çeşit tifo aşisiyle genç bahriyelilerde alınan sonuçları göstermekte olup bunlardan sonuncusu FELIX aşısıdır.*

O ve Vi aglütinini aramaya mahsus olan reaksiyonların tekniği yukarıda adı geçen makalede<sup>[1]</sup> bildirilmiş olup burada bunları târif etmiyeceğiz.

#### Dört çeşit TABC aşısının mukayeseli denemesi

Aşının nev'i		Aşılama- nın sayısı	İkinci aşından 14 gün sonra kanlarında O ve Vi aglütinasyonu titrleri önemli artma gösteren vak'aların % nisbeti				
Ne ile sterilize edildiği	Ne ile muha- faza edildiği		Tifoya ait O	Parati- foya ait O	Parati- fo A ya ait O	Paratifo C ye ait O	Tifoya ait Vi
58 C. hararete 15 saat tutarak .....	Fenol	55	78,2	90,9	61,8	66,6	5,4
58 C. hararete 15 saat tutarak .....	"	56	83,9	78,5	71,4	50,0	7,1
Alkol .....	"	59	84,7	96,6	96,6	59,4	6,7
" .....	Alkol	57	84,2	87,7	84,2	44,0	40,3

[1] Bibliyografideki 25a işaretli makale (Mütercim).

Yeni aşı alelâde TABC aşısına karşı iki üstünlük daha göstermektedir:

a) *Reaksiyonların azlığı.* — 100 ü erkek, 40 ı kadın olmak üzere FELIX'in aşıladığı 140 erişkinde (kâhil) pratik bakımdan *genel reaksiyon* çıkmamış gibidir. Kadınların az bir kısmında 38°C, ateş yüksekliği görülmekle beraber genel olarak kırıklık (malaise) çalmaya müsaade etmiyecek dereceyi bulmuştur. *Yerel reaksiyonlara* gelince, iğne yapıldığı sırada alkolün yakmasından ileri gelen ve ancak saniyenin birkaç kesri müddetince süren batma hissi bir tarafa bırakılacak olursa, bunlar formolde muhafaza edilen alelâde aşıdakinden çok daha hafif olmuşlardır. Genel olarak yerel şişkinliğin (tuméfaction) yanısıra nahiyenin gangliyonlarında reaksiyon olmamakta ve adale sertliği kol hareketlerini güçleştirecek dereceye varmamaktadır.

Reaksiyonların şiddeti kanda hâsıl olan aglütinin nisbetine bağlı değildir.

b) Alelâde aşıdakinden *daha az doza* lüzum göstermesi. — Aşılanacaklar için FELIX ve ekipi yaş ve cinsiyete göre şu şemayı vermektedirler:

	Birinci aşı	İkinci aşı
Erişkin erkek .....	0,25 cc.	0,50 cc.
Erişkin kadın .....	0,20 „	0,40 „
16-18 yaşındaki çocuklar (erkek ve kız)	0,20 „	0,40 „
13-15 „ „ „ „ „	0,10 „	0,20 „
9 12 „ „ „ „ „	0,05 „	0,10 „
8 yaşından küçük çocuklar (erk. ve kız)	0,05 „	0,05 „

Âzamî miktarları gösteren bu dozlar üçer hafta aralıkla enjekte edilmelidir. Bu müddet icabında uzanıp kısaltılabilir. Aşıdan bir yıl sonra birinci aşıdaki dozla mükerrer aşı yapılması tavsiye edilmiştir.

FELIX'in başlangıç mahiyetteki denemeleri yeni aşının ilgi değer vasıfları bulunduğunu göstermiştir. Verdiği immünitenin ötedenberi kullanılan aşıdakinden daha sağlam veya daha sürekli olup olmadığı gelecekte belli olacaktır[\*].

[\*] A. FELIX'in alkollü aşısı İngiliz ordusuyla hava kuvvetlerine geniş ölçüde, tatbik olunmuştur.

Nihayet FELIX'in alkollü aşısı hem antimikrobiyen, hem antitoksik bir tifo seromu istihsaline de yaramaktadır.

## F. — A. FELIX'İN TİFO SEROMU

Klinikte FELIX, ilk defa olarak 1935 de, *yeni bir tifo seromu* kullanmış olup bunun bellibaşlı vasıflarını daha sonra PETRIE ile tasrih etmiştir.

Bu serom alkolle öldürülüp alkolde muhafaza edilen Eberth bakterilerinden yapılmış aşının beygire enjeksiyonu ile elde edilmektedir. Aşının vasfı yalnız *O aglütinini* değil, *Vi aglütinini* de vermesidir. Serom, tifo basilinin O suşuna karşı 1:120,000 e ve aynı basilin Vi suşuna karşı 1:3,000 den 1:3,00 e kadar aglütinasyon yapacak kuvvette olmak üzere, hazırlanmaktadır.

Bu serom *faredeki tecrübî tifo enfeksiyonuna* başarıyla karşı koymakta olup Vi antikorlarıyla de tifo andotoksinini nötralize etmektedir. Şu halde hem *antimikrobiyen*, hem de *antitoksik* bir seromdur.

Serom 33 cm<sup>3</sup> lük ampullerde bulunmaktadır. FELIX tifolulara, mümkün olduğu kadar erkenden, 3 gün arkası arkasına adale içi birer ampul, yani cem'an 99 cm<sup>3</sup>, serom yapılmasını salık vermektedir. Hastalık pek şiddetliyse ilk enjeksiyon *verid içi* yapılmalıdır. Menenjitte ihtilât eden bir vakada FELIX *entraraşidiyen* enjeksiyonu denemiş ve teatral bir başarı elde etmiştir.

FELIX'in seromu henüz büyük ölçüde tatbik edilmiş değildir. FELIX'in prensiplerini 1935 de yayınlamasından itibaren Mc SWEENEY (1935, 1937), ROBERTSON ve YU (1936), COOKSON ve FACEY (1937), PİJPER ve CROEKER (1939), LANDOR (1941) ve son zamanlarda da HODGSON birkaç münferit müşahede neşretmişlerdir.

HODGSON'ın zikretmekte olduğu bütün bu müellifler bu seromun kullanılmasında, daha FELIX'in ilk çalışmasında belirtilmiş olan, vasıfları bulmaktadırlar: Tifonun ağır şekillerindeki toksik sendroma karşı, bilhassa atakso - adinami ile bazan 48 saatten az müddette izale ettiği tifo haline karşı, vâzih bir tesir; ateş yüksekliğine karşı daha az tesir ve meydana gelmiş ihtilâtlara karşı az belirli bir tesir. Umumiyet itibariyle serom ağır tifo şekillerindeki mortaliteyi azaltmaktadır.

## G. — GENEL KANAAT

Tifo basilinın Vi antijeniyle bunun umumî tatbikat alanını yazdık. Elde edilen neticeler epidemiyolojide daha şimdiden dikkat değer bir mahiyet kazanmışlardır. FELIX'in aşisiyle yeni seroma gelince, bunlar hakkında da bazı elverişli malûmat vardır. Fakat son hüküm vermek için daha büyük ölçüde denemeleri lâzımdır.

## BİBLİYOGRAFI

1. BENSTED, H. J. (1940), *J. Roy. Army Med. Cps*, 74, 19.
2. BHATNAGAR, S. S. (1938), *Brit. Med. J.*, 2, 1195
3. BHATNAGAR, S. S., SPEECHLY, C. G. J. & SINGH, M. (1938), *J. Hyg., Cambridge*, 38, 633.
4. BOYD, J. S. K. (1943), *Brit. Med. J.*, 1, 719.
5. BRADLEY, W. H. (1943), *Brit. Med. J.*, 1, 438.
6. BRANDON, K. F. (1940), *Canad. Publ. Hlth*, 31, 10.
7. BROWER, E. H. (1944), *Amer. J. Hyg.*, 40, 154.
8. COLEMAN, M. B. (1942), *Amer. J. Publ. Hlth*, 32, 843.
9. CRAIGIE, J. (1942), *Canad. Publ. Hlth. J.*, 33, 41.
10. CRAIGIE, J. & BRANDON, K. F. (1936), *J. Path. Bact.*, 43, 233.
11. CRAIGIE, J. & YEN, C. H. (1938), *Canad. Publ. Hlth. J.*, 29, 448.
12. CRAIGIE, J. & YEN, C. H. (1938), *Canad. Publ. Hlth. J.*, 29, 484.
13. CROSSLEY, V. M. (1942), *Canad. Publ. Hlth. J.*, 33, 337.
14. DAVIS, J. (1940), *J. Hyg., Cambridge*, 40, 406.
15. DESRANLEAU, J. M. (1942), *Canad. Publ. Hlth. J.*, 33, 122.
16. ELIOT, C. P. (1940), *Amer. J. Hyg.*, 31, B, 3.
17. ELIOT, C. P. & CAMERON, W. R. (1941), *Amer. J. Publ. Health*, 31, 599.
- 17 a. FELIX, A. (1935), 1, 799[\*].
18. — — (1938), *Lancet*, 2, 738.
19. — — (1938), *J. Hyg., Cambridge*, 38, 750.
- 19.a. — — (1941), *Brit. Med. J.*, 1, 391.
20. — — (1943), *Brit. Med. J.*, 1, 435.
21. — — (1944), *Brit. Med. Bull.*, No. 12, 269.
22. — — CALLOW, B. R. (1943), *Brit. Med. J.*, 2, 127.
23. — — KRİKORIAN, K. S. & REITLER, R. (1935), *J. Hyg., Cambridge*, 35, 421.

[\*] 17a hanesinde aslında da dergi ismi unutulmuş bulunmaktadır (Mütercim).

- 23 a. — — PETRIE, G. E. (1938), *J. Hyg., Cambridge*, 38, 673.
24. — — PITT, R. M. (1934), *Lancet*, 2, 186.
25. — — PITT, R. M. (1936), *Brit. J. Exp. Path.*, 17, 81.
- 25 a. — — RAINSFORD, S. G. & STROKES, E. J. (1941), *Brit. Med. J.*, 1, 435.
26. FERGUSON, D. L. (1942), *S. Afr. MED. J.* 16, 168.
27. FRY, R. M. (1944), *Mon. Bull. Min. Hlth. Emerg. Publ. Hlth. Lab. Serv.*, 3, 103.
28. GIOVANARDI, A. (1936), *Bol. Soc. Ital. Bologna Sper.*, 11, 3, 163 ve 10, 943.
29. HODGSON, A. E. (1944), *Brit. Med. J.*, 2, 339.
30. HORGAN, E. S. & DRYSDALE, A. (1940), *Lancet*, 1, 1084.
31. HUTCHINSON, JR. (1943), *Brit. Med. J.*, 2, 130.
32. KING, G. J. C. (1944), *Mon. Bull. Min. Hlth. Emerg. Publ. Hlth. Lab. Serv.*, 3, 34.
33. KLEIN, M. (1943), *J. Infect. Dis.*, 72, 49.
- 33 a. LANDOR, J. V. (1941), *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 35, 1.
34. LAZARUS, A. S. (1941), *Amer. J. Publ. Hlth.*, 31, 60.
- 34 a. NELSON, H. (1942), *S. Afr. Med. J.*, 11, 252.
35. PIJPER, A. & CROCKER, C. G. (1937), *J. Hyg., Cambridge*, 37, 332.
36. PIJPER, A. & CROCKER, C. G. (1937), *S. Afr. Med. J.*, 11, 252.
37. PIJPER, A. & CROCKER, C. G. (1943), *J. Hyg., Cambridge*, 43, 201.
38. RADOWSKY, H. (1942), *Trans. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 36, 45
39. SCHLESINGER, E. R. (1943), *Amer. J. Publ. Hlth.*, 33, 1257.
40. SCHOLTENS, R. T. (1936), *J. Hyg., Cambridge*, 36, 452.
41. SERTIC, V. & BOULGARKOV, N. A. (1936), *C. R. Soc. Biol. Paris*, 122, 35.
42. SCOTT, W. M. (1941), *Lancet*, 1, 389.
43. YEN, C. H. (1939), *Proc. Soc. Exper. Biol., N. Y.*, 41, 12.

#### IV — UYUZ

*Kükürt merhemleri veya benzoate de benzyle emülsiyonları ile yapılan kükürt tedavisi, %90 dan yüksek derecede, başarı vermektedir. Bununla beraber usulün müessirliği, her iki ilâçta da, iki faktöre bağlı bulunmaktadır.*

a) Gerek kükürdün gerek benzoate de benzyle'in tesiri rutubetli sıcakta arttığından tatbikattan önce *sıcak bir banyo* lâzımdır.

b) Derinin herhangi bir yerine ilâcın değmemesi nüküse sebep olacağından *tatbikata* bir hekim veya tecrübeli bir kimse tarafından *nezaret edilmek* gerekir.

Bugünkü durumda bu parazit olağanüstü yayıldığından ve hastalara banyo ettirmek de güçleştiğinden başarı nisbeti klâsik tedavidekinden daha düşük bile olsa, *daha basit* bir tedavi usulü bulmak pek lâzımdı. *Sarcoptes scabiei* enfeksiyonuna karşı *koruyucu tesir gösteren* ve insan topluluklarına tatbik edilmesi kaabil olan bir kimya maddesi bulmak lüzumu ise ilâç bulmaktan da daha önemli idi.

Bu iki başlı meselenin birinci kısmını «Tetmosol» (Tétra-éthylthiuram-monosulfure) sabunu halletmiş gibi gözükmektedir

Büyük Britanya'da «Imperial Chemical Industries» tarafından yapılmakta olan saf Tetmosol insan ve hayvan uyuzunun tedavisinde kudretli bir sarkoptisid tesir göstermektedir (GORDON ve SEATON); PERCIVAL; JENNINGS; CLAYTON).

Bu tedavideki yeni fikir ilâcın *tuvalet sabununa katılması* ve münhasıran bu sabunun kullanılması düşüncesine dayanmaktadır. Ellerle bileklere yerleşmiş parazitlerin yok edilmesi vücuttaki sarkopt miktarını %60 dan fazla azalttığına göre (bunu, GORDON, DAVEY ve yardımcılarının zikrettiği üzere, JOHNSON meydana koymuştur) akarisid maddeleri havi bir sabun cidden faydalı olabilir.

GORDON, DAVEY ve yardımcılarının, 1944 de yaptıkları, ilk denemeler şu hususları ispat etmiştir:

1° %5-20 tetmosol katılmış sabun bir yıl dursa bile bozulmamaktadır;

2° Tetmosol'lu sabun pek az nisbette dermatit yapmaktadır.

Notoödres'lerle yapılan *tecrübî sıçan uyuzunda* %5-10 ve 20 nisbetinde tetmosolu havi bir sabun kullanılması hayvanların bazılarında hiç böcek bırakmamakta, bazılarındaki böcekleri de önemli derecede azaltmaktadır. Uyuzlu sıçanlarla aynı kafeste bulunmakta olan sağlam sıçanlar da, %10 tetmosölü havi bir sabunla, her gün sabunlanırlarsa 3 de 2 sinin uyuzdan korunduğu görülmüştür. (DAVEY, GORDON ve UNSWORTH). Bununla beraber bu tıbbî sabun, asgarî konsantrasyonunu teşkil eden, %5 nisbetinde bile profilaktik tesiri haizdir (GORDON ve UNSWORTH).

*İnsan uyuzunda* %20, %10 veya %5 nisbetinde tetmosölü havi sabunla tedavi ve profilaksiye ait üç çalışma vardır.

GORDON, DAVEY ve yardımcıları uyuzlu 110 askerde, %20 tetmosölü havi bir sabunu denemişlerdir. Hastalara iki günde bir ilâçlı sabunu kullanarak sıcak banyo yapmaları tavsiye edilmişti. Altı hafta müşahede altında tutulan bu hastalardan 88 i (%80) uyuzsuz kalmış ve 22 sinde (%10) nüküs görülmüştür. Bu araştırmacıların yaptıkları tecrübe şartları dahilinde yeni usul, klâsik uyuz tedavisi kadar, tesirli çıkmamıştır.

Zaten tetmosollü sabun tedavisinin önemi başka hususlardadır. Çalışmasını, uyuzun andemik olarak hüküm sürdüğü, akıl hastalarına mahsus bir darülâcezede yapan MELLANBY darülâcezede sair şartlar tamamıyla bir tutulduğu halde, âdî sabun yerine, her gün %10 tetmosollü sabun kullanmanın neticelerini bildirmiş bulunmaktadır. Bu tecrübeye şahit grupu teşkil eden 1,203 hastadan yalnız %1,8 i başlangıçta uyuzluydu. Bunlarda altı hafta sonra %2,1 ve on bir hafta sonra %3,5 u bulmak üzere ceman 24 yeni vaka çıkmıştır. Tetmosollü sabun kullanan 705 hastadan %13,2 sinde tecrübeye başlandığı sırada, uyuz vardı. On hafta sonra bu nisbet %1,3 e inmiş ve daha 11 hafta geçtikten sonra da aynı kalmıştır. Tetmosollü sabunla yıkanan hastalarda, şahit grubun aksine, hiç bir yeni vaka da çıkmamıştır. Bu sabunun kullanılması yalnız kadınlarda 3 eritem vakası çıkmasına sebep olmuş ve sabun bırakılınca eritem çabuçak geçmiştir. Şu halde tecrübe sistematik banyo yapılmadığı, elbise ve yatak takımları dezenfekte edilmediği halde de, %10 tetmosölü havi, sabunun haftalarca kullanılmasıyla pek belirli terapötik ve *profilaktik* tesir elde edildiğini göstermektedir.

Buna benzer şartlarda çalışan fakat %5 nisbetinde tetmosollü

sabun kullanan BARTLEY, UNSWORTH ve GORDON da MEL-LANBY'nin etüdündeki neticeleri teyit etmektedir.

Bu müellifler bir darülâceze de yaşayan 400 akıl hastası arasında 31 haftada çıkan uyuz vakalarını incelemişlerdir. Müşahedenin ilk 18 haftasında hastalar âdi sabun kullanmaktaydılar. Bu devrede içlerinde 21 yeni vaka çıkmış ve uyuz miktarı 16 dan (%4) 37 ye (%9,2) yükselmiştir. 18 haftalık devreden sonra hastalara âdi sabun yerine %5 tetmosolü havi sabun verilmiştir. Bu sabunun kullanıldığı, 13 haftalık, mütebaki devre esnasında vaka sayısı 37 den (%9,2) 2 ye (%0,5) inmiş ve sabunun değiştirilmesinden az sonra çıkan bir uyuz müstesna, hiç bir yeni vaka görülmemiştir. %5 nisbetindeki tetmosol sabunun kullanıldığı 13 hafta zarfında hiç bir dermit yapmamıştır.

Hulâsa:

a) Tetmosollü sabunun ağır dermitler yapmak gibi bir tehlikesi yoktur;

b) Tetmosollü sabun uyuza karşı *tedavi vasıtası* olmak bakımından, normal tedavi şartlarında, kükürt ve benzoate de benzyle'den daha az tesirlidir. Fakat bu iki ilâcın kullanılmadıkları şartlarda tetmosol'ün faydası büyüktür. Aynı zamanda netice, eibiseleri ve yatak takımlarını dezenfekte etmeğe lüzum kalmadan, elde edilmektedir;

c) Bu sabun uyuza karşı *profilaktik* olarak da tesir etmektedir;

d) Tetmosolün sabunda %5 nisbetinde bulunması maksâda yeter gözükmektedir.

Şu halde tetmosol sabunu faydalı bir kazanç teşkil etmekte olup başlıca tatbikat alanını toplu olarak bir yerden bir yere kaldırılan ve harp yüzünden içlerinde uyuzu çok olanlar gibi düşkün durumda insanlarda bulacaktır.

#### BİBLİYOGRAFİ

1. BARTLEY, W., UNSWORTH, K. & GORDON, R. M. (1945), *Brit. Med. J.*, 1, 332.
2. CLAYTON, T. M. (1943), *Brit. Med. J.*, 1, 443.
3. DAVEY T. H., GORDON, R. M. & UNSWORTH, K. (1944), *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 38, 46.
4. GORDON, R. M. & SEATON, D. R. (1944), *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 35, 247.

5. GORDON, R. M., DAVEY, T. H., UNSWORTH, K., HELLIER, F. F., PARRY, S. C. & ALEXANDER, J. R. B. (1944), *Brit. Med. J.*, 1, 308.
6. GORDON, R. M. & UNSWORTH, K. (1944), *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, 38, 207.
7. JENNIGS, S. (1942), *Veterinary Rec.*, 54, 330.
8. MELLANBY, K. (1945), *Brit. Med. J.*, 1, 38.
9. PERCIVAL, G. H. (1942), *Brit. Med. J.*, 2, 451.

## V. — İKTER YAPAN HÂD EPATİTLER

1914-18 harbinde olduğu gibi şimdiki savaşta da ikter vakaları nüksetmiş ve bazan salgın derecesini bulmuştur. Bilhassa bu yıllarda insan seromiyle ilgili müstahzarların (kan transfüzyonu, nekahetli seromu, insan seromunu havi aşular, ilâh...) enjeksiyonu veya arsenikle tedavi neticesi sarılık çıkması üzerine de, enfeksiyö oldukları aşikâr gözüken, bu ikterlerin etyolojisi meselesi de yeniden ortaya çıkmış bulunmaktadır. İngiliz ve Amerikan müelliflerinin çoğu bütün bu ikterleri salgın epatit virüsünün aynı veya ona çok yakın bir virüsün seromla insanlara bulaşmasına atfetmektedirler.

Enfeksiyöz epatitler, serom yapılması üzerine çıkan epatitler ve arsenik enjeksiyonu üzerine çıkan epatitlerle ilgili dikkat değer vâkıaları, sırasıyla, tahlil edeceğiz.

### A. — ENFEKSİYÖZ EPATİTLER

1<sup>o</sup> **Hastalık vukuatı.** — CULLINAN İngiltere sivil nüfusunda 1939 dan itibaren kataral ikter vakalarının arttığını bildirmektedir. Hastalık 1942 ve 1943 de küçük küçük mevziî salgınlar halini alacak dereceye varmıştır. 1943 de COOKSON tek bir ilde ilkokul öğrencileri arasında 246 sarılık vakası tesbit etmiştir. Londra civarındaki bir şehirde pek kısa bir zamanda 300 vaka çıktığını FORD bildirmektedir. Normal zamanlarda hastalığın 300,000 kişide 40 vaka verdiği bir ilde LISNEY 667 kataral ikter vakası kaydetmiştir.

1942 de Amerika Birleşik Devletleri'nde de, asker arasında, bir çok kataral ikter vakası başgöstermiş ve bunlardan 125 i ölümlle nihayetlenmiştir (LUCKE).

Fakat hastalığın bilhassa salgın vasfı aldığı yerler Filistin, Mısır ve Trablus ve bütün Akdeniz havzasıdır. WITTS enfeksiyöz epatiti, sıtma ve basilli dizanteriyle birlikte Orta Doğu cephesinin en önemli üç hastalığı addetmektedir. DIXON Malta'da bulunan İngiliz kuvvetleri arasında bir epatit salgını çıktığını kaydetmektedir. Epatit Maltalı askerler arasında binde 0,7 çıktığı halde İngiliz askerlerinde binde 11,5 i bulmuştur. Aynı zamanda Alman kuv-

vetleri de sade Akdenizde değil, Batı Avrupa ve Doğu cephesinde de salgın epatite tutulmuşlardır.

Siviller arasında hastalık bilhassa çocuklarda fazla olup âzamî miktarı 5-10 yaşlar arasında çıkmaktadır. İkter vakalarının artması İngiltere'de yiyeceklerin ve bilhassa azotlu gıdaların kısılmasıyla beraber olmuş gibi gözükmemektedir.

2° **Klinik vasıflar.** — En karakteristik nokta *kuluçka devri süresi* olup bu müddet, ortalama 30 gün sürmek üzere, 4-5 hafta arasında değişmektedir.

Hazım bozuklukları ve hafif ateş yüksekliğiyle kendini gösteren istilâ devresi 6-8 gün sürdükten sonra tipik kataral ikter tablosu (İngiliz müelliflerinin ateşsiz enfeksiyöz epatiti) meydana gelir. Bu devrede ekseriya orta derecede karaciğer ve dalak şişkinliği ile belirli bir lenfositöz bulunur.

Bütün bu tezahürlerde, ispirotolu içki kullanmakta aşırı gitmek yüzünden, nisbeten fazla görülen *nüküsler* bir tarafa bırakılacak olursa yepyeni sayılacak bir şey yoktur. Hastalığın mortalitesi az olup ortalama olarak 500 vakada 1 dir.

3° **Anatomik âfetler.** — Enfeksiyöz epatitlerdeki anatomik âfetlerin, portal mesafelere lenfosit enfiltrasyonu ile müterafık, iltihap vasfında olduklarını DIBLE ve Mc MICHAEL karaciğer biyopsisiyle göstermişlerdir. Hücre nekrozu iltihap neticesi hâsıl olmuş gözükmemektedir. Amerika ordusunda görülen 125 ölüm vakasında karaciğerin sarı atrofisine ait klâsik târife uygun âfetler bulunmuştur. Bu vakalarda karaciğer pek küçülmüş olup, yer yer, içinde hiç karaciğer hücresi kalmamış sahalar göstermekteydi.

İlgideğer bir cihet de nodüler iperplazi başladığını gösteren mntakalar ve nahiyenin lenfa bezleri seviyesinde hâd iltihap bulunmasıdır.

4° **Etyoloji.** — Anglo - Sakson müelliflerinin çoğu kataral ikteri, ispatı pek güç olmakla beraber, spesifik bir filtran virüse atfetmektedirler.

Bu bakımdan birçok araştırmacılar muhtelif hayvanlarda veya gönüllü şahıslarda tecrübî inokülasyonlar yapmayı denemişlerdir.

Bunlar muhtelif ümör (hılt) veya ifrazları ikter veya ikter öncesi safhalarında alıp pek çeşitli yollardan (burun, hazım borusu, deri altı enjeksiyon ilâh...) inoküle etmişlerdir.

Salgın epatiti lâboratuvar tecrübeleriyle bulaştırmağa ait belli başlı denemeler 1 inci ve 2 nci cetvellerde özetlenmiştir (Mc AL-LUM'a nazaran).

1° HASTALIĞIN HAYVANA BULAŞTIRILMASI

Müellifler	İnoküle edilen materyel	Menşe'	İnoküle edilen hayvan	İnokülasyon yolu	Sonuçlar
ANDERSON ve TULINIUS (1937-1938) Danimarka)	Düodenom suyu	Başlangıç devresindeki insan	İyi beslenmiş domuz	Ağız	Tipik karaciğer âfetleri
	Kan	Başlangıç devresindeki insan	" " "	Vi	1 müsbet, 1 menfi
	Karaciğer Karaciğer	Epatitli domuz	" " "	Ağız	Tipik karaciğer âfetleri
	Karaciğer	Yiyeceğine insan düodenom suyu katılan domuz	Sıçan	Enjeksiyon	1 müsbet
		Yiyeceğine insan düodenom suyu katılan domuz	"	Ağız	3 pasajda sıçanları öldürmüştür
CAMERON (1943, Flistin) .....	Bütü unsurlarını havi kan, plazma ve lökositler	Preikterik devre Ateşli ikter Ateşsiz ikter	Maymun, kobay, köpek, fare, sıçan, tarla faresi, tavuk ambriyonu	Dİ, DA, Vİ, Bİ Karaciğer içi Bu İ, ilâh...	Menfi
	Burun-boğaz lavajı Bütü unsurlarını havi kan, serom	Enfeksiyöz epatit " "	Fare, kobay Et	Bu İ, Pİ, Bİ Aİ	Menfi Menfi

MEDİNG, DRESEL ve WIENECH (1943, Leipzig) ...	7 idrar 1 idrar 9 idrar Düodenom suyu, idrar Kan Düodenom suyu	Preikterik devre veya ikterin 1 inci günü Preikterik devre veya ikterin 1 inci günü Sarılığın 7 nci günü 3 hasta " " Enfeksiyöz epatit	Kanarye " " " " Allantoid tavuk abriyonu	Aİ Aİ Aİ Aİ Aİ Aİ	2-3 pasaj 9 pasaj Menfi 1 hasta; müsbet 2 hasta; yalnız düodenom suyu müsbet Menfi Ambriyon 4-5 günde ölmektedir.
FINDLAY, DUNLOP ve BROWN (1931, İngiltere) ..	Kan Burun-boğaz lāvajı Kan Burun-boğaz lāvajı Kan	4 preikterik 1 ikterin ilk günü 1 preikterik Preikterik ve ikterik devre İkterik devre " "	10 M. mulatta 2 M. mulatta Fare, sıçan Tavşan Kobay	Pİ Bu İ patolojik Pİ, Bİ, Vİ Tİ Skarifikasyon, Pİ	Menfi " " "
FINDLAY, Mc CALLUM ve MURGATROYD (1939, İngiltere) .....	Bütü unsurlarını havi kan, burun lāvajı, büyük aptes, idrar Düodenom suyu ve Kan	Preikterik devre ve ikterin birinci günü Preikterik devre ve ikterin birinci günü	M. Mulatta, C. Aetiops, kedi, köpek, sansar, tavşan, kobay, sıçan, fare, kuş, tavuk ambriyonu 6 domuz	Bİ, Bu İ, DA, ağız, Pİ Ağız ve enjeksiyon	,, ,,

Müellifler	İnoküle edilen materyel	Menşeyi	İnoküle edilen hayvan	İnokülasyon yolu	Sonuçlar
LAINER, (1941 Viyana) .....		Hayvan	tecrübeleri	menfi sonuç vermiştir	
SIEDE ve LUZ (1943, Leipzig) ....	Düodenom suyu	Başlangıç devresi	Tavuk allantoidi		1-8 pasaj neticesi embriyon 4-5 günde ölmüştür.
SIEDE ve MEDING (1941, Leipzig) .....	Düodenom suyu	İkterin ilk günü	Tavuk allantoidi		1-4 pasaj neticesi embriyon 4-5 günde ölmüştür.
VAN ROOYEN ve GORDON (1942, Orta Doğu) .....	Safra ve mide lüvayı	İkterik devre	Fare, beyaz sıçan, tavşan C. astiops, maymun, domuz yavrusu, kedi yavrusu	Ağız	Menfi
	Bütü unsurlarını taşıyan kan	Preikterik ateşli devresi	Aynı hayvanlar	Bİ, Kornea, Vİ, Pİ, DA, Hİ	"

Not.—Müsbet = kan bilirübini ile karaciğer âfetinin artmasının fonksiyonel deneylerle meydana çıkarılması. Aİ = adale içi, Bİ = beyin için. BUI = burun içi, DA = deri altı, Dİ = derm için, Hİ = husye içi, Pİ = periton için, Tİ = trakea için, Vİ = ventrikül için.

## 2° HASTALIĞIN İNSANA BULAŞTIRILMASI

Müellifler	İnoküle edilen materyel	Menşe'	İnoküle edilen şahıslar	İnokülasyon yolu	Sonuçlar
CAMERON, (1943, Flistin) .....	1,0 cc. serum	İkterin 2 nci günü	1	Aİ	35 inci gün sarılık
	Kan ve burun lāvajı	?	1	?	42 nci gün menfi
	1,0 cc serum veya 2 cc. bütün unsurlarını havi kan	Ateşli devre	5	?	Bir ay sonra bir vak'ada sarılık. Altı hafta sonra bir vak'ada sarılık. 2-6 ay sonra 3 sarılık
	Tahta kurusu	İkterlileri sokmak	?	Sokmak	Menfi
LINER (1940, Viyana) .....	300 cc. kan	İkterin 3-10 uncu günlerindeki 15 hasta	?	Kan transfüzyonu	Menfi
	300 cc. düodenom suyu	İkterin 3-10 uncu günlerindeki 15 hasta	?	Düodenom enstitasyonu	Menfi
VAN ROOYEN ve GORDON (1942, Orta Doğu) .....	500 cc. kan	Arazlar baş göstermezden bir kaç saat önce	1	Kan transfüzyonu	Menfi
	Düodenom suyu	Preikterik devre	4	Ağızdan 5 cc.	2 ikter, 2 müsbet
	Kan serumu	" "	1	DA 5 cc.	Müsbet
	" "	" "	1	Aİ 5 cc.	"
	Plazma	" "	2	Aİ	?
	İdrar	" "	1	Ağız	?
	Alyuvarlar	" "	1	"	Müsbet

Not. — Müsbet = kan bilirübini ile karaciğer âfetinin artmasının fonksiyonel deneylerle meydana çıkarılması. Aİ = adale içi, DA = deri altı.

Bu cetvellere göre şu hükümler verilebilir:

a) *Enfeksiyöz iktere hassas bir laboratuvar hayvanını daha bir zaman aramak lâzımdır.* ANDERSON'un domuzlarda, SIEDE'in tavuk ve kanarya ambriyonunda aldığı müsbet neticeleri birçok müellifler teyit edememektedirler (Mc CALLUM).

b) *Gönüllü şahıslarda yapılan inokülasyon* kataral iktere tutulmuş kimselerin kanının preikterik devrede ve ikterin ikinci gününe kadar enfeksiyon yaptığını göstermektedir. Preikterik devrede hastanın diüdenom suyunda da enfeksiyon etkeni (âmil) bulunur gözükmemektedir. Bu etkenin vücudun neresinden atıldığı bilinmemektedir. Yalnız hem idrardan, hem hazım yolundan atıldığı farzedilmektedir, (Mc CALLUM).

5° **İntişar vasıtaları.** — Hastalığın ne şekilde yayıldığı meçhuldür. Şunu hatırlatalım ki, Gelibolu'da[\*] 1916 ve 1918 arasında çıkan ikter salgını barsaktan menşe almış addolunmuştu. Bu hususta araştırmacıların ileri sürdükleri muhtelif kanaatler şunlardır:

a) Menşei burun - boğaz olan damlacıklarla (droplets) hastalığın bulaşması: PICKES, CULLINAN, FINDLAY ve yardımcıları, FORD.

b) Enfekte su ile hastalığın bulaşması: FRASER, HALLGREN.

c) Sineklerle hastalığın bulaşması: KIRK[1]

6° **Gama-globülinle profilaksi** (kızamık bahsine bakıla).

[\*] Yâni Çanakkale muharebesinde (Mütercim).

[1] Bir seri yeni etüdde enfeksiyöz epatite tutulmuş kimselerin büyük apteslerinde ikterijen bir virüs bulunduğu isbat edilmektedir. HAVENS ve yardımcıları (Proc. Soc. exper. Biol. N. Y., 1944, 57, 206; aynı dergi, 1945, 58, 202; Lancet, 1945, 1, 202 ve J. Amer. Med. Ass., 1945, 128, 411) ikterin başlangıç devresinde bulunan hastaların büyük apteslerinden yaptıkları kuru ekstre ile 6 gönüllü şahıstan 2 sinde ikter husule getirmeye muvaffak olmuşlardır. Ekstre gönüllülere ağızdan veya burun boğaz müközüne pülverize edilmek suretiyle veriliyordu. İkterin kuluçka devri 20-22 gündü. Aynı müellifler ikterlilerin seromundan 0,1 cm<sup>3</sup> ü 11 şahısa derm içi enjekte etmekle 6 ve aynı materyeli 5 şahısa burun veya kulak yoluyla inoküle etmekle 4 müsbet sonuç elde etmişlerdir. J. R. NEEFE ve J. STOKES, Jr.(\*) (J. Amer. Med. Ass., 1945, 128, 1063) ise gençlerin buldukları bir kampta çıkan epatit ikterijen salgını üzerine gönüllülere hastaların burun-boğaz lâvajından veya idrarlarından çıkarılan mâyileri içirmekle hiç bir müsbet netice alamamışlardır. Buna karşı ikterlilerin süzölmüş seromunun (3 gönüllüden 2 sinde müsbet: kuluçka devri 26 ve 23 gün) ve büyük apter filtrasının içilmesi tecrübelerine iştirâk eden 31 gönüllüden 15 inde hakikî ikter ve 2 sinde ikterize epa-

(\*) Jr. kısaltması JUNIOR kelimesine ait olup, aynı adı taşıyan baba ile oğuldan ikincisinin kasedildiğini gösterir (Mütercim).

**B. — KAN SEROMU ENJEKSİYONU ÜZERİNE  
EPATİT OLMASI  
(Homologous serum Jaundice)**

Bazı müellifler gerek atlarda, gerek insanda aynı nev'in seromunu havi muhtelif maddeler enjeksiyonu üzerine ikter çıktığını bildirmektedirler.

**1° Atlarda.** — Daha 1918 de THEILER, Güney Afrika'da, kendilerine at seromu enjekte edilen hayvanlarda ikter epidemisi çıktığını bildirmişti. Kuluçka devresi 27-165 gün sürmekte ve mortalite %4-18 i bulmaktaydı.

1945 de İngiltere'de kendilerine antidizanterik kuzu seromu enjekte edilen 617 attan 182 sinde, ortalama olarak, 53 günde ikter çıkmıştır.

1937 de Amerika Birleşik Devletleri'nde COX ve yardımcıları 5,193 atı, bir ansefalit salgınından korumak üzere, kobay beyninden hazırlanmış ve at seromunu havi bir aşıyla aşılanmışlardı. 89 at epatite tutulmuş ve içlerinden 79 u ölmüştür.

1938 de Norveç'te SLAGSVOLD'un 2,400 ata şarbon seromu yapması üzerine bunlardan 101 i sarılığa tutulmuş ve hastalananlardan 50 si ölmüştür.

**2° İnsanlarda.** — İnsanlarda görülüp de yayınlanan vakaların bir özeti İngiliz Sağlık Bakanlığının muhtırasında ve OLIPHANT'ın makalesinde çıkmıştır.

İkter görülen bellibaşlı haller şunlardır: Nekahetli seromu enjeksiyonu, kan transfüzyonu ve sarı humma aşısı yapılması. Bunlardan mâdasında ikter çıkması istisnaidir.

**a) Çiçek aşısı.** — Bu tip ikterlere ait ilk müşahedelerden biri HIRSCH tarafından 1883-84 te bildirilmiştir. 1,000 kişiye insandaki

tit; kuluçka devri 18-37 gün arasında değişmiştir) üzerine neticeler müsbet çıkmıştır. Bu müellifler büyük aptesle kontamine olan bir kuyunun suyundan ikterijen virüs bulunduğunu da, bu kuyunun suyundan içen 5 gönüllü şahıstan 4 ünde, karaciğer fonksiyonu deneylerinin anormalleşmesi şeklinde beliren, selim bir hastalık meydana getirmek ve bu 4 şahısın büyük apteslerinden ikinci bir müsbet pasaj yapmak suretiyle isbata muvaffak olmuşlardır. Suyun klorla dezenfeksiyonuna ait usuller patojen virüsü yok etmeğe yetmemektedir. Çünkü virüsün şiddetinin hafiflediğini göstermek üzere kuluçka devresinin uzaması gibi bir netice elde edebilmek için sudaki klor bakiyesinin, milyonda 1 yerine, milyonda 15 olması lâzımdır (NEEFE, STOKES, BATY & REINHOLD, J. Amer. Med. Ass., 1945, 128, 1076).

püstüllerden alınan (humanisée) vaksen lenfi ile aşı yapan HIRSCH bunlardan %14,8 inde sarılık olduğunu görmüştür. Halbuki başka bir aşı lenfiyle aşılanan 500 şahısta hiç bir sarılık vakası çıkmamıştır.

b) **Nekahetli seromu.** — *Kızamık nekahetlilerinin seromlarının* kullanılmasından ileri gelen ilk ikter vakalarını Mac NALTHY bildirmiştir. Bu müellif 1936 da İngiltere'nin, aynı zamanda sarılık salgınına sahne olan, bir şehrinde 185 çocuğa kızamık nekahetlisi seromu inoküle etmiştir. Birbirine karıştırılmış olan (lot) seromların çoğuna çocuklar pek güzel dayandıkları halde bunlardan ikisi ârıza yapmıştır. Bunlardan K 60 numaralı serom mahlûtu 4 ayrı bölgede oturan 26 vericiden alınarak okul yaşındaki 90 çocuğa enjekte edilmişti. Bu çocukların 29 unda 16-114 gün zarfında sarılık çıkmış ve içlerinden 7 si ölmüştür. 14 çocuğa enjekte edilen K 488 numaralı serom mahlûtu da 6 çocukta ikter yapmış ve bunlardan biri ölmüştür. Bu ârizalara sebep olan mahlûtların muayene edilmeleri spiroketoz, tifo ilâh.. gibi bir enfeksiyonun bahis mevzuu olmadığını göstermiştir.

Diğer bir hastanede yine nekahetli seromu kullanılması üzerine vukua gelen 48 vakda ikter, enjeksiyondan sonra 60-120 nci günlerde çıkmak üzere, geç olarak meydana gelmiştir. Bu vakaların %18,8 inde orta derecede olan hastalık %2 sinde şiddetlenmiştir. Vakaların klinik tablosu kataral ikter vasfında olmakla beraber içlerinden %41,7 sinde polimorf raş veya ürtiker tezahürleri bulunmakta ve bunlar ikterden bir ay sonra bile çıkmakta idiler. Mafsal ağrısı şeklinde prodromlar da sık görülüyordu.

*Kabakulak nekahetlilerinin seromu* da iktere yol açmaktadır. Bir askerî kamptaki kabakulak salgını durdurmak üzere CHESNEY ve Mc FURLAN'ın kabakulağa karşı reseptif bulunan 266 kişiye verid yoluyla 4-8 cm<sup>3</sup> nekahetli seromu enjekte etmeleri üzerine bunlardan 101 tanesinde epatit çıkmıştır ki, nisbeti % 44,7 eder. Bu vakaların senptomatolojisini kataral ikterinkiyle kıyaslayan Mc FURLAN, STEIGMAN, DIBLE ve Mc MCHAEL kuluçka devrinin (2 ay) ve istilâ devrinin uzunluğu ile raş ve mafsal ağrılarının daha sık görülmesi üstünde durmaktadırlar. Buna karşı karaciğer biyopsileri âfetlerin enfeksiyö ikter ve arsenikten sonraki ikterdekilerden ayırd edilmesine imkân bırakmamaktadır. Lâboratuvar muayeneleriyle de Weil hastalığı, enfeksiyöz mononükleoz ve teneffüs veya hazım yolları enfeksiyonları bulunması ihtimali bertaraf edilmiştir.

c) **Kan transfüzyonu.** — İkter gerek bütün unsurlarını havi kanın, gerek yalnız serom veya plazmanın enjekte edilmesi üzerine çıkabilir gözükmektedir.

BEESON 1943 de Amerika Birleşik Devletleri'nde böyle yedi vaka çıktığını bildirmektedir. Bunlardan dördüne bütün unsurlarını havi kan ve diğer üçüne de muhtelif zamanlarda kan ve plazma verilmişti. İkterin latans devresi 63-111 gün sürmektedir.

İngiltere'de MORGAN ve WILLIAMSON plazma, serom veya ikisinin birden transfüzyonu üzerine 9 kişi'de ikter çıktığını görmüşlerdir. Bunlarda kuluçka devresi 7-16 hafta sürmüştür.

BRADLEY, LOUTIT ve MAUNSELL kuru bir serom mahlûtunun sulandırılarak 17 kişiye 1,200 cm<sup>3</sup> enjekte edilmesi üzerine bunların 10 unda ikter çıktığını bildirmektedirler. Müellifler, deneme yapmak üzere, bu şüpheli serom mahlûtundan 0,1 cm<sup>3</sup> ü 54 gönüllüye derm içi enjekte etmişler ve bunlardan 30 unda ikter husule getirmişlerdir. Şu halde kütleli transfüzyonlar gibi asgari dozlar da ikter yapabilmektedir.

d) **Papataçi humması aşısı.** — Hem virüsün, hem de *nekahetli seromunun* aynı zamanda enjekte edilmesini gerektiren bu aşığı kullanan SERGIEV ve yardımcıları aşıladıkları kimselerin %30 unu teşkil eden, 100 şahısta ikter çıktığını görmüşlerdir. İkter aşının enjekte edilmesinden ortalama 85-95 gün sonra çıkmıştır.

c) **Sarı humma aşısı.** — Sarıhummaya karşı, D 17 suşu adıyla anılan ve 1 cm<sup>3</sup> insan seromunda süspansiyon halinde bulundurulmuş, şiddeti azaltılmış nörotrop bir virüsle yapılan aşıda birçok ikter vakası çıktığı görülmüştür.

5 yıllık tecrübelerini 1937 de özetleyen FINDLAY ve Mac CAL-LUM, 3,100 kişiden 89 unda (yani %23,7) aşidan sonra sarılık çıktığını bildirmektedirler. Bunlarda kuluçka devri 36 günden 7 aya kadar (ortalama 2-3 ay) değişmiştir. 1938 de SOPER ve SMITH 244 aşılı şahısta 66 epatit ikterijen vakası görmüşlerdir.

FOX ile yardımcıları Brezilya'da sarıhumma aşısından sonra görülen iki epatit salgını etüd etmişlerdir. Bu müellifler 1939 da 187 aşı mahlûtiyle (lot) 1,300,000 kişiyi aşılamışlardı. Bunlardan yalnız, 304 kişiye tatbik olunan, bir tanesi %27 nisbetinde sarılığa sebep olmuştur. 1940 da da bu müellifler 35 aşı mahlûtiyle 107, 169 kişiyi aşılamışlardı. Husule gelen ikter vakalarının dağıtımını şöyledir:

87,878 kişiye tatbik olunan 33 aşı mahlûtunda 93 ikter vakası (%0,1) çıkmıştır.

9,604 kişiye tatbik olunan 1 aşı mahlûtunda %7,68 nisbetinde vaka ve %2,58 ölüm çıkmıştır.

9,587 kişiye tatbik olunan aşı mahlûtunda %1,56 nisbetinde vaka ve %2,0 nisbetinde ölüm çıkmıştır.

Bu üç grupta ikterlerin kuluçka devri sırasıyla 24,8; 17,8 ve 20,4 haftadır.

1942 de Amerika ordusunda yapılan milyonlarca sarıhumma aşısı üzerine 28,585 epatit vakası çıkmış, fakat bunlardan yalnız 62 si ölmüştür. Virginie adaları halkının 11,359 nüfus, o tarihlerde, aynı bir aşı mahlûtiyle aşıl原因 OLIPHANT ve yardımcıları 103 günlük bir latans devresinden sonra (bu müddet 75 günden 130 güne kadar değişiyordu) bunların %15 inde ikter çıktığını görmüşlerdir.

1942 de Birleşik Devletler'de sivil ve askerler arasında ikter salgını yapan aşı mahlûtlarının tam bir etüdünü SAWYER ile yardımcıları 1944 de yayınlamışlardır. Vakaların, orduya verilen, 117 tane aşı mahlûtuna göre dağıtım hakkındaki inceleme aynı aşının 1-5,360 kişide iktere sebep olduğunu, 1,000 kişilik aşıda ikter nisbetinin 0,04 ve 95,8 arasında bulunduğunu göstermiştir. Bu ikter vakalarının çoğu aşı mahlûtlarından bilhassa 7 si tarafından meydana getirilmiş gibi gözükmekteydi.

Kuzey İrlanda'da bulunan Amerika kıtalarına 1942 de yapılan aşı sonuçlarını inceleyen MADGER aşidan sonra 1,318 ikter vakası çıktığını görmüştür. Bunlardan kuluçka devri 12-18 hafta arasında değişmekteydi. Hastalığın menşei şöyle idi: Kullanılan 80 tane aşı mahlûtundan 67 si ikter yapmamış, 5 tanesinde ikter nisbeti %1 den az olmuş, 8 tanesi ise, %3 nisbetinde epatit yapmışlardır.

FINDLAY, MARTİN ve MITCHELL, Orta Doğuda bulunan İngiliz kıtalarında aşidan sonra 689 ikter vakası çıktığını bildirmektelerdir. Bunlarda latans müddeti ortalama 101,5 gündü (26 günden 259 güne kadar değişmek üzere).

**3° Senptomatoloji.** — Sarıhumma aşısından sonra hâsıl olan ikterlerin senptomatolojisi de, kan transfüzyonu ve nekahetli serumu enjeksiyonundan sonra çıkanlarda görüldüğü üzere, enfeksiyö ikterin klinik tablosuna pek yakındır.

Aralarındaki gerçekten önemli biricik fark *kuluçka devrinin uzun sürmesi* olup bu müddet, ortalama olarak, yüz gün kadar sürdüğünden kataral ikterdekinin üç mislidir. Bu ikterlerde raş veya

mafsalsı ağruları da ihtimal daha sık görülmektedir. Keza lökosit sayısının 6,000 e kadar düşmesi gibi orta derecede bir lökopeniye de sık rastlanmaktadır (FINDLAY ile yardımcıları %46,7 sinde lökopeni bulmuşlardır). 4-8 haftada ikterin geçmesi kaidedir. Vakaların %1-2 sinde nüküs olmaktadır. İkterin belirsiz şekiller alması da sık görülmektedir (FINDLAY ve yardımcıları).

Mortalite nisbeti düşük olup Amerikalılar arasında çıkan 28,585 vakadan 62 si, FINDLAY ve yardımcılarının 689 vakasından de 1 i ölmüştür. Ölüm vakalarında otopsi karaciğerde sarı veya kırmızı atrofi olup bunun bilhassa santro-lobüler (centro-lobulaire) vasıfta olduğunu ve hazım borusunda da demle iltihap bulunduğunu göstermektedir.

**4° Etyoloji.** — Bu ikterlerin akla getirdiği ilk soru hafif bir sarıhumma ile karşılaşılmış olup olmadığı meselesidir. Ancak şu haller bu faraziyeyi reddetmektedirler: a) İkterlerin hiç bir böbrek arazi göstermiyen klinik vasıfları; b) Vaka dağıtımının aşı mahltlarına sıkı sıkıya bağlı olması; c) Aşıdan sonra iktere yakalanan kimselere ait nekahetli seromunun, fare koruma deneyinde sarıhumma virüsünü nötralize etmemesi (Amerika ordusu genelgesi, BADGER); d) 1942 den itibaren *mukattar suda süspansiyon halinde bulunan yeni aşılar hazırlanması* zerine bir daha aşıdan sonra ikter çıkmaması.

şu halde epatit, aşıların terkibine giren, insan seromundan ileri gelmektedir.

FINDLAY, MARTIN ve MARSHALL epatitin serom allerjisinden ileri gelmesi ihtimalini şu delillere dayanarak reddetmişlerdir: a) latans devresinin uzunluğu; b) ikterijen hassası olduğu bilinen serom mahltlarını aşı sonrası ikterinden iyileşmiş bir kimseye enjekte etmekle ikter husule getirmenin imkânsızlığı.

Yukarıda adı geçen müellifler de, OLIPHANT ve diğer araştırmacılar gibi, ikterin aşı mahltlarından bazılarında bulunan bir *enfeksiyö etkenden* ileri geldiğini düşünmektedirler. Bu etken yalnız enfektan seromun enjeksiyoniyile bulaşmakta olup şahıstan şahsa vasıtasız kontaminasyon kesin şekilde görülmüş değildir (OLIPHANT).

**5° Tecrübî olarak ikter husulü.** — Aşı, serom veya transfzvon sonrası ikterleri tecrübî olarak, nadiren, müsbet sonuçlar vermektedir. Bu husustaki başlıca müşahedeler, Mac CALLUM'dan alınan aşağıdaki cetvelde özetlenmiştir:

1° HAYVANA BULAŞTIRMA

Müellifler	İnoküle edilen materyel	Menşe'	inoküle edilen hayvan	İnokülasyon yolu	Sonuçlar
FINDLAT ve MARTIN (1943, Batı Afrika) ..... FOX ve yardımcıları .....	?	Sarı humma aşısından sonra olan sarılık	Fare, kobay, tavşan, sıçan, 12 tane at, muhtelif maymunlar	?	Menfi
	Sarıhumma aşısı		Civciv, kobay, M. mulatta	?	Menfi
(1942, Brezilya) ...	Kan seromu ve idrar	Sarıhummada ikterin başlangıç devresi	Tavşan, kobay, fare, M. mulatta	?	"
	Karaciğer	Sarıhummadan ölen vak'a	Tavuk embriyonu allantoidi	?	"
Mac CALLUM ve BAUER (1944, İngiltere) .....	Kan	Sarıhumma aşısından sonra 1-2 gündür, başlamış olan ikter	Fare, sıçan, kobay, tavşan, tarla faresi, M. mulatta	Bİ, Aİ, ağız, kalp içi, DA, Pİ	Menfi
	Karaciğer ve dalak	Sarıhummaya ait öldürücü ikter vak'aları	Fare, sıçan, kobay, tavşan, M. mulatta, tarla faresi	Bİ, Aİ, ağız, kalp içi, DA, Pİ	"
	Serom	Kabakulak nekahetlisi serumundan sonraki preikterik devre,	Fare, sıçan, kobay, tavşan, M. mulatta, tarla faresi	Bİ, Aİ, ağız, kalp içi, DA, Pİ	"
	Düodenom suyu	Kabakulak nekahetlisi serumundan sonraki preikterik devre	M. mulatta	Ağız	"

OLIPHANT ve yardımcıları (1943, Birleşik Devletler)	Serom	Kabakulak nekahetlisi serumundan sonraki ikter	2 tane at	VI	Menfi
	Serom	Transfüzyondan sonraki ikter	Kanarya, tavuk ambriyonu allantoidi	Aİ	"
	Sarıhumma aşısı		Maymun, domuz, tavşan, kobay, beyaz sıçan, beyaz fare, tarla faresi	?	"
	Serom	Sarıhumma aşısından sonra çıkan ikter	Maymun, domuz, tavşan, kobay, beyaz sıçan, beyaz fare, tarla faresi	?	"
MARTIN, FINDLAY, MITCHELL (1944, Orta-Doğu)	Serom	Sarıhumma aşısından sonra çıkan ikter	Maymun, sincap, at, kobay, sıçan, tavşan, fare, kirpi, köstebek	?	Menfi

Not. — Aİ = adale içi, Bİ = beyin içi, DA = deri altı, Pİ = periton içi, Vİ = vantrikül içi.

2° INSANA BULAŞTIRMA

Müellifler	Inoküle edilen materyel	Menşeyi	Inoküle edilenlerin sayısı	Inokülasyon yolu	Sonuçlar
MARTIN, FIND-LAY, (1943, Batı Afrika) .....	Burun-boğaz lâvaju	Sarıhumma aşısından sonraki ikterin 1 inci günü	3	BU İ	1:28 günde ikter 2:30 günde ikter 3:50 günde ikter
Mac CALLUM ve BAUER (1944, İngiltere) .....	(1) serom	Transfüzyondan sonraki ikterin 7 nci günü	5	DA (0,5 cc.)	2 ikter
	(1) serom	Transfüzyondan sonraki ikterin 7 nci günü	5	Bu İ (1,0 cc.)	1 ikter 1 müsbet
	(1) serom	Aynı vak'ada ikterin 66 ncı günü	5	DA	Menfi
	(1) serom	Aynı vak'ada ikterin 141 inci günü	5	DA	"
	Bu seromun nesic kültürü	9 uncu kültür	5	DA	2 müsbet
	(2) serom	Sarı humma aşısı yapmakta kullanılan insan seromları mah-lûtu (65 litre)	11	DA (0,5-2,0 cc.)	4 ikter 2 müsbet
	Serom (2) nin nesic kültürü	4 ve 7 nci kültürler.	5	DA	Menfi
	Serom (2) nin tavuk ambriyona inokülasyonu	10 uncu kültür	5	DA, Bu İ	Menfi

OLIPHANT ve yardımcıları (1943, Birleşik Devletler)	(1) İkterijen sarıhumma aşısı		50	DA	12
	(2) 56° C. de 30 dakika ısıtılan aynı aşı		10	DA	2
	(3) Ultraviyoleye 2,5 saat tutulan aynı aşı		10	DA	0
	(4) 9 ikterlinin birbirine karıştırılan ve 5 misli sulandırılan seromu		10	DA	2
	(5) 9 ikterlinin birbirine karıştırılan ve 3 misli sulandırılan seromu		20	DA	6
	(6) Hafif vak'alardan haftada bir alınan ve 3 misli sulandırılan matriyel mahlûtu		10	DA	0
	(7) Hafif vak'alardan haftada bir alınan ve sulandırılmıyan matriyel mahlûtu		10	DA	0
	(8) Ağır vak'alardan haftada bir alınan ve 3 misli sulandırılan matriyel mahlûtu		20	DA	3
	(9) Orta şiddetteki vak'alardan haftada bir alınan ve 3 misli sulandırılan matriyel mahlûtu		20	DA	1
	(10) Preikterik devredeki vak'alardan haftada bir alınan matriyel mahlûtu		14	DA	4
	(11) Yukardaki hastadan iyileştikten 2,5 ay sonra alınan serum		15	DA	0
FINDLAY, MARTIN ve MITCHELL (1944, Orta Doğu)	Burun lāvajı	Sarıhumma aşısından sonraki ikterin başlangıç devresi veya preikterik safha	4	Buñ	0
	Bütün unsurlarını havi kan	Sarıhumma aşısından sonraki ikterin 3 üncü günü.	5	Buñ	0
	Bütün unsurlarını havi kan	Sarıhumma aşısından sonraki ikterin erken devresi	5	DA (2 cc.)	0
	Büyük aptes (eterle muamele edilen)	Sarıhumma aşısından sonraki ikterin erken devresi	2	DA (1 cc.)	0

Not. — Müsbet = Kanda bilirubin artması ve karaciğer âfetinin fonksiyonel deneylerle meydana konması. Buñ = burun içi, DA = derialtı.

Tecrübî alandaki bu çalışmalardan şu hükümleri çıkarabiliriz:

a) Serom enjeksiyonu üzerine husule gelen ikterlerden alınma materyelin *hayvana bulaştırma denemeleri* tamamıyla menfidir;

b) *Görevli şahıslara* yapılan inokülasyonlar aşağıdaki hususlarla dair bazı sonuçlar vermişlerdir:

I) Aşıdan sonra iktere tutulan kimselerin *burun akıntılarında* ikterijen etken bulunması;

II) İkterlilerin süzölmüş seromlarından az miktarın deri altı enjeksiyonuyla ikter husule getirilmesi (OLİPHANT ve yardımcıları). İkterijen etken preikterik devre ile sarılığın ilk günlerinde kanda bulunur, fakat hastalığın 66 ncı günü kaybolur gözükmemektedir (Mac CALLUM ve BAUER);

III) *Muhtelif vericilerden* alınan ve normal addolunarak aşı hazırlamağa tahsis olunan *insan seromunun* az miktarda enjeksiyonuyla ikter husule getirilmesi (Mac CALLUM). Bu vesile ile şunu da belirtelim ki, bu tecrübe bu ikterlerin sarıhumma virüsünden ileri gelmediğini kesin olarak göstermektedir.

9° **İkterijen etken.** — Bu tecrübelerle meydana çıkarılmış gibi gözüken ikterijen etken süzmeye ve *huva boşluğunda* kurutmaya dayanan, 40 C. daki seromda uzun müddet kalabilen, 56° C' da yarım saat ısıtılmakla harap olmıyan, fakat kısa müddet ultraviyole tutulmakla ölen bir virüse benzemektedir.

10° **Virüs filtranın menşei.** — FINDLAY, MARTIN ve MITCHELL serom yapılması üzerine çıkan epatitlerin etkeninin vaktiyle bulaşıcı epatit geçiren şahıslardan hâsıl olduğunu düşünmektedirler. Lâboratuvar usulleri gereğince, birçok vericiden alınan, seromlar bir araya toplandığına göre bunlardan birinde enfeksiyöz etkenin bulunması hepsinin bulaşmasına sebep olmaktadır. Bu faraziyenin kabul olunması için şu şartların gerçekleşmesi lâzımdır: a) enfeksiyöz epatit virüsünün ikter geçtikten sonra da, aylarca ve hattâ yıllarca uzviyette kalabilmesi. Teorik bakımdan böyle bir şey kaabildir. Çünkü enfeksiyon etkeninin vücutta kalmasına bağlı olarak immünite veren virüs hastalıkları vardır; b) enfeksiyöz epatit virüsüyle, serom yapılması üzerine çıkan epatit virüsünün birbirinin aynı olması.

Çalışmaların bugünkü durumuna göre bu iki kanaati teyit etmek de, cerhetmek de imkânsızdır. Şunu hatırlatalım ki, ikter gözüktükten 2 ay sonra hastalardan alınan kanlarla OLİPHANT ve Mac CALLUM hastalığı bulaştırmağa muvaffak olamamışlardır.

### C. — ARSENİK TEDAVİSİ ÜZERİNE ÇIKAN EPATİTLER

1930 danberi yeryüzünde enfeksiyöz epatitlerin artmasıyla müvazi gitmek üzere arsenikle frengi tedavisinden ileri gelen sarılıklarda da göze çarpıcı bir çoğalma görülmektedir. CAMPBELL 1940 ile 1943 yılları arasında arsenik tedavisi gören bir seri İngiliz askerinden 297 sinde arsenikten sonra çıkan (post-arsenical) iktere rastlamış olup bunların nisbeti %15 idi. Bu ikter vakalarının %48 sı ilk enjeksiyon serisi esnasında veya hemen seri tamamlanınca. %37 si ikinci arsenik enjeksiyonu serisi üzerine ve geri kalanları da üçüncü veya dördüncü seriden sonra meydana gelmişlerdi. Diğer arsenik arızaları ve bilhassa dermatitler vakaların ancak %3 ünde görülmüştür.

MARSHALL da, SALAMAN da arsenikten sonra çıkan ikterleri erken ve geç diye ikiye ayırmaktadırlar. Erken ikterler arsenik tedavisinin 9 uncu günü, geç ikterler ise birinci serinin sonlarına doğru gözükmekte olup bunlar en ziyade *100 üncü güne doğru* başgöstermektedirler. Erken ikterler arseniğin tesiri veya biyotropizm hâdisesiyle izah edilmektedirler. Fakat arsenikten sonra çıkan ikterlerin çoğu *geç gözükten tipte* olup bunlar bazı İngiliz zühreviye kliniklerinde, 1941 denberi, tedavi görenlerin % 50 sinde (MARSHALL) veya %70 inde (SALAMAN) çıkmış bulunmaktadır.

Bu geç ikterler kataral iktere pek benzer bir senptomatoloji göstermektedirler. İstoloji bakımından karaciğer biyopsileri enfeksiyöz epatitler veya serom yapılması üzerine çıkan (post - sérique) ikterlerinden ayırd edilmesi imkânsız âfetler göstermektedirler (DIBLE ve Mc MICHAEL; Mc MICHAEL).

İngiliz müellifleri *kuluçka devrinin uzunluğu* üzerinde bilhassa durmaktadırlar. 100 gün zarfında dönen bu süre serom yapılması üzerine meydana gelen ikterlerin kuluçka devrine pek benzemektedir.

Arsenik tedavisinde görülen geç ikterlerin *etyoloji ve patojenileri* birçok faktörün birleşmesiyle meydana gelir gözükmektedir. Bunları şöylece sıralıyoruz:

a) Karaciğeri ikterijen etkenlerin hücumuna karşı istidatlı kılmakta *frenginin* rolü olması:

b) Bu hususta *arseniğin* de rolü olabilir. Bununla beraber İngiliz müellifleri bu geç ikterleri ilâçtan ileri gelen toksik bir komplikasyon veya tahammülsüzlük hali olarak kabul etmemektedirler;

c) İkterlere *alkolün* de elverişli olması. Geç ikterlere bilhassa erkeklerde rastlanması da bunu göstermektedir. Orduda olduğu gibi sivillerin tedavisinde de, yukarıda bildirilen devrelerde, arsenik tedavisi üzerine iktere yakalanan kadınların nisbeti %5 ten azdır;

d) *Yiyecek mahrumluklarının* ve bilhassa, Büyük Britanya'da 1941 denberi hüküm süren, protein kısıntısının ikter çıkmasına elverişli olması (LLOYD, MARCHALL). Proteini düşük rejimlerin zararlı etkileri hakkındaki tecrübî müşahedeler de bu kanaate uyumaktadır (bu hususta bundan sonraki fasıla bakıla). BEATTIE ve MARSHALL kazein veya kükürtlü asid aminelerden yana zengin gıda rejimleri tatbik etmek sayesinde arsenik tedavisinde görülen ikterlerin ağırlığını azaltmağa muvaffak olmuşlardır. Kükürtlü asid amineler arasında da en faydalı bulunanı *méthionine*'dir;

e) Bulaşıcı bir *enfeksiyon etkeninin* işe karışması. Bu bakımdan enjeksiyon yapmakta kullanılan *şırıngalar* önemli rol oynamaktadırlar.

Arsenik tedavisinde görülen ikterlerin *etyolojisinde enfeksiyonun rol oynaması* hakkında şu deliller ileri sürülmektedir:

a) Zühreviye klinik ve dispanserlerinde enjeksiyon yapan personel arasında ve bilhassa şırıngaları temizleyen hemşirelerde ikter çıkmıştır (SHEEHAN);

b) Altın tuzları veya kalsiyomun çok kimseye birden enjekte edilmesi üzerine de, kuluçka devresi 100 günlük, aynı geç ikterlerin meydana geldiği görülmüştür. (MARSHALL, SHEEHAN);

c) Enjeksiyon materyelinin daha esaslı şekilde sterilize edilmesi arsenik tedavisinde görülen ikterleri önemli derecede azaltmıştır.

Harptenberi iş görececek kimse ve tıbbî cihazlar bakımından darlık çekilmesi doktorların aynı şırıngayı birçok hastada kullanmalarına sebep olmaktadır. Bu gibi hallerde şırınga her enjeksiyondan sonra sudan geçirilerek bir müddet lizol veya alkolde tutulmaktadır.

Her hastaya ayrı şırınga tahsis eden ve her enjeksiyondan sonra şırıngayı kaynatarak sterilize eden SALAMAN ve KING ikter bakımından şu müşahedeleri yapmışlardır:

1. — Şırıngaların sterilize edilmesinden önce ikter 120 günde %37 ve 180 günde %68 nisbetinde çıkmıştır;

2. — Şırıngaların sterilize edilmesinden sonra 180 günde bir tek ikter çıkmıştır.

Enjeksiyon materyelini sterilize etmekle MARSHALL da ik-

terlerde buna benzer bir azalma görmüştür. Enfeksiyon etkeni bazı kimselerin kanında bulunan şırınga itina ile sterilize edilmezse içinde kalan azıcık kanla birinden ötekine bulaşan *filtiran* bir *virüse* benzemektedir. Enfeksiyon etkeni iğne yapanların ellerine sıçrayan azıcık kanla, aseptik tedbirler almaksızın açılmış arsenik ampullerinin ağızları ve sulandırma işlerinde kullanılan mahlûller ilâh.. ile de bulaşabileceğinden SALAMAN tam bir sterilizasyonla bile iktter zuhurunu büsbütün önlemek kaabil olamayacağı üzerine dikkati çekmektedir[\*].

#### D. — İKTERİJEN VİRÜSÜN TEK VEYA ÇEŞİTLİ OLMASI İHTİMALLERİ

Bu mesele hakkında şimdilik kesin bir kanaat ileri sürmek kaabil değildir. Yalnız enfeksiyöz, serom sonrası ve arsenik sonrası epatitleri husule getiren enfeksiyöz etkenlerin tehlikeleri lehinde ve aleyhinde ileri sürülen delilleri sayabiliriz.

1° Her üç hastalığın virüsleri arasındaki benzerlikler. — a) *Klinik tablo* hepsinde birbirini andırmaktadır (FINDLAY ve yardımcıları, Mac FARLAN ve yardımcıları);

b) *Anatomik âfetler aynıdır* (Mc MICHAEL; DIBLE ve Mc MICHAEL);

c) Kataral iktter geçirenlerde, sarıhumma aşısı yapılması üzerine çıkan ikttere karşı *bir derece immünite* bulunmaktadır. FINDLAY, MARTIN ve MITCHELL 1943 de, Orta Doğudaki İngiliz kıtalarında, enfeksiyöz epatitin subayların antesedanında %8,7 ve erlerin antesedanından %4,7 nisbetinde bulunduğunu; aşı yapılması üzerine ikttere tutulmuş 689 kişi arasında ise subaylardan %1,1'inin ve erlerden %0,5'inin evvelce enfeksiyöz iktter geçirmiş olduklarını bildirmektedirler;

d) İktterin her üç şekli de müşterek bir kompleman tesbiti reaksiyonu vermektedir. FINDLAY, MARTIN ve MITCHELL hâd sa-

---

[\*] Not. Son zamanlarda F. O. Mc CALLUM, arsenik tedavisinde görülen iktterleri gönüllü şahıslara bulaştırmağa muvaffak olmuştur. (*Lancet*, 1945, 1. 342). Arsenik tedavisinden sonra çıkan ikttere tutulmuş iki kişinin seromundan 1.0 cc. in derialtı enjeksiyonuyla birinci seromla 10 gönüllü şahıstan 7 sinde ve ikinci seromla 9 gönüllü şahıstan 5 inde iktter yapmak kaabil olmuştur. Bu vak'alarda ku luçka devri 35-80 gün arasında değişmiştir.. Aynı hastaların kurutulmuş büyük apteslerine ait tozlar kendilerine ağız yoluyla verilen 20 gönüllü şahısta iktter çıkmamıştır.

rı karaciğer atrofisinden ölmüş bir şahsın karaciğer ekstresinden hazırladıkları bir antijenle enfeksiyö ikter, aşı sonrası ikter ve arsenik sonrası ikter hastalıklarına tutulanların seromlarını muayene etmişlerdir. Her üç serom da antijene karşı aynı reaksiyonu vermiştir. EATON, MURRA ve HANFORD aşından sonra iktere tutulmuş 154 ve kataral ikterli 68 hastanın seromlarını muayene etmişler ve her iki seride de insan karaciğer ekstresi veya keçi alyuvarları tarafından absorbe edilen antikörlar bulmuşlardır. Normal kimselerde ise antikörlar yoktur.

FINDLAY, MARTIN ve MITCHELL netice olarak her üç virüsün aynı oldukları veya birbirlerine pek sıkı bağlı oldukları kanaatine varmaktadırlar.

2° **Her üç hastalığın virüsleri arasındaki ayrılıklar.** — a) *Kuluçka devresinin süresi* bakımından enfeksiyö ikterlerle (veya 30 günlük ikter) serom sonrası veya arsenik sonrası ikterleri (100 günlük ikterler) arasında *fark* bulunması;

b) *Bulaşmanın farklı olması*: Enfeksiyö ikterler doğrudan doğruya veya vasıtalı temasla bulaşırlar. Diğer iki ikter ise enjeksiyon maddeleriyle bulaşmaktadırlar;

c) *Antesedanında enfeksiyö ikter bulunan kimselerde* serom sonrası ikteri çıkabilmesi (Mac FARLAN ve CHESNEY);

d) *Arsenik sonrası ikteri geçirmiş kimselerin kataral iktere tutulabilmesi*. MARSHALL arsenik tedavisi esnasındaki geç ikterlere tutulmuş olup hastanede enfeksiyö ikter koğuşunda bakılan kimselere ait birçok müşahedeleri bildirmiştir. İkter geçiren bu frengililerden bazıları hastaneden çıktıktan 30 gün sonra kataral iktere tutulmuşlardır;

e) *Gray'in kolloidal altın reaksiyonunun farklı olması*. Gray'in 1940 da bildirdiği bu yeni kolloidal altın reaksiyonunu (reaksiyon retansiyon ikterlerinden menfi, enfeksiyö ikterlerde müsbettir) deneyen Mac LAGAN şu neticeleri elde etmiştir:

34 retansiyonlu ikter vakasından %6 sında müsbet reaksiyon,  
105 enfeksiyö ikter vakasından %95,2 sinde müsbet reaksiyon,  
50 arsenik ikteri vakasından %42 sinde müsbet reaksiyon.

Bu reaksiyonun spesifikliği henüz yeteri kadar kesinleşmiş olmadığından yukarıdaki rakamlar yalnız müş'ir mahiyetindedirler.

## E. — PRATİK SONUÇLAR

1° Kan veya serom vericiler arasına antesedanında enfeksiyöz epatit veya kataral ikter bulunanları katmamalıdır.

2° Sıra ile enjeksiyon yapılırken materyel iyice sterilize edilmelidir. Bilhassa kan ve kandan çıkarılan maddelerle arsenik müstahzarları enjeksiyonunda bu tedbir pek lüzumludur.

3° Karaciğer görevleri (fonction) proteini bol bir gıda rejimi ile korunmalıdır.

## BİBLİYOGRAFI

1. ANDERSON, T. T. (1938), *Acta Med. Scand.*, 93, 209.
2. — — TULUNIUS (1938), *Acta Med. Scand.*, 95, 497.
3. BADGER, T. L. (1944), *Proc. R. Soc. Med.*, 36, 456.
4. BEATTIE, J. & MARSHALL, J. (1944), *Brit. Med. J.*, 1, 547.
5. BESSON, P. B. (1943), *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 121, 1332.
6. BRADLEY, W. H., LOUIT, J. F. & MALINSELL, K. (1944), *Brit. Med. J.*, 2, 268.
7. CAMERON, J. D. S. (1943), *Quart. J. Med.*, 12, 139.
8. CAMPBELL, D. J. (1941), *Brit. J. Vener. Dis.*, 19, 63.
9. — — (1943), *Brit. Encyclopaedia of medical Practice, Medical Progress, 1944*, S: 35.
10. CHESNEY, G. & Mc FARLAN, A. M. (1944) *Lancet*, 1, 814.
11. CIRCULAR LETTER No. 95 -Genelge, sayı 35- (1942), *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 120, 51.
12. COOKSON, J. S. (1944), *Brit. Med. J.*, 1, 687.
- 12 a. COX, H. R., PHILIPS, C. B., MARCH, H. & KILPATRICK, J. W. (1938), *J. Amer. Vet. M. A.*, 93, 225.
13. CULLINAN, E. R. (1939), *Proc. R. Soc. Med.*, 32, 933.
14. DIBLE, J. H., Mc MICHAEL, J. & SHERLOCK, S. P. V. (1943), *Lancet*, 2, 402.
- 14 a. DIXON (Sir A. HURST tarafından zikredilmek dolayısıyla), *Brit. Encyclopaedia of Med. Practice, Med. Progress, 1944*, S: 33. (Butterworth & Co, Londra).
- 14 b. DRESEL, E. G., MEDING, B. & WIENECK, E. (1943), *Z. Immun. Forsch.*, 103, 129.
15. KATON, M. D., MURPHY, W. D. & HANFORD, V. L. (1944), *J. Exper. Med.*, 79, 539.

16. EDITORIAL (Yazı işleri müdürlüğünce hazırlanan yazı) (1942), *Journ. Amer. Med. Assoc.*, 119, 1110.
17. EDITORIAL (1944), *Lancet*, 1, 622.
18. FINDLAY, C. M., DUNLOP, J. L. & BROWN, H. C. (1931), *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, 25, 7.
19. — — — — — Mac CALLUM, F. O. (1937), *ayni dergi*, 31, 297.
20. — — — — — MURGARTRODY, F. (1939), *ayni dergi*, 32, 57.
21. — — — — — MARTIN, N. H. (1943), *Lancet*, 1, 678.
22. — — — — — MITCHELL, J. B. (1944), *Lancet*, 2, 301 ve 340.
23. FORD, J. C. (1943), *Lancet*, 1, 675.
24. FOX, J. P., MANSON, C., PENNA, H. A. w PARA, M. (1942), *Amer. J. Hyg.*, 136, 68.
25. FRASER, R. (1941), *Canad. Publ. Health. J.*, 22, 369.
26. HALLGREN, R. (1942), *Acta. Med. Scand., Supplement*, 140.
27. HIRSCH, A. (1883), - OLLPHANT, J. W. tarafından zikredilmek dolayisiyle -
- 27 a. KIRK, R. (1945), *Lancet*, 1, 80.
28. LAINER, G. (1940), *Wien. Klin. Wchnschr.*, 53, 601.
- 28 a. LISNEY, A. A. (1944), *Proc. Roy. Soc. Med.*, Şubat, S: 165.
29. LLOYD, V. E. (1943), *Brit. J. Vener. Dis.*, 19, 64.
30. LOUITT, G. E. (1944), *Proc. Roy. Soc. Med.*, 37, 460.
31. LUCKE, B. (1944)—, *Amer. J. Path.*, 20, 471.
32. Mac CALLUM, F. O. (1944), *Proc. Roy. Soc. Med.*, 37, 449.
33. Mac FARLAN, A. M. (1944), *ayni dergi*, 37, 453 ve *Lancet*, (1944) 1, 816.
34. — — — — — STEIGMANN, A. J., Mc MICHAEL & DIBBLE, J. H. (1944), *Lancet*, 1, 818.
35. Mac LAGAN, N. F. (1944), *Proc. Roy. Soc. Med.*, 26, 460 ve *Brit. J. Exp. Path.*, 25, 15.
36. Mac MICHAEL, J. (1943), Communication to Assoc. of Physicians of G. B. and Ireland.
37. Mac NALTHY, A. S. (1938), Rep. Med. Offr. Ministry of Health for 1927, Londra.
- 37 a. MEMORANDUM PREPARED BY MED. OFFICERS OF THE MIN. OF HEALTH. (1944), *Lancet*. 1, 83.
- 37 b. MARSHALL, J. (1944), *Proc. Roy. Soc. Med.*, 37, 453.
38. MITCHELL, H. S. (1943), *Canad. Med. Ass. J.*, 48, 49.

39. MORGAN, H. V. & WILLIAMSON, D. A. J. (1943), *Brit. Med. J.*, 1, 750.
40. OLIPHANT, J. W. (1944), *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 20, 429.
41. OLIPHANT, J. W., GILLIAM, A. G. & LARSON, C. L. (1943), *Publ. Health Rep.*, 58, 1233.
42. PICKLES, W. N. (1930), *Brit. Med. J.*, 1, 944.
43. VAN ROOYEN, C. E. & GORDON, I. (1942), *J. Roy. Army. Med. Corps.* 79, 213.
44. SAWYER, A., MEYER, K. F., EATON, M. D., MAUER, J. H., PUTNAM, P. & SCUWENTKER, F. F. (1944), *Amer. J. Hyg.*, 39, 337 ve 40, 35.
- 44 a. SALAMAN, M. J. (1944). *Proc. Roy. Soc. Med.*, 37, 453 ve *Lancet* (1944), 2, 8.
45. SERGIEV, P. G. & yardımcıları, (1940), *Ter. Arkh.*, 18, 595.
- 45 a. SHEEHAN, H. L. (1944), *Lancet*, 2, 8.
46. SIEDE, W. & LUZ, K. (1943), *Klin. Wchnschr.*, 22, 70.
47. — — & MENDING, G. (1941), *ayni dergi*, 20, 1065.
48. SLAGSVOLD, L. (1938), *Norsk. Vet. Tidskr.*, 50, 69.
49. SOPER, F. L. & SMITH, H. H. (1948), *Amer. J. Trop. Med.*, 18, 111.
50. THEILER, A. (1941), Report of Director of Veterinary Research, Rept. of Agriculture. Union of South Africa, Pretoria.
51. VOEGT, H. (1942), *München. Med. Wchnschr.*, 89, 76.
52. WITTS, L. J. (1944), *Brit. Med. J.*, 1, 739.

## VI. — EPATİT TEDAVİSİNDE BOL PROTEİNLİ GIDA REJİMİ

Son yıllarda bazı tecrübî çalışmalar, karaciğer hücrelerini muhtelif zararlı etkenlere ve bilhassa toksik maddelere karşı korumak hususunda, proteince zengin rejimlerin faydasını göstermiştir. Bu çalışmalar ikterlilere verilecek en iyi gıda rejimi hakkındaki fikirlerimizi tâdil edecek mahiyettedir.

Daha 1932 de SCHIFRIN, esas itibariyle istolojik mahiyetteki bir etüdde, köpeklerde arsenikle husule getirilen karaciğer âfetlerinin proteini bol rejim verilirse yağı bol rejimlerdekinden daha çabuk iyileştiğini göstermişti. 1937 de ANDERSEN, domuzlardaki enfeksiyö ikterleri bulaştırma tecrübelerine koyulduğu vskit hastalığı ancak iyi beslenmeyen hayvanlara bulaştırabilmişti. 1939 da GOLD-SCMIDT, VARS ve RADVIN protein ve bilhassa kazeini bol bir rejimle beslenen farelerin kloroformla zehirlenmeğe karşı daha iyi dayandıklarını görmüşlerdi.

Bu çalışmalar 1940 da bir taraftan MESSINGER ve HAWKINS, diğer taraftan MILLER ve WHIPPLE bu meseleyi daha kesin şekilde ele alıncaya kadar pek göze çarpmış değildi.

MESSINGER ve HAWKINS köpekte arsenik zehirlenmesini incelemişlerdir. Bu araştırmacılar aynı yaş ve aynı ağırlıktaki köpeklerle kilo başına 3 centg. arspnéamine (arsénobenzol) enjekte ediyorlardı. Bunun karaciğer üzerindeki etkilerini de klinik belirtiler, ikter endeksi, karaciğer fonksiyonu deneyleri ve nihayet hayvan kesildikten sonra karaciğerde görülen âfetlere göre inceliyorlardı. O vakit proteini bol bir rejim verilerse korunmanın hemen hemen tam olduğunu gördüler: Bu takdirde köpekler klinik teşevvüş ve karaciğer fonksiyonu deneylerinde değişiklik göstermeden arseniğe dayanıyorlardı. Safra boyalarının atılması görevinde de az bir değişiklik oluyordu. Karbon idratça zengin rejimler de bir dereceye kadar korunmaya yarıyorlardı. Yalnız bunların etkisi intizamsızdı. Hayvanların çoğunda ikter endeksi yükseliyor ve otopsi karaciğer hücrelerinde yer yer nekroz âfetleri gösteriyordu. Yağca zengin rejimler ise belirli şekilde zararlı gözüküyorlardı. Çünkü

karaciğerin fonksiyonel bozuklukları şiddetleniyor ve otopsi karaciğerde kütleli nekroz gösteriyordu.

MILLER ve WHIPPLE köpekte kloroform zehirlenmesini incelemişlerdir. Bu araştırmacılar toksik maddeyi vermezden önce, üç hafta süre ile proteini gayet az bir rejime koymak ve anestezi 24 saat evvel diyet idrik tatbik etmek suretiyle hayvanda ipoproteinemi (hypoprotéinémie) husule getiriyorlardı. Bütün diğer şartlar müsavi olmak üzere iyi beslenmiş köpekler 90 dakikalık kloroform anestezisine dayanmakta ve karaciğerlerinde nekroz mihraklarına ya var ya yok denecek kadar az rastlanmakta idi. İpoproteinemik köpekler ise 15-20 dakikalık anestezi sonucu ölmekte ve karaciğerlerinde pek büyük nekroz alanları bulunmaktaydı. İyi beslenmiş köpekler kloroforma tutulduktan sonra idrarlarında normalden fazla kreatin atıkları halde ipoproteinemik köpeklerde bu hâdiseye raslanmıyordu. Bunlarda anestezi asid ürik atılmasını çoğaltmaktaydı. Bu da karaciğerin asid ürüğü allantoin haline getirmekteki kaabiliyetsizliğini göstermektedir. İpoproteinemik köpekler anestezi önce deri altından xanthine — veya ağızdan glycine — verilmesi kloroformun öldürücü etkisine karşı kendilerini koruyamamaktaydı. Buna karşı anestezi 36 saat önce et veya kazeince zengin bir rejime konan köpekler diğerlerini öldüren dozdaki kloroforma pek güzel dayanmaktaydılar.

Bu çalışmalar 3 yeni soruya yol açmışlardır:

- 1° İpoproteinik rejimin karaciğerde yaptığı değişiklikler nedir?
- 2° Proteince zengin rejimin müessir maddesi nedir?
- 3° Bu madde ne mekanizma ile tesir eder?

Birinci soruya cevap veren en ilgi değer etüd ELMAN ve HEIFETZ tarafından yapılmıştır. Köpekleri 6 hafta süre ile proteince fakir rejimde tutan bu araştırmacılar hayvanların kanındaki serinin, gitgide azalarak, bir litre seromda 37,5 ve hattâ 20 gram kadar indiğini görmüşlerdir. Serinin azalmasıyla birlikte karaciğerde gitgide artan bir yetmezlik başgöstermekte olup bunun derecesi de, boyalı bir madde olan, isoideikon'un iyi atılmamasıyla ölçülmektedir. Hayvan kesildiği zaman da karaciğer hücrelerinde boya alan sitoplazmanın gittikçe azaldığı, vaküolizasyonun ise arttığı ve bu hallerin glikojen veya yağ birikmesinden ileri geldiği görülür. Karaciğer paranziminin şimik tahlili de, bu bulguları desteklemek üzere, protein muhtevasının gittikçe azalıp su muhtevasının çoğaldığını göstermektedir. Diğer taraftan KOSTERLITZ de aç bırakılan veya proteince fakir bir rejime konan hayvanlarda karaciğer hü-

releri sitoplazmasının, anzimatik (maya) faaliyetiyle birlikte, azaldığını görmüştür.

Sıçanlar üzerinde deney yapan HIMSWORTH ve GLYNN ipoproteinik rejimlerden ileri gelen karaciğer âfetlerini toksik etkenlerin yaptıkları âfetlere benzetmektedirler. Bu hayvanlar toksik bir sadmeye (kloroform, fosfor, karbon tetraklorürü. *B. proteus* antidoksini) mâruz bırakılırsa karaciğer paransimleri nekroza uğratmakta ve uzvun muhtelif lobüllerinde nekroz aynı derecede bulunmaktadır. Sıçanlar değişik terkipli rejimlere konacak olurlarsa bunlardaki karbon idrâtların, yağların, vitaminlerin, mâdenlerin veya kolinin miktarı karaciğere tesir etmemekte, rejimde bulunan proteinlerin nisbetiyle husule getirilen karaciğer âfetleri arasında ise muayyen bir bağıntı bulunmaktadır. Vakaların yüzde 100 ünde karaciğer nekrozu husule getirebilecek rejimler terkip etmek kaabilirdir. Verilen proteinlerin yüzde nisbetini değiştirmekle de karaciğer âfetinin zuhur zamanını ve vüs'atini değiştirmek kolaydır. Diğer taraftan âfetlerin topografisi toksik sadmelerde görülenlerden farklıdır: Nekroz kütleli olmakla beraber dağıtımı intizamsız bulunmakta, bazı lobüller tamamiyle harap olmakta, bazıları ise sağlam kalmaktadır. Sağ kalan hayvanlarda da gitgide meydana gelen skleroz şeritlerinin sikatrizasyon yaptığı ve yer yer iperplazik nodüler reaksiyon hâsıl olduğu görülmektedir. Bunların sonu siroza varmakta olup yukarıda adı geçen müellifler buna, toksik sirozdan ayırmak üzere, «trophopatique» siroz demektirler.

İkinci noktayı aydınlatmak üzere MILLER, ROSS, WHIPPLE ipoproteinik köpekler üstündeki etüdlerini, hayvanlara muhtelif azotlu maddeler verip kloroform entoksikasyonunu ondan sonra tatbik etmek üzere, tekrar ele almışlardır. Bu bakımdan anesteziden 24 saat önce verilen et veya plazma proteinlerinin yaptığı koruma intizamsız, kazeinin koruması ise daha sabittir. Moleküllerinde kükürt bulunanlar müstesna, hiç bir asid aminenin de faydası olmamaktadır. Kükürtlü asid aminelerden cystéine'nin koruması intizamsız ise de *méthionine* sebatlı olarak müessir gözükmektedir. Hattâ bu tesir anesteziden sade 4-24 saat önce verilmekle değil, kloroform tatbikinden itibaren geçen ilk 4 saat zarfında verilmekle de kendini göstermektedir (MILLER ve WHIPPLE). Böylece hayvana, muzır tesir görmeden, toksik maddeyi iki misli dozda vermek kaabil olmaktadır. *Méthionine*'in ipoproteinik rejimlerin zararları tesirlerini nötralize etmek hassası GYÖRGY ve GOLDBLATT; HIMSWORTH ve GLYNN; GOODELL, HANSON ve HAWKINS

tarafından da teyit olunmaktadır. Kazein kükürtlü asid amine ve hususiyle méthionine bakımından bilhassa zengindir. Diğer azotlu besinlerden daha ziyade koruması da bundan ileri gelmektedir.

Kükürtlü asid aminelerin ve bilhassa méthionine'in sağladığı korumanın mekanizması nedir? Bu mesele bugün hâlâ tamamiyle çözülmemiştir.

Bu bakımdan kendini ilk gösteren âmil bu asid aminelerin karaciğer hücrelerine, uzun bir az azotlu rejim sonucu kaybetmiş oldukları, azotlu ve bilhassa kükürtlü unsurları geri getirir gözük-meleridir. Gerçekte de kükürt kaybı azot kaybından daha önemlidir. İyi beslenmemiş erişkin (kâhil) köpeklerin karaciğerinde S/N nisbeti 11 veya 12 de bir olduğu halde aç bırakılan köpekte kükürt ve azot miktarı birbirinden farklı şekilde azalarak S/N nisbeti 15 veya 16 da bire müsavi olur (MILLER ve WHIPPLE). Kükürt kaybının önemi üstünde duran bu çalışmalar profesör BINET ile oku-lunun güzel etüdlerini teyit etmektedirler.

Bu müşahedelerin ışığı altında MILLER, ROSS ve WHIPPLE şu faraziye-yi ileri sürmektedirler: Karaciğer hüceyreleri kloroform veya arseniği, bunlarla birleşen sulfhydrylé grupları sayesinde, «ze-hirsizleştirmektedirler». İpoproteinemik hayvanlarda açlık yedek sulfhydrylé gruplarını azalttığından toksik maddelerin zararları artmaktadır. Sistein veya méthionine verilmesi ise akla yine sulf-hydrylé getirir.

Tecrübî vâkıalar bunlardır. Bilhassa Hindistan'ın Punjab veya Rand gibi bazı bölgelerinin fakir yerlileriyle Güney Afrika'da görü-len ve husule gelmelerinde alkolün rolü olmıyan sirozların çok-luğu gibi şimdiye kadar karanlık kalan bazı patolojik durumlar bu tecrübelerin ışığı altında izah olunmaktadır. Son zamanlarda GIL-MAN, sıçanları Rand yerlilerinin gıda rejimiyle besliyerek, bu fa-raziyeyi teyit etmiştir: Bir müddet sonra bu hayvanların hepsinde nodüler karaciğer sirozu meydana gelmiştir.

Proteince fakir rejimlerin zararlı tesirlerinin bilinmesi toksik ikterlerde (arsenik tedavisinden olan ilâh...), kataral ikterlerde ve kan transfüzyoniyle nekahetli seromu enjeksiyonunda görülen ik-terlerde iperproteinik rejim denenmesine yol açmıştır.

*Arsenikten sonra geç olarak çıkan ikterlerin tedavisinde* PE-TERS, THOMPSON ve yardımcıları méthionine veya sistein veril-mesi üzerine kanda bilirübinin azaldığını, fakat bu hususta kazei-nin tesirinin az olduğunu görmüşlerdir. BEATTIE ve MARSHALL, kükürtlü asid aminelerin profilaktik değerleri hakkında, ilgi değer

bir etüd yayınlamışlardır: Arsenik tedavisi görenlerden şahit olarak bırakılanlarda ikter nisbeti %50 dir. İkter 11 inci enjeksiyondan sonra, 100 üncü güne doğru, başgöstermekte ve tedaviyi kesmek mecburiyeti hâsıl olmaktadır. Müellifler rejime şu maddeleri katmayı denemişlerdir: a) saf veya papaine ile hazmedilmiş kazein; b) içine sistein katılmak şartıyla aynı müstahzar; c) saf méthionine. Bunlardan saf kazeinin bir faydası görülmemiştir. Saf veya kazein katılmış sistein ikter komplikasyonunun miktarıyla zuhur ânını değıştirmemekle beraber şiddetini azaltmaktaydı. Bu sayede arsenik tedavisine son enjeksiyona kadar, sıkıntısızca, devam olunabiliyordu. Fakat arsenik tedavisinin daha sonraki enjeksiyon serisinde ise ikter yine başgöstermekteydi. Kayda değer bir nokta da ikterden korunmağa yarayan saf sisteinden tedavi hususunda hiç bir fayda gelmemesidir. Halbuki kendine diyalizle elde edilmiş kazein ilâve olunan sistein bu bakımdan tesirli gözükmetedir. Saf méthionine kullanılması hakkındaki etüd henüz bitmemiş olmakla beraber müellifler geç ikter komplikasyonu zuhurunu yalnız bu maddenin ortadan kaldıracabilecek gibi gözüküğünü bildirmektedirler.

*Kataral ikterlerin, enfeksiyö ikterlerin, insan kan veya seromu enjeksiyonundan sonra husule gelen ikterlerin tedavisinde İngiliz ve Amerikan hekimleri yağca gayet fakir, karbonitratsız zengin ve 24 saatte 150 gram protein sağlayan bir rejim vermektedirler. Bu bakımdan seçme gıdaları da kazeindir. İperproteinik rejimin toksik olmıyan ikterlerdeki faydası hakkında yapılmış mukayeseli etüdlere azdır. Yalnız şurasını kaydedelim ki, birçok enfeksiyö ikter vakasına ait hastane kayıtlarını inceliyen BEATTIE bu rejimin hastanede kalma müddetini üçte bir derecesinde azalttığını ve hastanede kalmağa ait ortalama müddetin rejimdeki günlük protein miktarıyla mâkûsen mütenasip olduğunu bildirmektedir. Hastaların yedikleri mecmu protein miktarı tek başına verilen méthionine veya sisteinden daha önemlidir. Rejimdeki mecmu proteinin yeter de-recede olmaması bu iki müstahzarı faydasız hale getirebilir[\*].*

---

[\*] C. WILSON ve M. R. POLLOCK (Brit. Med. J., 1945, 1, 399); G. HIGGINS ve yardımcıları (Brit. Med. J., 1945, 1, 401) ve E. M. DARMANDY (Brit. Med. J., 1, 795) enfeksiyöz epatitlerin tedavisinde méthionine kullanmakla hastalığın şiddeti, ikterin devamı veya nüküslerin sıklığı bakımından alelâde usullerle tedavi edilen benzer gruplardaki hastalara nazaran bir fark görmemişlerdir.

BIBLIOGRAFI

1. ANDERSEN, T. T. (1937), *Acta Med. Scand.*, 93, 209.
2. BEATTIE, J. (1943-44), *Royal College of Surgeon of England, Scientafic Report*, 5, 19.
3. — — & MARSHALL, J. (1944), *Brit. Med. J.*, 2, 652.
4. ELMAN, R. & HEIFFETZ, C. J. (1941), *J. Exper. Med.*, 73, 417.
5. GILMAN, x. (1944), *Brit. Med. J.*, 1, 149.
6. GOLDSHMIDT, S., VARS, H. M. & RAVDIN, I. S. (1939), *J. Clin. Investig.*, 18, 277.
8. GYÖRGY, R. & GOLDBALTT, H. (1939), *J. Exper. Med.*, 70, 155.
9. — — (1941), *Proc. Coc. Exper. Biol.*, N. Y., 45, 942,
10. — — (1942), *J. Exper. Med.*, 75, 355
11. HIMSWORTH, H. P. & GLYNN, L. E. (1944), *Lancet*, 1, 457.
12. ROSTRELITZ, H. W. (1944), *Nature*, Londra, 154, 207.
13. MARSHALL, J. (1944), *Proc. Roy, Soc. Med.*, 37, 453.
14. MESSINGER, W. J. & HAWKINS, W. B. (1940), *Amer. J. Med. Sci.*, 199, 216.
15. MILLER, L. L. & WHIPPLE, G. H. (1940), *Ame. J. Med. Sci.*, 199, 204.
16. — — — (1942), *J. Exper. Med*, 76, 421.
17. — — — ROSS, J. E. & WHIPPLE, G. H. (1940), *Amer. J. Med. Sci.*, 200, 739.
18. PETERS, R. A., THOMPSON, R. H. S., KING, A. J., WILLAMS, D. I. & NICOL, C. S. (1944), *Nature*, Londra, 153, 723.
19. SCHIFRIN, A. (1932), *Virchcw Arch.*, 287, 175.

## VII. — PFEIFFER BASILI MENENJİTLERİ

Pfeiffer basili (*Haemophilus influenzae*) menenjitleri, pnömokoklu menenjitlerle birlikte çocukların en ağır akut menenjitlerindedir. Tercihan 2 yaşından küçüklerde başgösteren bu hastalık kendi haline bırakılırsa mortalitesi %90 ı geçmektedir.

*Sulfamid tedavisi*, Fothergill'in *anti-Pfeiffer at seromu* tedavisi veya her iki usulün bir arada kullanılmasıyla bu hastalıktan iyileşmeğe dair birkaç vaka bildirilmiştir:

a) *Fothergill seromu*: Bu müellif 1937 de %34 mortalite gösteren 200 vakalık bir serideki müşahedelerini yayınlamıştır.

b) *Sülfamid tedavisi*: ALEMAN, sulfapyridine ile tedavi ettiği, 18 vakada %72 mortalite bulmuştur.

c) *Fothergill seromiyle birlikte sülfamid tedavisi yapılması*: Müsterek tedavinin sonuçları her bir usulün tek başına kullanılmasına nazaran daha iyi sonuçlar vermektedir.

*Sulfapyridine* ile MITCHELL 18 aylık bir süt çocuğunun ve NOONE ile yardımcıları da 5 yaşındaki iki çocuğun kurtulduğunu bildirmektedirler. NEAL ile yardımcıları tedavi ettikleri 29 vakadan 14 ünün iyileştiğini görmüşlerdir. Bunlardan 9 u müsterek usulle, 5 i yalnız Sulfapyridine ile tedavi edilmişlerdir. 29 çocukluk bir serinin 8 vakasında menenjitte beraber septisemi de bulunuyordu. İyileşen 12 vakadan 12 sinde emokültür menfi ve yalnız 2 sinde müsbetti. Mortalite 5 yaşından küçüklerde %65 ve bu yaştan büyüklerde %49 dur. Böylece yaş küçüklüğü ile septiseminin bir araya gelmesi bu korkunç hastalığın pronostiğini artırmaktadır.

Verid içi tatbik edilen *sulfapyridine* veya *sulfathiazol* ile HOYNE 14 tane Pfeiffer menenjiti vakasını iyi ettiğini yazmıştır. Yalnız hastaların yaşıyla mortalite nisbetini bildirmemişlerdir.

\*\*\*

*Haemophilus influenzae*'dan ileri gelen menenjitlerin spesifik serom ve sülfamid esasına dayanan muhtelit usulle tedavisinde el-

de ettiği pek dikkat değer sonuçları H. E. ALEXANDER, 1939 dan 1944 e kadar, yayınlamıştır. Tedavinin temel prensipleri şudur:

a) Anti-Pfeiffer at seromu yerine *tavşandan elde edilen bir seromun* kullanılması;

b) Seroterapinin uzviyete sağladığı antikor miktarını *biyolojik olarak kontrol ederek* serom dozlarını düzenlemek.

Bu metodla ALEXANDER, Pfeiffer basilinden ileri geldiği kontrole sabit olan, 73 menenjit vakasını yalnız %22 nisbetinde bir mortalite vermeye üzere tedavi etmiştir.

ALEXANDER tedavi sistemini şu iki esas noktaya dayanarak kurmuştur:

1) Pfeiffer basilinın pnömokokla müşterek iki hassası vardır. Bunlar da (a) basilin kapsüllü bir mikroorganizm olması ve (b) polisakarid bir antijeni bulunmasıdır;

2) *Haemophilus influenzae*'nin altı tipi bulunmakla beraber (a, b, c, d, e, ve f tipleri) ağır menenjitlerde beyin-belkemiği suyunda yalnız b tipine raslanır.

Pfeiffer basilinın tipi kapsül şişirme deneyiyle (épreuve du gonflement de la capsule) tâyin edilmektedir. Bu deneyi yapmak için bir lama 3-4 damla b tipi anti-Pfeiffer serom, 1 damla *Haemophilus influenzae* kültürü — veya bu basili havi olduğu tahmin edilen biyolojik mayiler — ve 1 damla metilen mavisi damlatılır. Eğer b tipi basil varsa birkaç dakika sonra mikroskopta mikropların etrafı şişkin, şeffaf olmıyan ve iyice teressüm etmiş bir kapsülle çevrili görülür.

*Alexander seromu* tavşana, basilleri formolle öldürülmüş bulunan, b tipi *Haemophilus influenzae* kültürü enjekte etmek suretiyle elde edilmektedir. Tavşanın serom verecek hale getirilmesi uzun sürer: Aşı hayvana her biri altı enjeksiyondan ibaret olmak üzere üç seri halinde inoküle edilmektedir. Aşılar her gün yapılır, yalnız seriler arasında 8 gün aralık vardır. Her bir seride enjekte edilen mecmu aşı dozu 0,5; 0,85 ve 1,85 cm<sup>3</sup> dür. Bu üç seri tamamlandıktan sonra da, üç ay süre ile, 2 nci ve 3 üncü seriler münavebe ile enjekte edilir. Nihayet iki haftada bir, bir hafta süre ile, sade üçüncü seri enjekte edilmeğe başlanır. Seromun, kapsül şişirme deneyiyle ölçülen, antikor kuvveti 6 nci haftada 1:10 iken, 8 inci haftada 1:20, 15 inci haftada 1:40, 20 nci haftada 1:80 ve 24 üncü haftada 1:340 nisbetine varmaktadır. Serom havi olduğu azot miktarına göre dozlara

ayrılmakta olup antikorca zenginliği azottan anlaşılmaktadır. Terapötik ünite 25 mg. antikor azotunu (antibody nitrogen) havi ampullerdir.

Alexander seromu faredeki Pfeiffer başılı enfeksiyonunu tedavide, *tecrübî olarak*, önemli bir müessiriyet göstermektedir. Bundan mâda bu tecrübeler sülfamid tedavisiyle serom tedavisini birleştirmekteki faydayı da meydana koymaktadırlar. Bu hususta seçme sülfamid mürekkebi olan *sulfadiazine sulfapyridine*'den 15 kere daha tesirlidir. Bu cisimlerin her ikisi de sulfanilamide'den daha tesirlidirler. Faredeki tecrübî enfeksiyonda yalnız başına sülfadiazine veya Alexander seromu kullanmakla virülan basilden 1,000 öldürücü doz enjeksiyonuna karşı muhakkak, 10,000 öldürücü doza karşı ise şüpheli derecede korunma sağlanmaktadır. Fakat öldürücü doz sayısı bir milyonu bulursa hiç korunma yoktur.

Sulfadiazine ve serom ile müştereken koruma halinde Pfeiffer basilinden bir milyon öldürücü doza karşı hayvanları %100 korumak kaabil olmaktadır.

Alexander usulü *klonikte* büyük bir dikkatle tatbik olunmalı, beyin - belkemiği suyundaki bulgular daima göz önünde tutulmalı ve ümörlerde fazla miktarda antikor bulunup bulunmadığı sık sık araştırılmalıdır.

Klinik olarak menenjit teşhisi konduktan ve ponksiyon lombere bulanık beyin - belkemiği suyu gelmesi teşhisi kuvvetlendirdikten sonra, vakit geçirmeden, *deri altı yoluyla sulfadiazine* tatbikine başlanır. Doz vücudun kilosu başına 0,1 gr. dir.

Uzviyet böyle enfeksiyon durdurucu bir etkenin tesiri altında iken menenjitin bakteriyolojik teşhisine yetecek kadar vakit kazanılmış demektir. Bereket versin lama çekilen beyin - belkemiği suyunda Pfeiffer basili bulunduğu anlaşılınca *kendisinde* ve santrifüje edilmesinden hâsıl olan tortuda *Haemophilus influenzae tipini doğrudan doğruya tâyin etmek* mümkündür.

Aynı zamanda *beyin - belkemiği suyundaki şeker miktarını da ölçmeğe* başlamalıdır. Pronostik mâyide bu maddenin azalma nisbetiyle sıkı sıkıyı muvazi gitmektedir. Alexander seromundan ne kadar tatbik edileceği hakkındaki ilk endikasyonu mâyideki şeker miktarı verir. Aşağıdaki cetvel, hastaların yaşı hesaba katılmamak üzere bu hususta fikir vermektedir:

Beyin - belkemiği su- yundaki şeker (100 cm <sup>3</sup> de mg. hesabiyle)	Gerekli serom miktarı (Antikor azotunun mg ı cinsinden)
15 den aşağı	100
15 - 25	75
25 - 40	50
40 dan aşağı	25

3 yaşından küçük çocuklardaki gayet ağır şekillerde, kapsül şişirme deneyiyle, b tipi Pfeiffer basilinin hastalık yaptığı anlaşılırsa serom miktarı 150 mg. azot dozunda olmalıdır.

Lâboratuvar muayeneleri çabucak bitirilerek gerekli serom miktarı *verid içinden bir seferde ve ilk sulfadiazine enjeksiyonundan 4 saat sonra tatbik edilmelidir.*

Bundan sonra tedaviye şöyle devam olunur: Her iki saat zarfında vücut ağırlığının kilosu başına 0,1 gr. sulfadiazine, iki seferde, deri altı olarak enjekte edilir. Kaabil olur olmaz sulfadiazine ağızdan da verilecektir. Bunun dozu hastanın ilâca verdiği cevaba göre tâyin olunur. Aynı zamanda idrar pH ını en aşağı 7.51 da tutmağa yetecek kadar bikarbonat dö sud da verilir. Bunun için bikarbonat dö sud dozunun, umumiyetle, mecmu sulfadiazine'inin 2-3 misli olması lâzımdır. Hastaya bol miktarda sulu maddeler de verilmesi ve bunların hacmi hem sülfamid doziyle, hem de vücudun dehidratasyon derecesiyle uygun olmalıdır. Bunların verileceği yol hastanın kusmadan kendilerini içebilme kabiliyetine göre tâyin edilir. Bu ise tedavinin başlangıcında güç olduğundan ALEXANDER, pek ağır şekillerde, deri altı sulfadiazine ile birlikte verid içi olarak da, %5 dekstrozu havi, 1/6 normal ( $\frac{N}{6}$ ) laktat dö sodyom mahlûlü verilmesini tavsiye etmektedir. Verid içi damlanın hızı vücudun kilosu başına, bir saatte, 20 cm<sup>3</sup> mahlûl vermek üzere düzenlenmelidir. Bu yavaş perfüzyon teessüs edince gerekli miktarda tavşan seromu da, 10 cm<sup>3</sup> fizyolojik seromla sulandırılarak, perfüzyon mâyii kabına mecmu hacmi takriben iki saatte enjekte edilecek surette katılır. Sonraları mayiat deri altı enjeksiyonu, burun sondası veya ağızdan içirmek suretiyle verilmektedir.

İyi tatbik olunan bir tedavi *her gün şu iki muayenenin yapılmasını* gerektirmektedir:

a) *Kanda dolaşan antikor miktarının tahmini.* Enjekte edilen serom dozunun dolaşımında (deveran) mikroplar tarafından verilen polisakaridik antijenleri nötralize etmeğe yetecek kadar olması mu-

hakkak lâzımdır. Bu sebeple kanda *antikor fazlası bulunması* gerekir. Kanda serbest antikor fazlası bulunduğu iki usulle meydana çıkarılmaktadır:

1) *Kapsül şişirme deneyiyle*. Şayet hastanın on kere sulandırılmış serumu, menenjite sebep olan *Hæmophilus influenzae* tipine ait suşlarda, kapsülleri şişiriyorsa, kanda antikor fazlası var demektir.

2) *Entradermik deneyle* (DIGLE ve SEIDMAN): Pfeiffer basili polisakaridlerinin 1/5,000 nisbetindeki mahlûllerinden 0,1 cm<sup>3</sup> derm içine enjekte edilirse, dolaşımında antikor fazla bulunduğu takdirde, 5-10 dakikada çıkmak ve yarım saat sürmek üzere bir ürtiker karcığı peyda olur.

Eğer dolaşımında antikor fazlası bulunduğunu meydana koymak kaabil olunuyorsa enjekte edilen antikor miktarı *yeter derecede bulunmuyor* demektir. O vakit, yine verid içi yapılmak üzere, 25 mg. azota muadil miktarda *tamamlayıcı serom dozu* enjekte edilir.

b) *Beyin - belkemiği sıyu muayenesi*. — Bu muayeneye kültürler steril çıkıncaya ve beyin - belkemiği suyunda şeker tekrar normal derecesini buluncaya kadar devam olunmalıdır. Hastalığın akut (hâd) şekillerinde Alexander seromunu belkemiği içine enjekte etmeğe lüzum yoktur.

Sülfamid ve serom tedavisine erkenden başlanıp yukarıda bildirilen tekniğe tamamiyle uygun olarak tatbik edilmek şartıyla beyin-belkemiği suyundaki şeker miktarının *pronostikteki* rolü aşağıdaki cetvelde görülmektedir. Cetvel ALEXANDER'in, 1942 ye kadar, tedavi etmiş olduğu ilk 50 vakasından çıkarılmıştır.

*İlk ponksiyon lomberde çıkan beyin - belkemiği suyunun şekeri*  
(100 cc. de mg. olarak)

	Tâyin edilmeyenler	< 10	10-15	15-20	20-30	30-40	> 40
İyileşenler	7	1	1	3	8	8	9
ölenler	3	6	2	1	1	0	0

Tedavide başarısızlık sebepleri şunlardır:

I. — *Tedaviye pek geç başlamak*. Bu hal ekseriya 7 aylıktan küçük çocuklarda görülmektedir. Bu yaştakilerde menenjit arazları-

nın hafif olması ve hattâ hiç bulunmaması sık görüldüğünden teşhis gecikmektedir.

Alexander tedavisinde *yaşın* oynadığı rolün önemi 1942 ye kadar tedavi ettiği 50 vakanın mortalitesinden anlaşılmaktadır: 7 aylıktan küçüklerde mortalite %75, bu yaştan büyüklerde ise %17 dir.

I. — *Serom tedavisinin* yeter derecede olmaması. Bu da serom tatbiki esnasında biyolojik kontrol yapılmamasından veya sülfamid tedavisine fazla güvenmekten ileri gelir.

Bununla beraber Pfeiffer basili menenjitlerinin tek başına sülfamidle tedavisi göz önüne getirilemez değildir. Yalnız bu usul şu iki hale hasrolunmalıdır:

- a) Hastalığın az ciddî şekillerine ve bu takdirde de,
- b) Tedavinin pek erken başladığı vakalara.

Pfeiffer basili menenjitleri tedavi edilmezlerse bazan *sürünce-medede kalan bir şekil alırlar*. Bu gibi hallerde ALEXANDER şunları tavsiye etmektedir:

- a) Bir miktar beyin - belkemiği suyu çektikten sonra belkemiğinden içeri aynı hacimde *hava* enjekte edilmesi;
- b) Belkemiğinden *héparine* enjeksiyonu (10 mg. *héparine*'i havi bir mahlûlden 1 cm.<sup>3</sup>). Enjeksiyonlar 48 saat aralıkla, tehlikesizce tekrarlanabilir;
- c) Son çare olarak da belkemiğinden *tavşan seromu* enjekte edilmesi.

ALEXANDER'in Pfeiffer basili menenjitlerinde, kendi metodu ile elde ettiği sonuçları başka müellifler de teyit etmektedirler.

SILVERTHORNE spesifik serom kullanmaksızın tedavi ettiği 70 çocuktan yalnız birini kurtarabildiği halde Alexander usulüyle tedavi ettiği 83 çocuktan 23 ünü kurtarmıştır.

BLUMBERG ve yardımcıları sulfadiazine ve Alexander seromiyle tedavi ettikleri 11 çocuktan 5 ini iyi etmişlerdir:

LAMM ve SHULMAN sulfapyridine, Alexander seromu ve kan transfüzyonuyla 15 tane Pfeiffer basili vakasından 9 unu iyileştirmeye muvaffak olmuşlardır. Ölen 6 vakadan 2 sinin hastaneye kaldırılmalarının 7 ve 14 üncü saatlerinde öldüklerini ve diğer 4 ünün de 2 yaşından küçük olduklarını bildirmektedirler[\*].

[\*] Bu konu hakkında iki yeni yayın daha yapılmıştır. 1919-1944 arasında Pfeiffer basilli 166 menenjit vak'ası tedavi etmiş olan N. SILVERTHORNE (*Canad. Med. Ass. J.*, 1945, 52, 252) bunları gözden geçirerek şu neticeleri bildirmektedir: a) Umumî şekilde tedavi edilen 70 vak'ada mortalite % 98 dir; b) At seromiyle tedavi edilen 50 vak'ada mortalite % 78 dir; c) At seromu ve sülfamidle tedavi edi-

Anti - Pfeiffer tavşan seromiyle ALEXANDER aşağıdaki hal-lerde de güzel sonuçlar almıştır:

a) Pfeiffer basilinden ileri gelen *süregü glot altı larenjitlerde*. Bunlarda serom şedit sülfamid tedavisiyle birleştirilmiş ve âcil trakeotomi yapılmıştır;

b) Aynı basilden ileri gelen *bronkopnömonilerde*.

*Hulâsa:* ALEXANDER'in tavşandan elde ettiği, anti - haemophilus influenzae seromu, sulfadiazine ve diğer sülfamid cisimleriyle beraber, çocuklardaki Pfeiffer basili menenjit mortalitesini indirmeğe önemli derecede yardım etmiştir[\*].

## BİBLİOGRAFİ

1. ALEMAN, R. (1940), *Med. Surg. J.*, 93, 25.
2. ALEXANDER H. E. (1939), *Proc. Soc. Exper. Biol. N. Y.*, 40 313.
3. — — — (1941), *Bull. N. York Acad. Med.*, 17, 100
4. — — — (1944), *J. Pediatr.*, Dec., 25, 517
5. — — — ELLIS, C. & LEDY, G. (1942), *J. Pediatr.*, 20, 673.
6. — — — — — & — — — (1943), *Amer. J. Dis. Child.*, 60, 160.
7. BLUMBERG, M. L., TANNENBAUM, E. & GLEICH, M. (1944) *J. Pediatr.*, 24, 182.
8. DIGLE & SEIDMAN (1941), *Proc. Soc. Exper. Biol., N. Y.*, 46, 34.
9. FOTHER GILL, L. D., (1937), *New Engl. J. Med.*, 216, 587.

---

len 20 vak'ada mortalite % 75 dir; d) Alexander seromu ve sülfamidlerle tedavi edilen 16 vak'ada mortalite %50 dir; e) verid içi sülfadiazine ile tedavi edilen 10 vak'ada mortalite % 50 dir.

H. H. COMBY ve A. P. McKEE (J. Iowa State Med. Soc., 1945, 35, 127) 1943 şubatından 1944 mayısına kadar Pfeiffer basilinden ileri gelen 11 menenjit vak'asını 8 ölüm, 2 iyileşme ve hastalığın sebep olduğu idrosefali dolayısıyla bir idyosi ile neticelenmek üzere tedavi etmişlerdir. 1944 mayısından 1945 şubatına kadar da 6 hastayı sulfadiazine ve Alexander seromiyle tedavi etmişler ve sekelsiz 5 iyileşme elde etmişlerdir. Bir hasta da ölmüştür.

[\*] Eserin en sonundaki «Streptomycin bahsine ilâve» faslında görüleceği üzere, son zamanlarda, streptomycin de bu bakımdan güzel sonuçlar vermiştir (mütercim).

10. HOYNE, A. L. (1941), *J. A. M. A.*, 117, 1973.
11. LAMM, S. S. & SHULMAS, B. H. (1944), *J. Pediatr.*, 24, 408.
12. MITCHELL, H. J. (1941), *Proc. Mayo. Clin.*, 16, 298.
13. NEAL, J. B., APPELBAUM, E. & JACKSON, H. W. (1940), *J. A. M. A.*, 115, 2055.
14. NOONE, E. L. & KENNEDY, P. J. (1940), *J. A. M. A.*, 115, 2060.
15. SILVERTHORNE, N. (1943), *Canad. Med. Ass. J.*, 48, 218.

## VIII. — OKSİYÜRLER

Çocukların barsaklarına parazit dadanması hallerinden en sık görüleni muhakkak ki oksiyürüzdür. Bununla beraber paraziti meydana çıkarmak ekseriya nazik bir iş teşkil ettiği gibi hastalığın tedavisi de güçtür.

Bu parazitin yumurtalarını bazı yeni usullerle kolayca bulmak kaabildir. Bu usuller bazı insan topluluklarında insanlarda oksiyürün yüksek nisbette bulunduğunu meydana çıkarmış ve bu kütleli enfestasyonların müşterek tedavi gerektirdiği kanaatini hâsıl etmiştir. Bu bakımdan yeni ilâçlar da tavsiye olunmamış değildir. Ancak bunlar meseleyi tamamiyle halletmişe benzememektedirler.

### A. — YENİ TEŞHİS VASITALARI

1937 de Birleşik Devletler'de HALL, enfekte olmuş bulunmaları muhtemel çocukların ve büyüklerin anüs nahiyelerinde oksiyür yumurtalarını bulmayı kolaylaştırarak *selofanlı bir ekuviyon* târif etmiştir. «NIH Swab»<sup>[\*]</sup> (Millî Sağlık Enstitüsü ekuviyonu) denen bu âletin esası şudur:

Kauçuk bir tıpadan içeri cam bir bağıt geçirilerek ucuna takriben 2,5 cm<sup>2</sup> lik ince ve şeffaf ticarî selofandan kesilmiş bir dörtgen kaplanır ve kauçuk bir bandla yerinde tutturulur. Kauçuk band bağıtten daha ince bir tübün kutruna uymak üzere kesildiğinden bağıti sıkı sıkı tutar.

Böylece hazırlanmış olan ekuviyon, muayene edilecek kimselerin anüs nahiyelerine, kuru kuruya sürtüştürülür. O zaman oksiyür yumurtaları ya selofan safihasına yapışmakta veya safihanın kıvrımları arasında kalmaktadır.

Bu usulle oksiyür yumurtaları tercihan sabahleyin hasta yataktan kalkar kalkmaz alınmaktadır. Sonra ekuviyon, kauçuk tıpayı uygun, bir cam tübe yerleştirilir. Böylece tübün üstüne bir etiket koyarak ekuviyonu lâboratuvara göndermek kolaydır.

[\*]NIH: National Institute of Health tâbirinin kısaltmasıdır (mütercim).

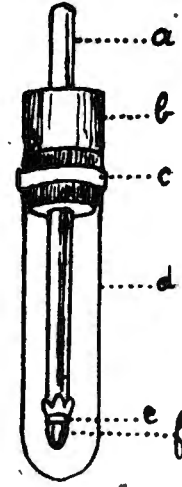
Lâboratuvarda eküviyon tübden çıkarılır ve selofan dörtgen, kauçuk halkadan kurtarılarak, cam baget ve bir pensetle bir parça su içinde lâm üzerine yayılır. Su yerine desi - normal idrat dö sud mahlûlü de kullanılabilir. Bundan sonra müstahzar lamelle kapatılarak boyanmadan mikroskopta muayene edilir. Selofanlı eküviyon ilânihâye kullanılabilir. Yalnız selofan dörtgen değiştirmeli ve cam bagetle tüb ve tıpa sterilize edilmelidir.

Usulün faydası şu cihetlerdendir: a) basitliği; b) müsbet sonuçların fazlalığı, ki bu da, anüs nahiyesindeki oksiyür yumurtalarının bir sürtüşmede kolayca selofana yapışmalarından ileri gelmektedir; c) Selofan safihayı, yumurtaları ayırmağa lüzum olmadan, doğrudan doğruya mikroskopta muayene etmenin mümkün olması.

SISK, selofan dörtgeni tahta bir dil baskısına yapıştırmak suretiyle, INH eküviyonunun daha basit bir şeklini târif etmiştir. Bunda da oksiyür yumurtaları sabahleyin hasta aptesâneye gitmeden veya yıkanmadan önce alınmakta, dil baskısı anüs nahiyesine sürtüldükten sonra cam tübe konmaktadır. Tübün ağzı pamukla gevşekçe kapatılır. Lâboratuvarda selofan dörtgen kesilerek, iki damla su ile, lâm üstüne yayılır ve lamelle kapatılarak mikroskopta muayene edilir.

Daha son zamanlarda von HOFÉ *plastırlı* eküviyonun faydalarını göstermiştir. Bunu yapmak üzere bir cam tübün kapalı ve müdevver ucuna, yapışkan yüzü dışarı gelmek üzere, 6 cm. boy ve 10 cm. eninde bir flastır yayılarak baş ve şahadet parmaklarıyla tutulur. Bundan sonra flastırın yapışkan yüzünü bir lama değdirmek ve tübün ucu ile yaymak maksada yeter. Bu şekilde hazırlanmış lâmın mikroskop muayenesinde, müsbet vakalarda, her sahada 3-6 tane oksiyür yumurtasına ve hattâ bazan yumurta yığınlarına raslamak mümkündür[\*].

NIH eküviyonu usulü *büyük aptestte oksiyür yumurtası ara maktan daha çok müsbet sonuçlar* verebilen bir usuldür. *Muayene-*



Şekil: 9. — a: cam baget, b: delikli kauçuk tıpa, c: etiket, d: cam tüb, e: kauçuk şerit, f: selofan eküviyon.

[\*] N. C. PETERSEN ve J. FAHEY (J. Lab. and Clin. Med., 1945, 30, 259) anüs nahiyesine bir lâm değdirip sonra bunu az büyüklükte muayene etmek suretiyle oksiyür yumurtası aramayı tavsiye etmektedirler.

ler tekrar olundukça müsbet sonuç sayısı artmaktadır. Pedyatriye ait son çıkan eserinde LITCHFIELD oksiyür kalmadığına kanaat getirmek için bu muayenelerin, en az 24 saat aralıkla, yedi kere yapılması gerektiğini yazmaktadır. 1937 de de CRAM ve yardımcıları, hepsinin oksiyürlü olduğu sonnuda anlaşılan, 222 şahısta tek muayene ile % 80.7 ve adam başına altı froti yapınca % 100 müsbet sonuç almışlardır.

Selofanlı eküviyonla yapılan oksiyür araştırmaları bazı nüfus gruplarında oksiyür enfestasyonunun ne kadar fazla olduğunu meydana koymuştur. Bilhassa bazı yoksul ailelerde ve bir arada yaşayan çocuk gruplarında bu böyledir. Bu hususta geniş ölçüde inceleme yapılmasına bilhassa Birleşik Devletlerde başlanmıştır.

1938 de Washington yakınlarındaki bir tatil kampında bulunan beyaz ırka mensup 504 çocukta NIH usuliyile oksiyür arayan BOZICEVITCH ve BRADY bir tek muayenede oksiyürüzü %38,8 nisbetinde ve birer hafta aralıkla beş muayene yapınca % 57,3 nisbetinde bulmuşlardır. 1940 da CRAM Washington'da, lâalettayin olarak seçtiği, 14 yaşından küçük, çocuklardan beyaz ırka mensup 2,582 çocukta % 41,9 nisbetinde oksiyürüz bulmuştur. Bu nisbet 789 zenci çocukta % 15,5 ve 209 yahudi çocuğunda % 24.5 idi. Aynı müellif, 1941 de, aynı şehrin yoksul sınıflarına mensup çocuklarda oksiyürüz nisbetini % 57 olarak tesbit etmiştir. BROWN ile yardımcıları da Charlotte'da (Kuzey Carolina) okul çocuklarından % 32 sinde oksiyürüz bulmuşlardır. Buna karşı, muayene ettikleri 118 üniversite öğrencisinde parazit yoktu. 1943 de SISK tek muayene ile oksiyürüzü kuzey Carolina köy okullarına devam eden, 6-13 yaşnadki 274 çocukta % 16 ve bir yetimhanedeki 62 çocukta % 38 nisbetinde bulmuştur. LANE de şu rakamları vermektedir: Florida'daki bir akliye hastanesindeki 156 hasta arasından 50 kadında oksiyür bulunmuştur. Oksiyürüz Havana'da çocuk yurdlarında bulunan beyaz ırka mensup 482 çocukta % 74,3 ve Nouvelle-Orléans çocuk yurdlarında bulunan beyaz ırka mensup 278 çocukta % 89,1 nisbetindedir. Bazı ailelerde, erişkinler de hesaba katılmak şartıyla, enfestasyon nisbeti % 65 ile, pratik bakımdan, % 100 arasında değişmektedir.

İngiltere'de Londra yakınlarındaki bir hastanede 1942 de araştırma yapan YOUNG 119 çocukta oksiyürüzü bir tek frotide % 25, iki frotide % 40 ve üç muayenede % 52 nisbetinde bulmuştur.

Bu rakamları oksiyür enfestasyonunun bazı muhitlerdeki önemini ve bu hastalığın ferdî plân üzerinde değil, uyuz hakkında pek iyi anlaşıldığı üzere, topluluk halinde tedavisinin lüzumunu belirt-

mek üzere almış bulunuyoruz. Reenfestasyonun ne kolay olduğu göz önüne getirilirse ancak bir ailenin bütün üyelerini ve enfeste olmuş bir topluluğun bütün fertlerini *aynı zamanda tedavi etmek* sayesinde devamlı şifa sonuçları ümit olunabileceği anlaşılır.

## B. — YENİ TEDAVİ USULLERİ

Maalesef oksiyürazi kolayca tedavi etmek mümkün değildir. Santonine'li, thymol'lü veya *tetrachlor-éhtylène*'li klasik tedavinin tehlikesi yoktur. Ancak sonuçları sabit değildir ve bilhassa hafif enfestasyon vakaları için endikedir. *Hexylrésorcinol* lavmanları (CRAM) veya quassia lavmanları (MILLER ve EINHORN) muvaffakiyet göstermekle beraber annelere, hele netice alınmazdan önce sık sık tekrarlanmaları gerekiyorsa, güç gelmektedirler.

Oksiyüraza karşı yeni olarak iki tedavi vasıtası teklif edilmiştir:

*Jansiyan.viyolesi* ve *phénothiazine*. Bunların her ikisi de yüksek derecede tesirli gözükümleridir. Ancak birincisi, ekseriya, sindirim (hazım) yolunda tahammülsüzlük yaptığı gibi ikincisi de toksik ârizalara sebep olabilir. Aşağıda bunları kısaca gözden geçireceğiz. Yalnız şunu bildirelim ki, oksiyüranın kolay bir tedavisi henüz bulunmuş değildir.

I. **Jansiyan viyolesi.** — Jansiyan viyolesi, bozulmadan barsağa geçebilmesi için, *ağızdan glütinize komprimeler* halinde verilmektedir. Komprimeler 10 mg. (bir grain'in 3/20 si) ve 32 mg. (1/2 grain) ilâcı havidirler.

Bu madde ile LITCHFIELD ve CRAM'ın tavsiye ettiği dozlar şöyledir:

4 yaşındaki çocuklarda	:	günde 3 defa 10 mg. lık birer komprime;
5-6	»	» » » » » » ikişer komprime
7-8	»	» » » » » » üçer komprime,
9-10	»	» » » » » » 32 mg. lık bir komprime;
10 yaşından büyüklerde	:	» » » » » » ikişer komprime;

Komprimeler yemeklerden birer saat önce yutulmaktadır. Tedavi 8 gün sürmekte, bundan sonra 7 günlük istirahat verilmekte ve o da bitince 8 gün müddetle daha bir devre tedavi yapılmaktadır.

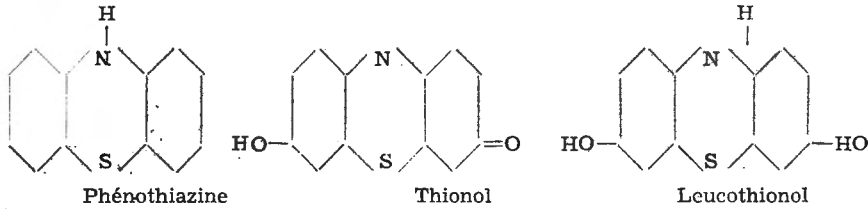
Jansiyan viyolesi tedavisinin *iki mahzuru* vardır:

a) Komprime yutamıyacak kadar küçük çocuklara tatbik edilemez;

b) Bulantı, kusma ve ishal gibi sindirim tahammülsüzlüğü tezahürleri göstermektedir. Bu ârızaların sıklık derecesi hakkındaki kanaatler farklıdır. MILLER ve EINHORN tedavi ettikleri 76 çocuktan 7 sinde kusma dolayısıyla tedaviyi kesmek zorunda kalmışlardır. CRAM tedavi edilen 224 çocukta mide-barsak reaksiyonlarını % 39 nisbetinde bulmaktadır. Bununla beraber kendisi bu ârızaların geçici olduğunu ve dozları azaltmak veyahut jansiyan viyolesini 1-2 gün bırakmakla izale edilmeleri kabil olduğunu tahmin etmektedir. WRIGHT ve BRADY ise tedavi ettikleri 163 şahısta % 69 nisbetinde ârıza bulmuşlardır. Bunlarda tahammülsüzlük tezahürleri kusma, ishal, baş ağrısı ve baş dönmelerinden ibaretti.

Jansiyan viyolesi pek ilgideğer mahiyette sonuçlar vermektedir: CRAM tedavi gören 224 çocuğun 189 unda (% 84), devamlı sterilizasyon elde etmiştir. WRIGHT ve BRADY de, ârızaların yüksek nisbette olmalarına rağmen, 163 şahısta % 90 nisbetinde iyileşme elde etmiştir.

II. **Phénothiazine.** — *Phénothiazine* metilen mavisi cinsinden bir boya maddesi olup uzun zamandır, meyva ve sebzelere püskürülerek, ensektisid olarak kullanılmaktadır. 1934 tenberi Larvisid olarak ve 1938 denberi sığır, koyun, domuz ve atların barsak kurtlarını tedavide kullanılmaktadır (MANSON. - BAHR). *Phénothiazine* hayvan vücudundan *thionol* ve *leukothonol* şeklinde çıkmakta olup müessir parazitisid maddeler de belki bunlardır (DEEDS ve yardımcıları). Her üç maddenin formülü aşağıda görülmektedir:



1940 da Büyük Britanya'da MANSON - BAHR çocuk ve büyüklerin oksiyürasında phénothiazine kullanılmasını teklif etmiş ve 9 vak'ada aldığı elverişli sonuçları bildirmiştir. MANSON - BAHR ağız yoluyla şu dozları salık vermektedir; 8 yaşından büyük çocuklarda 8 gün süre ile günde 2 gr.; 4 yaşından küçük çocuklarda bu

miktarın yarısı ve büyüklerde, en az 5 gün süre ile, günde 3 gr. İlâç (Parke - Davis lâboratuvarının *Nemazene* adlı spesiyalitesi) çocuklar için aromitize granüller halinde hazırlanmaktadır.

Phénothiazine'in *tesir derecesi* hakkında fikirler bir değildir. MANSON - BAHİR ve bu ilâçla tedavi ettiği 73 çocuktan 63 ünü iyi eden SISK phénothiazine'i övmektedirler. «Amerikan tabipler birliği ecza ve kimya meclisi» de ilâcı iyi bulmaktadır. Buna karşı BERCOVITZ ve yardımcıları bu madde ile tedavi ettikleri 44 hastadan ancak 3 ünü iyi edebilmişlerdir.

İlâç, maatteessüf, tehlikelidir; kan ve böbrek komplikasyonları yapmaktadır. Daha hayvan tecrübelerinde bile LAPAGE bu maddenin metemoglobin husulüne imkân verdiğini meydana koymuştu. 6 yaşındaki bir çocuğun, 5 gün süre ile, phénothiazine almakla *emolitik anemiden* öldüğü bildirilmiştir. GRANT da 7 yaşındaki bir çocuğa 7 gün süre ile bu ilâçtan verilmesi üzerine, 1,810,000 e kadar varan, *şiddetli bir lökopeni* görüldüğünü fakat sonunda bu halin geçtiğini bildirmektedir. BERCOVITZ ve yardımcıları da ilâcın toksik tesirlerini, MANSON - BAHİR'in tavsiye ettiği dozlar üzerinden, etüd etmişlerdir: Phénothiazine alan 24 şahıstan 3 ünde alyuvarlar mm<sup>3</sup> de 1 milyondan fazla azalmış; 9 unda emoglobin miktarı % 10 dan fazla inmiş; 6 sının idrarlarında eser miktarı albümin çıkmış ve biri önemli albüminüri göstermiş; 2 sinde idrar silindirlere ve 1 inde hiyalen silindirlere raslanmıştır. 2 vak'ada da bulantı ve kusma görülmüştür.

MANSON - BAHİR'in bildirdiği dozları 12 vakaya tatbik eden SISK bunların hepsinde bulantı ve kusma ile beraber olmak üzere, *hazım cihazının şiddetli tahammülsüzlüklerine* şahit olmuştur. Bu müellif aşağıdaki hafif dozları tavsiye etmekte olup bunlara iyice tahammül olunmaktadır. Kendisi bu dozları tatbik ettiği 62 çocuktan 58 ini iyi etmiştir:

Büyüklerle 6 yaşından büyük çocuklara:

- a) 6 gün süre ile günde 1 gr.
- b) 8 günlük istirahat;
- c) 6 gün süre ile günde 1 gr.

Bir yaşından küçük çocuklara: aynı müddetlerde günde 0,25 gr.

1-6 yaşındaki çocuklara: aynı müddetlerde günde 0.50 gr.

Phénothiazine müessir olmakla beraber, oksiyüranın rutin tedavisi bakımından, fazla tehlikeli gözükmemektedir (HUBBLE).

## NETİCE

Selofanlı eküviyon oksiyür enfestasyonunu teşhis bakımından laboratuvarın emrine basit bir usul koymuş bulunmaktadır. Kesreti klasik olarak kabul edilen hadleri aşmakta bulunan bu parazitözün önemini bu usulle meydana koymak kabil olmuştur. Jan-siyan viyolesi, kendine tahammül edilmek şartıyla, iyi bir tedavi vasıtasıdır. Phénothiazine, hakkında daha geniş bilgi edinilinceye kadar, tehlikeli bir ilâç mesabesinde-dir.

## BİBLİYOGRAFİ

1. BERCOVITZ, Z., PAGE, R. C. & DE BEER, E. J. (1943), *J. Amer. Med. Ass.*, 122, 1006.
2. BOZICEVICH, J. & BRADY, F. J. (1938), *Med. Ann. District of Columbia*, 7, 187.
3. BRADY, F. J. & WRIGHT, W. H. (1939), *Amer. J. Med. Sci.*, 198, 369.
4. BROWN, W., SHELDON, A. J. & THURSTON, T. (1940), *South Med. J.*, 33, 922.
5. CRAM, E. B., JONES, M. F., REARDEN, L. & NOLAN, M. O. (1940), *Publ. Health Rep.*, Wash. 52, 1480.
6. CRAM, E. B. (1940), *Proc. Helminth. Soc.*, Wash., 7, 31.
7. — — — (1941), *Med. Ann. District of Columbia*, 10, 39.
8. — — — (1943), *Amer. J. Dis. Child.*, 65, 46.
9. DEEDS, F. THOMAS, J. O. (1941), *Parasitology*, 27, 932.
10. GRANT, L. I. H. (1943), *Med. J. Australia*, 2, 27.
11. HALL, M. C. (1937), *Amer. J. Trop. Med.*, 17, 445.
12. HUBBLE (LANE tarafından zikredilmek dolayısıyla)
13. *Lancet*, (1942), 1, 86.
14. LANE, C. (1944), *Lancet*, 2, 511.
15. LAPAGE, S. (1940), *Vet. Rec.*, 52, 635.
16. LITCHFIELD, H. R., «Therapeutics of Infancy and Childhood» (1942), F. A. Davis, Co., Publ. Phil, Cild, 2, S: 1412.
17. MANSON - BAHR, P. (1940), *Lancet*, 2, 808.
18. MILLER, J. F. & EINHORN, N. H. (1944), *J. Pediatr.*, 68, 376.

19. PHENOTHIAZINE: Rapport préliminaire. Council on Pharmacy and Chemistry (1940), *J. Amer. Med. Ass.*, 115, 357.
20. SISK, W. H. (1943), *J. Amer. Med. Ass.*, 122, 357.
21. Von HOFE, F. H. (1944), *J. Amer. Med. Ass.*, 125, 27.
22. WRIGHT & BRADY (1938), LANE tarafından zikredilmiştir.
23. YOUNG, M. R. (1942), *Proc. Roy. Soc. Med.*, 35, 684.

## IX. — ETYOLOJİSİ BİLİNMEYEN İPTİDAİ ATIPIK PNÖMONİ

Akut (had) teneffüs cihazı hastalıkları esnasında radyolojik göğüs muayenesi usulünün gittikçe yayılmış olması ve yine bu hastalıkları çekenlerde bakteriyolojik balgam muayenesi yapılması son yıllarda yeni bir akut teneffüs sendromu bulunmasına sebep olmuştur. Bu sendromun karakteristik vasıfları klinik tablosunun, röntgen filminde gösterdiği geniş kesafetle tezat teşkil edercesine, selim olması ve balgamda spesifik etken çıkmamasıdır. Son zamanlarda akut akciğer hastalıklarının tedavisinde sistematik surette sülfamid cisimleri kullanılmaya başlanmasındanberi bu yeni antite morbid sülfamidlere karşı olan mukavemetiyle de kendini göstermektedir.

Hastalığın önemi sık görülmesinden ileri gelmekte olup şimdiki harpte Amerikan kuvvetlerini geçici olarak, iş görmez hale sokan başlıca sebep bu olmuştur. Hastalığın etyolojisi hakkında bir çok çalışmalar yapılmışsa da bu mesele henüz aydınlatılamamıştır. Yalnız umumiyetle filtran bir virüs suçlandırılmaktadır.

Bu yeni radyo-klinik[\*] sendrom üzerine çıkan sayısız yayınların hepsini saymaya imkân yoktur. DREV ve yardımcıları; Mac LEOD; OWEN; RAVENSWAAY ve ERICKSON; SMITH ilâh.. bu hastalık hakkında güzel makaleler yazmışlardır.

### A. — TARİH, AD, KESRET DERESESİ

Hastalığın yeni olmadığı muhakkaktır. Zamanımız müelliflerinin çizdikleri klinik tablo da WOILLEZ'in *akciğer konjestiyonu* hakkında verdiği klasik malûmattan pek fark göstermemektedir.

---

[\*] Aslında radio-clinique şeklinde olan bu terim, gerek radyolojik, gerek klinik araz veren halleri göstermektedir. Eski tâbirlerden şuaî-serirî bu ifadenin tam karşılığıdır (mütercim).

Bununla beraber Röntgende görülen geniş âfet sahalarına karşı klinik arazların hafifliği 1933 den itibaren Fransa'da BEZANÇON, JACQUELIN ve yardımcıları ile Birleşik Devletlerde, bir kollejde bulunan 15-19 yaşındaki öğrenciler arasında, selim bir «bronkopnömoni» salgını çıktığını bildiren GALLAGHER'in gözüne çarpmıştı. 1935 de de Hawai'deki beyaz kıtalarda çıkan bir salgın, BOWEN tarafından «Pneumonitis» adı altında bildirilmiş; ALLEN de Birleşik Devletlerdeki askerlerde çıkan bir salgına bu adı vermiştir.

Aynı hastalığa ait sporadik vakalar 1937 de, İngilterede, «yaygın mihrakî pnömoni» adı ile SCADDING ve 1938 de de Birleşik Devletlerde RELMANN tarafından tesbit edilmiş olup «atipik pnömoni» tâbirini de ilk kullanan bu son müelliftir.

1938 denberi sivil halkla askerler arasında görülen salgınlar hakkında bir çok çalışmalar yayınlanmıştır.

*Birleşik Devletlerde* hastalığın orduda, donanmada, halk arasında, çocuklarda ve süt çocuklarında bulunduğu bildirilmiştir.

*Kanada'da* hastalık orduda, donanmada ve sivillerde çıkmıştır.

*Büyük Britanya'da* hastalık orduda, hava kuvvetlerinde ve sivil halkta görülmüştür.

Hastalığın etyolojisi belli olmadığından müellifler türlü türlü adlar takmışlardır: «Pneomopathes aiguës grippales» (BEZANÇON ve yardımcıları), «Acute pneumonitis», «influenza pneumonitis», «primary virus pneumonitis»; «acute interstitial pnomonitis»; «disseminated focal pneumonia»; «atypical bronchopneumonia»; «bronchopneumonia of unknown etiologi» gibi. Halen en uygun ad, Amerika ordusunda bu hastalığı bildirmek üzere kullanılması mecburî olan, «primary atypical pneumonia etiology unknown» (etyolojisi bilinmeyen iptidaî atipik pnömoni) terimidir. Zira etyolojik bir târifile ilgili olmadığı gibi, muayyen bir anatomik âfete de teallük etmemektedir.

*Hastalık çok sık görülmektedir.* Muhtelif müelliflerin yayınladıkları vak'a sayısından da bunu anlamak kabildir; RAVENSWAAY ve ERICKSON (2.067 vak'a); OWEN (838 vak'a); LUSK ve LEWIS (500 vak'a), REIMANN ve HAVENS (400 vak'a), THOMPSON (250 vak'a), DINGLE ve yardımcıları (228 vak'a); CARPELL ve yardımcıları (200 vak'a); MOORE ve yardımcıları (16 vak'a); CRYSLER (178 vak'a); ADAMS ve yardımcıları (72 vak'a); DREW ve yardımcıları (50 vak'a); YOUNG ve yardımcıları (40 vak'a), ilâh....

Birleşik Devletler topraklarında bulunan Amerikan ordusunda, 1942 martından 1943 mayısına kadar, bu hastalığa ait 26,000 den fazla vaka çıktığı tahmin olunmaktadır.

Atipik pnömoninin diğer akut akciğer hastalıklarına nazaran *nisbî kesreti* iki önemli istatistikte bildirilmiş bulunmaktadır. RAVENSWAAY ve ERICKSON, Jefferson Barracks'daki (Missori) bir askerî hastanede, 1 Haziran 1942 den 10 Ağustos 1943 e kadar yalnız 62 tane pnömokoklu akut lobar pnömoniye karşı 1,862 atipik pnömoni vak'ası görmüşlerdir. OWEN da, 1942 yılında, Scott Field askerî hastanesinde (Illinois) 783 pnömoni atipik vak'ası tedavi etmiştir.

Bunlara karşı, aynı müddet esnasında, tedavi ettiği menşei bakteriyen pnömoni vak'aları 37 den ibarettir.

## B. — EPIDEMİYOLOJİ

Hastalığın *epidemiolojisi* pek ilgi değer mahiyettedir:

1. *Hastalığın en çok görüldüğü yaş.* — Atipik pnömoni bütün müelliflerin fikrinde *genç erişkinlerin* hastalığıdır. 15 ile 40 yaşlar arasında bilhassa görülmekle beraber vak'alara, ortalama olarak, en çok 20 yaşında raslanmaktadır (MOORE ve yardımcıları). Bununla beraber daha küçük çocuklarda (DANIELS) ve hattâ süt çocuklarında bile (ADAMS ve yardımcıları) vak'a çıktığı bildirilmiştir.

2. *Cinsiyet.* — Hastalık erkekte kadından daha çoktur. İki cins arasındaki bu fark; 1:3 ve hattâ 1:4 nisbetini bile bulmaktadır (MOORE ve yardımcıları Amerikan bahriyelilerine ait 7,000 kişilik - %23 ü kadın olmak üzere - bir talim kampında 196 vak'a görmüşlerdir. Bunların % 84 ü erkek, % 16 sı kadındı).

3. Hastalık her şeyden önce toplulukla yaşayan kimselerde çıkmaktadır; Kışlalar, kamplar, talim kampları, hastaneler, okullar, kolejler; müesseseler, yetimhaneler ilâh. da yaşayanlar gibi.

Hastalığa olan istidat da buralara yeni gelenlerde azamî derecededir. Bu istidat gitgide azalır. Öyle ki, 24 gün geçince yeni askerinin hastalanmak ihtimali ilk geldiği günden 16 kere daha azdır (RAVENSWAAY ve ERICKSON). Bu hale göre salgın insandan insana olan kontaminasyondan ileri gelir gözükmektedir. (McLEOD). Hastalık da grip, kızamık veya kızıl derecesinde bulaşıcı değildir (OWEN).

4. *Mevsimler.* — DREW ve yardımcılarının, az sayıdaki bir hasta serisine göre, hastalığı en çok mart - nisanda husule gelir saymalarına karşı müelliflerin çoğu epidemilerin en ziyade *yaz ve sonbaharda* patlak verdiklerini görmüşlerdir (LONGCOPE, MOORE, ve yardımcıları; OWEN). DINGLE ve yardımcıları bir askerî kampa-taki 100,000 askerde vak'a sayısının, mart - nisan 1941 de 1-2 tane iken temmuz 1941 nihayetinde 88 i bulduğunu görmüşlerdir.

5. *Üst teneffüs yollarının diğer akut hastalıklarıyla olan bağıntısı.* — Bir çok müellifler atipik pnömoni vakalarının alelâde akut teneffüs cihazı tezahürleriyle beraber arttığını görmüşlerdir. Meselâ rino-farenjit, larengo-trakeit, bronşit ilâh. gibi. DINGLE ve yardımcıları her iki grup hastalığın yıllık frekans kurbunun birbirine uyduğunu bildirmektedirler. Buna karşı OWEN 1942 deki atipik pnömoni salgınının biri ağustos - eylül, diğeri kasım - aralıkta olmak üzere iki azamiden geçtiğini, aynı yıldaki üst teneffüs yolları enfeksiyonlarının ise en yüksek miktarlarını şubat - mart devresiyle aralık ayında bulduğunu söylemektedir.

Atipik pnömoni ile üst teneffüs yolları akut hastalıkları arasındaki bağıntıların hakikî mânası ancak bunların etyolojik etkenleri keşfolununca meydana çıkacaktır. Bununla beraber mesele pek önemlidir. Çünkü teneffüs yollarının alelâde enfeksiyonları atipik pnömoni vakalarını birbirine bağlayan etyolojik zincirin halkalarından sayılmaktadır.

6. *Bulaşma yolları.* — Hastalığın nasıl bulaştığı hakkında kesin olarak bir şey bilinmemektedir. Amerikan ordusunca bir çok askerî kamplarda açılan ve sonuçları DINGLE ile yardımcıları tarafından yayınlanan etyolojik anket su, hayvanlar veya böceklerle olan *vasıtalı kontaminasyon* lehinde hiç bir delil vermemiştir. Kontaminasyonun *doğrudan doğruya* olması daha muhtemeldir. Çünkü yukarıda adı geçen müellifler hastalarla daimî temasta bulunan askerlerde hastalık nisbetini 1,000 kişide 27,9 olarak bulmaktadır. Hastalarla teması muvakkat mahiyette kalan veya hastalara hiç temas etmeyen kimselerde ise bu nisbet 1,000 kişide 4,1 dir.

### C. — KLİNİK TABLO

Muhtelif müelliflerin çizdikleri klinik tablolar umumiyetle birbirlerine pek benzemektedirler.

1° **Kuluçka devresi.** — Kuluçka devresi 2-21 gün arasında deği-

şir tahmin edilmektedir (Mc LEOD). RAVENSWAAY ve ERICKSON kuluçka devresini ortalama 15 gün saymaktadırlar. Bunun sebebi bir kamptaki yeni celp eratında azamî vak'a sayısının 2 haftada çıkmasıdır. Vak'aların dört veya üçte birinde hastalık teneffüs yollarının alelâde hastalıklarından sonra meydana gelir gözükmeğe ve kuluçka devresini tesbite imkân görülmemektedir.

2° **Başlangıç.** —Hastalık en ziyade tedricî şekilde başlamaktadır. Akut başlangıç bazı vakaların % 10 unda (MOORE ve yardımcıları), bazılarının % 33 ünde (RAVENSWAAY) görülmüştür. OWEN'in 738 vak'asından 260 ında da hastalık akut olarak başlamıştır. O vakit hastalık keyifsizlik, umumî takatsızlık, titreme ve şiddetli baş ağrısı ile gripal bir tip takınır ve bu hal teşhisi menenjitte götürerek yanlışlığa sebep olabilir (DREW ve yardımcıları). Öksürük bazan bu hallerden ancak 2-3 gün sonra çıkmaktadır.

Zangır zangır titreme olmadığı gibi başlangıç devresine ait kusmalar da yoktur.

*Tedricî şekilde* başlayan vakalarda umumiyetle ilk güzükten araz öksürüktür. Ondan az sonra genel bir kırıklık ile ateş de peydahlanır. Göğüs ağrısı ekseriya başlangıçtan itibaren vardır. Burun nezlesi nisbeten nadir olmakla beraber bazan hastalar, ilk günlerde, burun - boğaz iltihabı arazlarından şikâyet ederler (Mac LEOD). OWEN'in müşahedelerine göre akut başlangıç daha ziyade yazın çıkan vak'alarda görülmekte, kışın çıkan vak'alar ise ekseriya öksürük ve hafif burun nezlesinden sonra baş göstermektedir.

Nihayet bazı hallerde hastalık, röntgen muayenesinde geniş bir kesafet görülmek suretiyle, tesadüfen teşhis olunmaktadır.

3° **Vazifevî arazlar.** —Klinik tablonun hâkim vasfı *öksürüktür*. Öksürük kuru, ağrılı ve hattâ bazan müz'ic vasıftadır. Bir kaç gün geçince müköz bir balgam da sökölmeğe başlar ve bu daha sonra mükö-prülan da olabilir. Balgamın kanlı gelmesi oldukça fazla sayıdaki vak'ada görülmüştür. Bazı müellifler vazih emoptizi olduğunu da bildirmektedirler (OWEN, DREW ve yardımcıları). Buna karşı balgamın paslı olması veya şarap tortusu rengi alması, pratik bakımdan görülmemiş gibidir. Bazan bütün hastalıkta balgam çıkmadığı da olabilir. *Göğüs ağrıları* sık görülmektedir. Bunlar ekseriya retrosternal olup bazan kaideye, nadiren de karına yerleşmektedirler. Plörezi sancıları derecesine varmaları az görülür.

RAVENSWAAY ve ERICKSON'un 297 vak'ada buldukları vazifevî arazların listesi şöyledir:

## Vazifevî arazlar (297 vak'ada)

Öksürük . . . . .	% 86,2
Balgam :	
Müköz (veya müko-prülan) . . . . .	% 49,0
Çizik çizik kanlı . . . . .	% 23,9
Kanlı . . . . .	% 2,4
Şarap tortusu renginde . . . . .	% 0,4
Burun nezlesi . . . . .	% 49,0
Gırtlak hassaslığı . . . . .	% 47,0
Göğüs ağrıları :	
Sternom altında . . . . .	% 20,4
Hareket dolayısıyla . . . . .	% 47,7
İstirahatte . . . . .	% 11,2

4° **Genel arazlar.** — Hastanın durumu ağır gözükmez. Baş ağrısından, bir derece takatsızlıktan ve iştahsızlıktan şikâyet eder.

Ateş orta derecede olup 38.5° C. etrafındadır ve intizamsız tiptedir. Bazan 40° C. a vardığı olur. Fakat bu gibi vak'alarda da hastalar, pnömokoklu pnömonide olduğu kadar, ağır gözükmemekte; etraflarında olan bitenle ilgilenmekte, konuşmakta ve okumaktadır. Bazan ateş, pratik bakımdan, yok gibidir.

Nabız, hararete göre, ağır sayılacak haldedir. Soluk muntazamdır, dispnesizdir. Nabız ve teneffüsün incelenmesi hastalığın ağırlığı hakkında, harareten daha iyi, bilgi vermektedir. Hastaların dispneli ve siyanozlu olup oksijen verilmesini gerektiren vak'alar istisnaîdir.

*Erpes* vak'aları % 1 inde görülür.

5° **Maddî arazlar.** — Genel arazlar gibi maddî arazlar da pek hafiftirler. Bütün hastalık esnasında akciğerin hiç bir anormal ses vermemesi çok görülür.

Epatizasyona ait maddî arazlara raslanması istisnaîdir. Çok çok bütün maddî arazlar, bir kaç gün içinde kendini gösteren, küçücük bir *kuru râl* mihrakından ibaret kalır. Bu da ekseriya ancak derin nefes alma esnasında veya öksürük nöbetinde meydana çıkar. Perküsyon sesinin de, az çok, değiştiği olabilir. Plevrada frotman bulunması istisnaîdir. Dağınık bronşit ralleri de nadirdir. DREW ve yardımcıları maddî arazların, tedricî başlayan vak'alardan ziyade, gripal başlangıç gösteren şekillerde bulunduğunu bildirmektedirler.

Maddî arazlar bazan bir derece burun tıkanıklığı ile boğaz kı-

zartısından ibaret kalırlar (GREEN ve ELRIDGE; REIMAN ve HAVENS). Fakat hakikî pültase anjin nadirdir.

İki seri hastada bulunan *maddî arazların* listesi aşağıdaki cetveldedir :

	Ravenswaay (297 vak'a) %	Owen (734 vak'a) %
RAL ... ..	56,2	
İnce ... ..		64
Kalın ... ..		22
Haşın teneffüs ... ..		26
Sübmatische ... ..	28,0	
Ronchus ... ..		14
Teneffüs seslerinin azalması ... ..	19,0	
Epatizasyon ... ..	9,8	
İhtizazın azalması ... ..		4,4
Plevra frotmanları ... ..	7,7	1,8
Pektoriloki afon ... ..		0,6
Epanşman arazları ... ..	6,1	
Maddî âraz bulunmaması ... ..		6,7

Umumiyet itibariyle maddî arazlarla genel arazların önemi arasında hiç bir bağıntı yoktur ve bunlardan birine karşı ötekinin türlü çeşidine raslamak kabildir.

#### D. — RADYOLOJİ

Bu kadar selim gözüken bir hastalığın radyolojik tezahürlerindeki önem insanı şaşırtmaktadır. Öksürük veya göğüs ağrılarının şiddeti ile ekranda görülen kesafet arasında hiç bir müvazat (paralelizm) yoktur. Diğer taraftan ateşin şiddet veya devamının da radyolojik manzara ile hiç bir ilgisi yoktur. Bazan ayakta gezen hastalarda veya tüberkülozları meydana çıkarmak üzere sistematik şekilde yapılan röntgen muayenelerinde radyoloji atipik pnömoni manzarası göstermektedir. Hastalığın belli başlı karakteristik vasfı da klinik ve radyolojik bulguların birbirine uymayıdır.

Hastalığın teşhisi röntgen muayenesine dayandığından radyolojik manzaranın karakteristik vasıflarının bilinmesi esastır.

1° **Radyolojik arazların zuhur zamanı.** — Vakaların pek çoğunda röntgen arazları daha ilk muayenede bulunmuşlardır. OWEN, 738.

vak'alık serisinde, yalnız 30 kişide (% 4) ilk filmlerin normal çıktığını ve teşhisi ancak daha sonraki muayenelerde görülen kesafetlerin teyit ettiğini bildirmektedir. Nadir olmakla beraber bazı vakalarda radyolojik arazların ancak hastalığın 3-7 inci günlerinde çıkması, pratikte, tek bir radyolojik muayenenin atipik pnömoni teşhisini redde yetmiyeceğine delil teşkil etmektedir (SHOWACRE ve yardımcıları).

**2° Radyolojik bulguların vasıfları.** — Bu vasıflar üç esas tipe ayrılabilirler:

Bronko - vasküler tramın (trame) tebarüz etmesi;

Omojen kesafetler;

Düğüm imajları (images nodulaires).

a) *Bronko - vasküler tramın tebarüz etmesi.* — Radyografinin hastalığın pek erken safhalarında alınması halinde biricik anormal bulgu, hilden kaidelere doğru uzanarak kalple diyafragm arasındaki açıyı (zaviye) dolduran, fırça gibi vüzuhsuz bir arborizasyondur. Az karakteristik olan bu radyolojik araz, tek başına olmak üzere, nadiren bulunmakta olup OWEN 738 atipik pnömonide buna 15 kere (% 2) rastlamıştır.

b) *Omojen kesafetler.* — Filmlerde en çok görülen araz, büyüklüğü madenî bir paradan bütün bir lobu kaplıyacak dereceye kadar değişmek üzere, bir kesafet sahası görülmesidir. Bu kesafetin pnömokoklu pnömonideki epatizasyon derecesinde koyu olması pek nadirdir. Sınırları da ekseriya vüzuhsuz olup, bir sisüre (şak) tesadüf etmemek şartıyla, çevresi keskin bir hatla ayrılmaz, gitgide rengi açılarak normal dokuya (nesiç) karışır.

c) *Düğüm imajları* nadir görülmektedir (DREW ve yardımcıları). Bunlar bronşlar boyunca dağılmış gibi gözükmektedirler (CRYSLER). Bu lekeler 2-4 milimetre kutrunda veya daha büyük olabilirlerse de koyulukları azdır, çevreleri de iyice belirli değildir. Aynı filmde boyları pek değişik düğümlere (nodule) raslamak kabildir. Bunlar bir lobda veya lobun bir kısmında toplanabilirler.

Bu üç radyolojik şeklin bir arada bulunduğu sık görülmektedir; ekseriya yeknesak bir kesafet sahası içinde düğüm imajları yer almakta ve CRYSLER'in «çifte gölgeli imaj» dediği şekli meydana getirmektedir. Bazan da lekeler omojen bir enfiltrasyon mıntakasını sararlar. Yeknecak kesafet tabakası arasında da, anormal derecede kesifleşerek göze görünür hale gelmiş olan, bronko-vasküler tramı sezebilmek çok defa mümkündür.

Hastalıklı mıntakalar az genişse, bunları meydana çıkarmak

hususunda, profilden çekilen film karşıdan çekilenden ziyade işe yarar. Karşıdan çekilmiş radyografide lob manzarası gösteren bir gölgenin, profilden çekilende, yelpaze gibi yayıldığı olmaktadır.

Bazı müellifler (DINGLE ve FINDLAND) radyolojik imajların, ekseriya artmış bulunan, hil gölgelerinden başlamak üzere akciğer sahalarına yelpaze gibi yayıldıklarına işaret etmektedirler. Ancak manzaranın böyle olması katî bir kaide teşkil etmemektedir. Patolojik imajlarla hil arasında normal görünüşlü bir saha bulunabilir, ve yahut imajlar çevreden merkeze doğru yayılabilirler.

Radyolojik imajlar kendilerini tam mânasiyle patognomonik addettirecek, hiç bir vasıf göstermemektedirler. Yalnız bir karakteristik vasıfları vardır ki, o da mütemadiyen ve bazan günden güne değişmeleridir. Radyolojik imajların yayılması bazan tedricen ve fark edilmiyerek, bazan da birdenbire meydana gelmek suretiyle olur. O vakit enfiltrasyon bütün bir akciğeri kaplar ve yahut birinden ötekine atlar. SHOWACRE ve yardımcılarına göre, bu birdenbire patlak verircesine yayılma hali hastalığın ağır şekillerinde görülür. İmajlardan bazıları ise pek uzun müddet değişmeden kalmaktadır.

Aynı zamanda meydana gelmiş bulunan radyolojik imajların aynı şekilde gelişmeleri icap etmez. Kesafetler bazı mntakalarda silindikleri halde, bazılarında genişlerler.

3° **Radyolojik imajların yerleri.** — Kesafetler en çok kaidelerde bulunmakta ve sol akciğere karşı nisbî bir tercih göstermektedirler. Bunu aşağıdaki cetvelde de görmekteyiz:

	Dingle ve yardımcıları (229 vakada) %	Moore ve yardımcıları (1962 vakada) %	Owen (655 vakada) %
Sağ akciğer :			
Üst lob .....	6,7	6,0	5,5
Orta „ .....	2,5	1,0	3,5
Alt „ .....	29,8	33,0	36,0
Hil „ .....	9,1	—	
Bütün akciğer .....	—	1,0	
Sol akciğer :			
Üst lob .....	5,6	2,5	5,0
Alt „ .....	33,7	42,0	50,0
Hil „ .....	3,5	—	
Bütün akciğer .....	—	2,0	
Her iki alt lob .....	6,0	6,5	
Diğer ihtimaller .....	3,2	5,0	

Şu halde âfetin alt loblarda olması bu üç seride, sırasıyla, %63,5; %76 ve %86 nisbetindedir.

OWEN hastalık vetiresinin bir akciğerden ötekine geçmesine vakalarının 40 tanesinde, yani %66 sında, şahit olduğunu bildirmektedir.

4° **Beraber bulunan diğer imajlar.** — *Plevra epanşmanı imajları* nadirdir. Fakat atipik pnömoni âfetlerinin imajları buldukları yerler dolayısıyla enterlober plöreziyi taklit edebilirler.

CRYSLER 38 vakada (vakaların %21,3 ü), yerel (mevzii) bir *atelektaziye* delâlet etmek üzere, diyafragmın bir yarısının yükseldiğini görmüştür.

5° **Radyolojik imajların kayıp olması.** — Radyolojik imajlarda aynı çeşit gelişme ancak âfetlerin yayılmasında görülebilir. Bazan kesafetler, bilhassa omojen imajlarda muntazaman solarlar. Bazan ise imajlar, bir takım nodüller daha uzun müddet devam etmek üzere, kaybolurlar.

En geç silinen imaj bronko - vasküler tramın tebarüz etmesi halidir.

Radyolojik imajlar, çekilmeğe başladıkları andan itibaren, ortalama iki haftada kaybolmaktadırlar (CRYSLER). Bu müddetten uzun devam eden imajlar da vardır. Bunun sebebi iki lob arasında serö (mıslî) bir epanşman bulunması olup yandan çekilen radyografilerde meydana çıkarılmaktadır (SHOWACRE ve yardımcıları). Radyolojik imajların anormal sayılacak kadar uzun bir süre ile devam etmeleri *bronşların genişleme* (dilatation) ihtimali olduğu korkusunu uyandırır (CRYSLER).

## E. — LÂBORATUVAR MUAYENESİ

Lâboratuvar muayeneleri radyografi kadar faydalı değildir. Yalnız lâboratuvar muayenelerinden bazılarının *menfi çıkmasının* önemi vardır.

I. **Balgam muayenesi.** — Hastalığın karakteristik vasıflarından biri balgamda normal farenks florasından başka bir şey bulmanın imkânsızlığıdır. Balgamdaki mikroplardan hiç biri hâkim vasıf gösteremez ve bunlardan hiç birine etyolojik rol atfetmeğe imkân bulunmaz.

**Alyuvar sedimantasyonu.** — Sedimantasyon, bütün enfeksiyon hallerinde olduğu üzere, yüksektir. Hastalığın gelişmesi esnasında sedimantasyon kurbunun gösterdiği şekle RAVENSWAAY ve ERICKSON büyük önem vermektedirler. Bu cihete tekrar temas edeceğiz.

4. Atipik pnömoni bakımından hayli özellik gösteren bir vâkıa kanda **soğuk aglütinin** (aglutinine froide)<sup>[\*]</sup> bulunduğunu sık sık meydana koymanın kaabil olmasıdır. Bu hastalıkta, *oto-aglutinasyon* hâdisesinin mevcudiyeti PETERSON, HAM ve FINDLAND ile HELWIG ve FREIS tarafından bildirilmişti. Muhtelif enfeksiyonlara tutulmuş olan 132 hastalık bir seride yalnız 5 vakada, TUHNER ve yardımcıları, soğuk, oto veya izo-aglütinin titrinin normal 1:16 haddini aştığını görmüşlerdir. Lâalettâyin şekilde seçilen 83 atipik pnömoni vakasında ise aglutinasyon titrini 44 hastada 1:32 den ve 23 hastada 1:128 den yüksek bulmuşlardır. 33 vakadan 22 sinde soğuk aglütinin titrini 1:32 den yüksek bulan HEINTZELMAN ve SELIGMAN da bu neticeleri teyit etmektedirler. «Amerikan Ordusu Akut Teneffüs Hastaları Komisyonu» 93 atipik pnömoni vakasında hastaların %31 inde soğuk aglütinin titrlerini diğer akut teneffüs hastalıklarındakinden yüksek bulmuştur.

Şu halde bu reaksiyon, az çok kıymeti haiz, bir *ihtimalî teşhis unsuru* teşkil edebilir.

## F. — GELİŞMESİ. KOMPLİKASYONLARI. TEDAVİSİ

Komplikasyonlar nadir ve ölüm vakaları tamamiyle istisnâî olduğundan hastalığın gelişmesi de, umumiyetle, basit tarzdadır. Yalnız atipik pnömoni sülfamid tedavisinden müteessir olmadığı ve geçtikten sonra hastaları, ekseriya, uzun süren ve şiddetli bir asteniye düşürdüğü için hastanede kalma müddeti pnömokoklu pnömoninin iki üç misli uzundur. Bu sebeple hastalık ekonomik ve askerî bakımlardan pek can sıkıcıdır. OWEN 1942 yılında yalnız Scott Field'deki askerî kampta atipik pnömoninin 52,000 iş günü (55 yıl) kaybettirdiğini tahmin etmektedir.

1° **Ateşli devrenin devam süresi.** — Ateşli devre uzun değildir. Hararet gitgide normale dönerek 3-10 günde 37° C a iner. Has-

[\*] Soğuk aglütininden maksat 20° den aşağı ve en ziyade 0,5° de faaliyet gösteren kan grubu aglütininleridir (Bak: Dr. Cemal Kiper, Kan grupları ve Rh faktörü; Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı Dergisi, sayı 120, s. 306) (mütercim).

talıkta karakteristik kriz hiç yoktur. Bazan ateş de gözükmez. Ancak ateşin 2-3 hafta sürdüğü vakalar da vardır.

2° **Radyolojik alâmetlerin devam süresi.** — Komplikasyonsuz şekillerde anormal imajlar aşağı yukarı 30 gün devam etmektedirler (RAVENSWAAY). Yalnız bu bakımdan çok değişik haller görülebilir.

3° **Hastanede kalma müddeti.** — Hastaları ortalama olarak 12 gün hastanede yatan MOORE ile yardımcıları ve CAMPBELL istisna edilirse diğer bütün müellifler hastanede kalma müddetini 30 günden fazla olarak göstermektedirler. Bu müddet RAVENSWAAY'a göre 32 gün, DREW'e göre 33 gün ve THOMPSON'a göre 34 gün olup bu rakamlar komplikasyonsuz şekillere aittir.

Hastanede bu kadar uzun müddet kalmak mecburiyetini şu faktörler izah etmektedir: a) yerel (mevzii) küçük ral mihraklarının uzun zaman devamda sebat etmeleri, b) ekseriya radyolojik değişiklikler esnasında meydana çıkan inatçı bir öksürüğün devamı, ve bilhassa c) kolay kolay iki hafta süren şiddetli bir *asteni* meydana çıkmasıdır. Bu devrede muayene edilen hastaların hepsi idyopatik nöro - sirkülatuar asteni alâmetleri göstermektedirler.

RAVENSWAAY ve ERICKSON bu astenin önemi ve alyuvar sedimantasyonu yarım saatte 10 milimetreden aşağıya düşmede hastaları ayağa kaldırmamak gerektiği hakkında çok ısrar etmektedirler. Hastaları bundan daha evvel yataktan kaldırmak ateşin tekrar çıkmasına veya akciğer musabiyeti arazlarının yeniden başgöstermesine sebep olmaktadır. Bu müellifler hastalarını on gün daha fazla yatakta kalmağa mecbur etmekle nüküs nisbetini %25 den %2,5 a indirmişler ve işin sonunda, bütün seride, hasta başına hastanede kalmak müddetinden dörder gün kâr etmişlerdir.

4° Bu nüküslerden başka bir de iyileşenlerde hastalığın tekrar zuhur etmesi hali vardır. Bunlar nadirdir. OWEN 738 hastada iyileştikten sonra tekrar atipik pnömoniye yakalanmayı 17 kere görmüş olup iyileşme ile yeniden hastalanma arasında geçen müddet 1-123 gündür. Tekrar hastalanma halleri umumiyetle ilk seferkinden daha hafif olmaktadır.

5° **Komplikasyonlar.** — Röntgende görülen plevra apansmanları bir tarafa bırakılacak olursa komplikasyonlar nadirdir. Atipik pnömonide tâli bir bakteri enfeksiyonundan ileri gelen komplikasyonların nadirliği kayda değer. Raslanan komplikasyonlar hakkında aşağıda kısaca bilgi verilmektedir:

a) **Plevra-akciğer komplikasyonları.** — Röntgende *plevra apansmanı* gölgeleri oldukça sık görülmektedir. MOORE ve yardımcıları bu komplikasyonu 196 vakada bir kere gördüklerini bildirmektedirler. OWEN 738 hastadan %4 ünde ve RAVENSWAAY 493 hastadan %9.7 sinde bu komplikasyona raslamışlardır. Epanşmanlar pek küçük olup klinik araz vermemektedirler. Kendilerine ponksiyon yapılabilmesi de istisnaidir. Oldukları gibi bırakıldıkları zaman da kendi kendilerine rezorbe olmaktadır. Bununla beraber plevra epanşmanları bir derece önemlidirler. Çünkü epanşmanlı vakaların hastanede kalma müddetleri daha uzun olup komplikasyonsuz vakalar 32 gün yattıkları halde bunlar 46 gün yatmaktadır (RAVENS- WAAY).

Nadiren epanşman, ponksiyon yapılacak kadar büyük olur (RAVENS- WAAY'ın vakalarından %2,5 u böyledir). Bunlarda iğne ile çekilen plevra mayii steril çıkmaktadır. *Cerahatli plörezi* vakaları neşriyatta birkaç taneden ibaret bulunmaktadır.

Hastalık dolayısıyla akciğer apsesi görülmesi de aynı derecede azdır (BOWEN buna ait olmak üzere yalnız 1 vaka bildirmektedir).

*Atelektaziye* delâlet eden klinik delillere rastlanması da istisnaidir (OWEN 1 vaka bildirmektedir). Buna karşı gelişmesi uzun süren bazı vakalarda, hastalığın arkasınca, *bronş genişliğine* ait arazlar çıkmakta ve lipiodol tecrübesi bunları teyit etmektedir (RAVENS- WAAY'ın 493 hastasından 11 inde bu hal görülmüştür).

b) **Yukarı teneffüs yolu komplikasyonları.** — Cerahatli sinüzit ve orta kulak iltihapları tamamıyla istisnaidir. Bunlara RAVENS- WAAY 493 hastada 4 kere, OWEN 738 hastada 3 kere raslamıştır. Bu müelliflerden birincisi, yüksek hararetli ve lökositozlu, tâlî enfeksiyonla ihtilât eden nadir vakalarda radyolojik bulguların daha çabuk (16 günde) kaybolduğunu bildirmektedir ki, dikkat değer bir müşahededir.

c) **Hazım yolu komplikasyonları.** — Bulantı, kusma ve ishal gibi ihtilâtlar nadirdir. REIMANN ve DAVENS 3 ikter vakası bildirmektedirler.

d) **İdrar yolu komplikasyonları.** — Albüminüri istisnaidir (OWENS'in 738 vakasından 4 ünde görülmüştür).

e) **Sinir sistemi komplikasyonları.** — KNEELAND ile SMETANA ve HORNIBROOK ile NELSON, nadir olmak üzere, menenjitte raslamışlardır. SCADDING ile GREEN ve ELDRIDGE de ansefalit. hâdiseleri görüldüğünü bildirmektedirler.

6° **Genel ölüm nisbeti.** — Atipik pnömoniden ölüm bildirilmesi pek nadirdir. MOORE ve yardımcılarının, DREW ve yardımcılarının ve OWEN'in vakalarında hiç ölüm çıkmamıştır. CAMPBELL'in 200 vakalık serisinde 1, RAVENSWAAY ile ERICKSON'un 1,862 vakalık serisinde ise 2 ölüm vardır. Ölüm, bilhassa süt çocuklarında, cerahatli plörezi (ADAMS ve yardımcıları) veya ansefalit hâdiseleri dolayısıyla olmaktadır (HEIN, PERRONE ve WRIGHT). Ölüm, bilhassa hastalarda daha evvelden kalma kalb-damar kusurları bulunmasıyla ilgilidir (LONGCOPE).

7° **Tedavi.** — Atipik pnömoninin tedavisi tamamiyle senptomatiktir. Sülfamid cisimleri ateşe, akciğer arazlarına veya hastalığın mecmu devam süresine hiç bir tesir etmemektedirler. Bununla beraber ateşin 38.5° C. dan yüksek olması hallerinde, tâlî enfeksiyonlardan sakınmak üzere, küçük doz sülfamidler ve bilhassa sulfadiazine verilebilir.

Binaenaleyh bütün tedavi ateş düşürücü maddelerle, balgam sökmesine engel olmamak üzere afyon mürekkebatının ihtiyatla kullanılması tavsiye edilmiş olmakla beraber, öksürüğü yatıştırıcı ilâçlar vermekten ibarettir.

Hulâsa yeter süreli bir *yatak istirahati* hastalığın tedavisinde en önemli bir yer tutmaktadır. RAVENSWAAY ve ERICKSON hastaneye yatma devresinden itibaren, mükerrer tahammül tecrübeyle kontrol edilmek üzere, *tedricî bir beden idmanına* girişmenin faydası üstünde ısrar etmektedirler. GREENE ve ELRIDGE, SOLOMON, *nekahetli seromu* kullanmakla ateşi 24-48 saatte düşürdüklerini ve hastanın hastanede kalma müddetini önemli derecede kısalttıklarını bildirmişlerdir.

UHLMAN göğsü kütleli surette *röntgene tutmakla* alınan iyi neticeleri bildirmiştir.

## G. — TESHİS

Teşhis bakımından hastalıkta üç şekilde karşılaşılabılır:

1. Klinik tablo *grip* veya *üst teneffüs yollarının akut bir enfeksiyonu* göstermektedir. O vakit önemli cihet akla atipik pnömoniye getirmek ve akciğerde radyolojik muayene yapmaktır. Hastalığın hakikî mahiyetini anlamamak, hastayı erkenden ayağa kaldırmak gibi bir tehlikeye sebep olabilir ki, bu da komplikasyon veya nüküslere yol açabilir.

2. Klinik tablo akut bir akciğer âfeti göstermektedir. Atipik pnömoni, istisnâî derecede ağır olmazsa, bronkopnömoni ile karıştırılamaz. Akciğer konjestiyonlarıyla menşei bakteriyen pnömoniler de şu sayede ayırt edilirler: a) Balgam florasında patojen bir mikrobu hâkim olması; bunun virülansı hayvanda inokülasyon yapmakla meydana konabilir; b) radyolojik imajların daha koyu, topografik bakımdan daha sınırlı ve bilhassa daha az değişici olmaları; c) sülfamid tedavisinin besbelli şekilde ve çabuk tesir etmesi.

3. Sürüncemede kalmış şekillerde, bilhassa radyolojik imajlar akciğerin üst nahiyelerinde bulunup 20-30 günden fazla devam etmekte iseler, *akciğer tüberkülozu* ihtimalini bertaraf etmek lâzımdır (YOSKALKA). Balgamda mükerrer muayenelerle Koch basili bulunmaz ve radyolojik imajlar da ortadan kalkarlarsa teşhis atipik pnömoniye gider.

## H. — PATOLOJİK ANATOMİ

LONGCOPE; PERRONE ve WRIGHT; NEEDLES ve GILBERT ve bilhassa bu hastalıklardan ölen 42 askerin, Amerika Ordusu Patoloji Lâboratuvarında, otopsisini yapan GOLDEN'in anatomik tavsifleri leziyonların bronşiyollerde ve bronşlar etrafındaki enterstisyelde bulduklarını göstermektedir. Bu sonuncu müellif şunları bildirmektedir:

1. Mihrak şeklinde dağılmış olan ve müköz zarları erkenden tefellüs ettiren akut bronşiyolit leziyonları.

2. Bronşiyollerde irin ve nüküsle beraber, harap olmakta bulunan, tek veya toplu hüceyreler.

3. Bronşiyollerdeki irinde bakteri azdır ve bu da vakaların pek azında görülmüştür.

4. Bronşiyoller, ölümün vaktinden önce geldiği vakalarda bile, genişlemiş gözükmektedirler.

5. Bronşiyol cidarlarında mononükleer enfiltrasyonu bulunur. Bu enfiltrasyon peribronşik dokuya, alveollerin cidarlarına ve akciğer içindeki kıluvazonlara (cloison) şuaî şekilde yayılmaktadır.

6. Alveoller bazan hava ile dolu, bazan atelektaziye halde bulunmaktadırlar. İçlerinde polinükleerli irine asla raslanmamakta ve mikroorganizm bulunmamaktadır.

7. Tâli bakteriyen enfeksiyon varsa anatomik tablo değişir. O vakit evvelki âfetler bronkopnömoni veya apse husulüne ait âfetlerle yanyana bulunur.

GOLDEN, netice olarak, atipik pnömonideki akciğer lezyonlarıyla, cerahat bakterileri tarafından sürenfekte edilmemiş, grip veya kızamık vakalarındaki lezyonların birbirlerine benzediklerini bildirmektedir. Bu âfetler, hastalığın etyolojisinde, filtran bir virüsün işe karıştığını akla getirmektedirler.

Anatomik bulguları tamamlamak üzere ADAM ve yardımcılarının, süt çocuklarının ölümle neticelenen ağır atipik pnömoni vakalarında, farenks frotilerinde bulduklarına benzemek üzere, akciğerin epitelyom hücrelerinde sitoplazmik inclusion'lara (indimacalar) rasladıklarını bildirelim.

## I. — ETYOLOJİ

Bu bahiste atipik pnömoninin, çok münakaşa edilmiş olmakla beraber, henüz kesin çözüm şekli almamış bir mesele olan etyolojisinin anlatılmasına tekrar dönmekteyiz.

Muhtelif araştırmacılar atipik pnömoniyi etyoloji bakımından şu âmillere bağlamak istemişlerdir:

1. Patojen bir bakteri.
2. Evvelden bilinen veya yeni bir filtran virüs.

Bu husustaki etüdler şu esaslara dayanmaktadır: a) hasta balgamlarının doğrudan doğruya muayenesi; b) immünolojik testler; c) hayvanlara veya gönüllülere yapılan inokülasyonlar.

1° **Bakteri enfeksiyonu.** — Bu bakımdan herkesin fikri birdir: Atipik pnömoni evvelce bilinen veya yeni neviden bir virülan bakteri tarafından husule getirilmemektedir.

Bu hususta en tam inceleme DINGLE'in başkanlık ettiği bir bakteriyologlar heyeti tarafından yapılmış, bunlar bir kamptaki salgın esnasında, Amerikan Ordusu Sıhhiye Hizmeti hesabına 244 hastayı muayene etmişlerdir. Heyet farenks ve balgamda yaptığı 1,275 muayenede (balgamların bazısı bronkoscopiyle alınmıştı) mütad saprofit mikroplardan başka bir şey bulamamıştır. Bunların da herhangi bir bakteriyolojik rol oynadıklarını gösteren tecrübi bir vâkıa yoktur[\*].

[\*] L. THOMAS ve yardımcıları (*Science*, 1943, 98, 566) bazı hastaların akciğer ve balgamlarından, ayrıca farkı olmayan, bir streptokok tecrit etmişlerdir. Bu mikrop immünoloji bakımından *Streptococcus salivarius* tip I e bağlı bulunmakta olup kapsüler polisakaridi vardır. Thomas mikrobunun atipik pnömoni nekahetlileri seromiyle aglütine olduğu söylenmektedir. Mütesalip absorpsiyon de-

Yalnız bir tek müellifin, SMITH'in, atipik pnömoni ile Amerika Birleşik Devletleri'nin bazı bölgelerinde çok bulunan *coccidioidomycose* adlı bir mikoz arasında bağıntı bulunduğunu iddia ettiğine de, giderayak, temas edelim:

2° **Evvelce bilinen enfeksiyöz hastalıkların virüsleri.** — Gerek atipik pnömoniyeye tutulmuş kimselerden evvelce bilinen bir virüsü tecrit etmek, gerek bu hastalarda süzgeçten geçen bir virüse karşı antijenik bağıntı bulmak hususunda, heyeti umumiyesi itibariyle, pek az müsbet neticeler elde edilmiştir.

İncelemelerin bellibaşlı bulgularını şöylece gözden geçireceğiz:

a) *Salgın grip.* — Salgın grip virüsleri hâlen epeyce bilinmektedir: 1933 de SMITH, ANDREWES ve LAIDLAM tarafından bulunan A virüsü, 1940 da MAGILL tarafından bulunan B virüsü; 1941 de HORSFALL tarafından bulunan X virüsü, ilk iki virüs enfekte ettikleri uzviyette özel antikorlar husule getirmekte ve dağ gelinciğine karşı patojen bulunmaktadırlar.

Atipik pnömoniyi gripe yaklaştırmak ve akciğer tezahürleri yapan salgın gripin bir şekli saymak çok cazip bir düşüncedir. Ancak şimdiye kadar hiç bir müellifin atipik pnömoni vakalarından grip tipinde bir virüsü, katiyetle, tecrit edememesi ve insan veya dağ gelinciğindeki griple arasında bir immünite bağıntısı olduğunu ispat edememesi bu faraziyeye zıt düşmektedir (OWEN). DINGLE ve yardımcıları atipik pnömoni ile grip arasında bağıntı olmadığını atipik pnömoniyeye tutulmuş hastaların kanında özel antikor bulunmaması ve balgam filtrasını tavuk embriyonunun amniyotik mayisine enjekte ettikleri vakit mayinin piliç alyuvarlarını aglütine etmesiyle ispat etmişlerdir. Halbuki amniyotik mayinde grip virüsü bulunursa piliç alyuvarlarını aglütine etmektedir (HIRST reaksiyonu).

b) *Psitakoz.* — Bazı müellifler atipik pnömoniyeye tutulmuş bazı hastaların balgamında bu kuş hastalığının virüsünü tecride veya hut lâboratuvar hayvanlarıyla kuşlarda kompleman tesbiti veya mütesallip immünite deneyleriyle bu virüsün etyolojik rolünü ispata muvaffak olmuşlardır. EATON, BECK ve PEARSON, ikisi ölümle neticelenen, dört ağır vakada bu virüsü tecrit etmişlerdir. SMADEL hastalığın sporadik şekillerine tutulmuş 45 şahıstan 10

---

neyleri bu aglütinlerin, O grupundaki insan alyuvarlarına karşı, soğuk aglütinlerden farklı olduklarını göstermektedir. Bu mikro-organizmin neye delâlet ettiği belli değildir.

tanesinde psitakoz virüsüyle enfekte edildiklerine dair deliller bulunmuştur. MEYER, FAVOUR; REIMANN, HAVENS ve PRICE de buna benzer neticeler bildirmektedirler. Bu vakaların hepsinde psitakozlu bir hayvanla hasta arasında doğrudan doğruya temas olmadığı ispat edilememiştir. Ancak faraziye ilmi bakımdan kabul olunabilir. Çünkü büyük şehirlerdeki güvercinlerin bu virüsten ileri gelen latant enfeksiyona tutulabilecekleri gerek Büyük Britanya'da, gerek Birleşik Devletler'de ispat edilmiş bulunmaktadır.

Bununla beraber kendilerinde bu virüsün rol oynar gözüktüğü atipik pnömoni vakaları azdır. DINGLE ve yardımcıları etüd ettikleri 224 vakadan ancak dördünde kompleman tesbiti reaksiyonları elde edebilmişlerdir. MEIKLJOHN ve yardımcıları hastalığın urunmiyetle ağır olan, bazı sporadik şekillerinde psitakozun sebep teşkil edebileceği, fakat bilhassa salgın atipik pnömoninin mütad etyolojik âmili olamayacağı kanaatindedirler.

c) *Zührevî lenfogradüloz*. — RAKE, EATON ve SHAFER, bildirdiklerine göre, muayene ettikleri sekiz hastadan beşinde Frei reaksiyonunu müsbet bulmuşlardır. Bunun bir tesadüften ibaret olması muhtemeldir. Çünkü OWEN 23 vakada, DINGLE ile yardımcıları 244 vakada bu reaksiyonu müsbet bulamamışlardır.

d) *Lenfositer koriyomenenjit ve sıçan menengo - pnömoniti*. — DINGLE ve yardımcıları bu hastalıkların virüslerine ait olmak üzere hiç bir müsbet netice elde edememişlerdir. Diğer taraftan hâlen psitakoz, zührevî menengogradüloz, lenfositer koriyomenenjit, trahom ilâh. virüslerini birbirine yaklaştıran antijenik bağlantılar bulunduğunu; fakat bunlardan yalnız birincisinin kolayca akciğer âfetleri yaptığının malûm olduğunu düşünmek ilgi değer bir keyfiyettir.

e) *Hayvanlardaki patojen virüsler*. — BAKER, BLAKE ve yardımcıları bazı hastalarda, kedide akciğer tezahürleri yapan, bir hastalık virüsünün mevcudiyetini meydana koymuşlardır.

f) *Riketzialar*. — Nihayet HESDURFER ile DUFFALO; HORNIBROOCK ile NELSON ve DYER ile yardımcıları atipik pnömoni sendromu gösteren bazı hastalarda *Q. humması* (bazan Amerika ve Avustralya'da raslanan özel bir tifüs şekli) riketziyası enfeksiyonu delilleri bulmuşlardır.

Şu halde bazı malûm virüs ve riketziyalar atipik pnömoninin klinik ve radyolojik tablosunu meydana getirebilirler. Ancak hastalığın mütad sebebi âmili bunlar değildir.

3° **Atipik pnömoninin özel virüsü.** — Şimdi bir de hastalığın, evvelce tecrit edilmemiş, özel bir virüs enfeksiyonu olmak ihtimali bakımından incelenmesi kalıyordu. Buna ait olmak üzere gerek lâboratuvar hayvanlarında, gerek insanlarda tecrübeler yapılmıştır. Hayvan tecrübeleri, bunlarda kendiliğinden bulunan virüs enfeksiyonlar dolayısıyla, ekseriya güçlük göstermektedirler. Diğer taraftan — tıpkı ikterijen epatitte olduğu gibi — tecrübî inokülasyona hassas hayvan henüz bulunmuş gözükmemektedir. Bu bakımdan tecrübî olarak hastalık bulaştırmaktaki en iyi neticeler gönüllü şahıslardan elde edilir gözükmemektedir.

Bunlarla beraber balgam filtraları ve hastalardan elde edilen burun - farenks lavajı suları filtrasının muhtelif hayvanlara inoküle edilmesi bazı müsbet sonuçlar vermiştir. Mütad lâboratuvar hayvanları hastalığa karşı istidatlı gözükmemektedirler. Hastalığın tecrübî olarak bulaştırılması ancak birkaç nevide başarı vermiştir.

Bu bakımdan bugüne kadar elde edilen neticeler şöyledir:

a) *Fareler.* — STOKES ve yardımcıları müsbet sonuçlar elde etmişlerdir.

b) *Dağ gelinciği.* — REIMAN; REIMAN ile HAVENS ve STOKES ile yardımcıları bazı müsbet sonuçlar elde etmişlerdir. Ancak antijenik bakımdan, grip virüsünden bağımsız olan bu virüs seri halinde hastalık bulaştırma tecrübeleri esnasında kaybolmuştur.

c) *Kobaylar.* — ROSE ve MOLLOY hastalardan elde edilen materyeli, süttten yeni kesilmiş, yavru kobaylara burundan inoküle etmekle akciğerlerde leziyon yapmışlardır. Başka yollardan yapılan inokülasyonlar menfi çıkmaktadır. Erişkin kobaylarla diğer lâboratuvar hayvanlarında da inokülasyon menfidir.

d) *Mangouste.* — WEIR ve HORSFALL bu hayvana teneffüs yoluyla inokülasyon yapıldıktan sonra seri halindeki pasajlarda müsbet sonuçlar elde etmişlerdir. Tecrit edilen virüsü de tavuk ambriyonunda üretmek kaabil olmuştur.

e) *Pamuk sıçanı.* — («Cotton-rat» *Sigmodon hispidus*) ve Hamster (*Muscripetus*, Suriye'de çok bulunan küçük bir kemirici hayvan). — EATON, MEIKLJOHN ve yardımcıları bu iki nevide müsbet hastalık bulaştırma sonuçları elde etmişlerdir. 128 atipik pnömoni hastasının balgamı ve diğer 15 hastadan elde edilen akciğer dokusu materyelinin 370 pamuk sıçanına burun yoluyla inoküle edilmesi sonucu bunların %28 inde akciğer leziyonları çıkmıştır. Bu miktar şahit hayvanlardakinin 6 mislidir. Bunlarda seri halinde birkaç pasaj da yapılmıştır. Ancak, bu suretle tecrit edilen virüs

atipik pnömoni nekahetlilerinin seromu tarafından intizamsız şekilde nötralize edilmektedir. Onun için hastalığın hakikî etyolojik etkeni bu virüstür demek vakitsiz bir hüküm vermek olacaktır. Bu virüs psitakoz ve ornithose virüslerinden farklıdır (BECK, EATON ve O'DONNELL). HORSFALL, CURNEN ve yardımcıları da pamuk sıçanına tecrübî olarak hastalık bulaştırmağa muvaffak olmuşlardır. Bunlar bu hayvandaki enfeksiyonla mangouste ve insanlardaki enfeksiyon arasında antijenik bağıntı bulmaktadırlar.

Hulâsa hayvan tecrübeleriyle elde edilen sonuçlar intizamsızdır. Hastalığın bulaştırılmasına muvaffak olunan hallerde de tecrit edilen âmille insandaki hastalık arasında tam bir immünolojik bağıntı bulunduğu her vakit ispat edilememektedir.

f) **Gönüllü şahıslar.** — Az sayıdaki şahıslar üzerinde VANCE ve yardımcılarının tecrübeleri menfî çıkmakla beraber, son zamanlarda, «akut teneffüs hastalıkları komisyonu» nun Fort Bragg'de (Kuzey Carolina) hazırladığı rapor hastalığın gönüllü şahıslara seri halinde bulaştırılabileceği neticesine varmaktadır.

Bu gönüllü şahıslardan her birinin burnuna, hastalığın insanda tecrübî olarak meydana getirilmesine ait ilk serideki (bu neticeler henüz yayınlanmamıştır) müsbet vakaların balgam ve burun-boğaz lâvaju *filtrasından* 10 cm<sup>3</sup> pülverize edilmişti. Bu suretle inoküle edilen 12 kişiden üçünde, 12-14 gün sonra, atipik pnömoninin klinik ve radyolojik tablosu meydana gelmiştir. 12 kişiye *süzülmemiş* materiyelin aynı yoldan inoküle edilmesi üzerine ise, bunlardan üçünde, hastalık ancak bir haftalık kuluçka devresiyle zuhur etmiştir. Aynı materiyelin otoklavdan geçirilerek 12 gönüllü şahsa inoküle edilmesinde ise hiç bir müsbet sonuç alınmamıştır. Tecrübî olarak elde edilen 6 hastalık vakasından beşinde, enfekte edici inokülasyonun 20 nci. gününden itibaren, soğuk aglütininer yüksek titre varmışlardır.

Atipik pnömoniyeye tutululardan elde edilip içinde bakteri bulunmayan fakat muhtemel olarak virüsü ihtiva eden *süzülmüş* materiyelin, sağlam erişkinlere, burun yoluyla inokülasyonunda hastalık husule getirebileceği, böylece ispat edilmiş bulunmaktadır.

## NETİCE

Sporadik olsun, epidemik olsun, atipik pnömoni, umumiyetle, selim ve röntgende gözüken geniş âfetlerle tezat teşkil eden bir

klirik tablo göstermektedir. Bazı salgınlarda çok kimse bu hastalığa tutulabilir. Hastalığın kendini daima tipik manzarasıyla mi gösterdiği veyahut üst teneffüs yollarının bazı akut âfetlerinin hafiflemiş atipik pnömoniye mi ait oldukları henüz lâyıkiyle anlaşılammıştır. Etyoloji bakımından muhtelif virüslerin husule getirdiği bir sendromun bahis mevzuu olması ihtimali azdır. İnsanlara teneffüs yoluyla bulaşan özel bir hastalıkla karşı karşıya bulunulması daha muhtemeldir. Oto-aglütinasyon reaksiyonu bazan teşhise yardımcı etmektedir. Sülfamid tedavisinin bir tesiri yoktur.

## BİBLİYOGRAFİ

### A. — Klinik

1. ASGERMAN, A. J. (1941), *Amer. J. Roentgenol.*, 46, 175.
2. ADAMS, J. M., GREEN, R. G., EVANS, C. A. & BEACH, N. (1942), *J. Pediatr.*, 20, 405.
3. ALLEN, W. H. (1936), *Ann. Int. Med.*, 10, 441.
4. BECKER, R. P. (1943), *Cand. Med. Ass. J.*, 48, 324. ww w
5. BEZANÇON, F., JACQUELIN, A., LEHMANN, R. D. & TRIBOUT (1943), *Presse Médicale*, 41, 1867.
6. BCWEN, A. (1935), *Amer. J. Roentgenol.*, 34, 168.
7. CAMPBELL, T. A., STRONG, R. S., GRIER, G. S. & LUTZ, R. J. (1943), *J. A. M. A.*, 208, 742.
8. CORELL, H. L. & COWAN I. I. (1943), *U. S. Nav. Med. Bull.*, 41, 980.
9. CRYSLER, W. E. (1944), *Amer. J. Roentgen. Radium Therap.*, 51, 280.
10. COMMISSION ON ACUTE RESPIRATORY DISEASES (1944), *Amer. J. Med. Sci.*, 208, 742.
11. CURZWILLER, M. C., & MOORE, B. E. (1943), *Radiology*, 40, 247.
12. DANIELS, W. B. (1942), *Amer. J. Med. Sci.*, 203, 263.
13. DINGLE, J. H. ve yardımcıları, (1943), *War. Med.*, Chicago, 3, 223.
14. DINGLE, J. H. ve yardımcıları (1944), *Amer. J. Hyg.*, 34, 67, 197 ve 269.
15. DINGLE, J. H. & FINLAND, M. (1942), *New Engl. J. Med.* 227, 378.
16. DREW, W. P. M., SAMUEL, E. & BALL, M. (1943), *Lancet*, 1, 651.

17. DUGGAN, L. B. & POWERS, W. L., (1942), *U. S. Nev. Med. Bull.*, 40, 651.
18. FAVOUR, C. B. (1946), *New Engl. J. Med.*, 230, 537.
19. FAVOUR, C. B. (1944), *J. Clin. Investig.*, 23, 391.
20. ERICKSON, G. C. & RAVENSWAAY, A. C. van (199), *South Med. J.*, 37, 326.
21. GALLACHER, J. R. (1934), *Yale J. Biol. Med.*, 7, 23 ve (1941), *Yale J. Biol. Med.*, 13, 663.
22. GOLDEN, A. (1944), *Arch. Pathol.*, 38, 187.
23. GREEN, D. M. & ELDRIDGE, F. G. (1942), *Mil. Surgeon*, 19, 503.
24. HEIN, G. E. (1943), *Lacet*, 1, 431. ww ww ku
25. HEINTZELMAN, J. H. L. & SELIGMAN, A. W. (1944), *U. S. Nav. Med. Bull.*, 43, 433.
26. HELWIG, F. C. & FREIS, E. D. (1943), *J. A. M. A.*, 123, 626.
27. HORNICBROOK, J. W. & NELSON, K. R. (1940), *Pub. Health Rep.*, 55, 1936.
28. HUFFORD, C. E. & APPLEBAUM, A. A. (1943), *Radiology*, 40, 351.
29. KENNEDY, J. A. (1943), *Lancet*, 1, 769.
30. KNEELAND, J. Jr. & SMETANA, H. F. (1940), *Bull. Johns Hopk. Hosp.*, 67, 229.
31. GORNBLUM, K. & REIMANN, H. A. (1940), *Amer. J. Roentgenol.*, 44, 333.
32. LONGCOPE, W. T. (1940), *Bull. Johns Hopk. Hosp.* 67, 263 ve (1942), *Practitioner*, 148, 1.
33. LUSK, F. B. & LEWIS, E. K. (1944), *Dis. of Chest, Chicago*, 10, 19.
34. Mc CARTHY, P. V. (1943), *Radiology*, 40, 344.
35. Mac LEOD, C. M. (1943), *Med. Clin. North Amer.*, May, 27, 670.
36. MARKHAM, J. (1942), *Canad. Med. Ass. J.*, 47, 133.
37. MAXFIELD, J. R. (1939), *Texas State, Med.* 35, 340.
38. MEAKINS, J. F. (1943), *Canad. Med. Ass. J.*, 48, 333.
39. MOORE, G. B., TANNENBAUM, A. J. & SMAHA, T. G. (1942), *War. Med. Chicago*, 2, 615.
40. MOORE, N. S., WIGHTMAN, H. B. & SHOWACRE, E. C. (1944), *N. Y. State Med. J.*, 44, 689.
41. NEEDLES, R. J. & GILBERT, P. D. (1944), *Arch. Int. Med.*, 41, 980.
42. OWEN, C. A. (1944), *Arch. Int. Med.*, 73, 217.
43. PERRONE, H. & WRIGHT, M. (1943), *Brit. Med. J.*, 2, 63.
44. PETERSON, M. L., HAM, T. H., & FINLAND, M. (1943), *Science*, 97, 167.

45. PRIMARY ATYPICAL PNEUMONIA (1944), *Amer. J. Pub. Health*, 34, 347.
46. RAMSAY, H. & SCADDING, J. G. (1939), *Quart. J. Med.*, 8, 79.
47. RAVENSWAAY, A. C. van, ERRIKSSON, G. C. ve yardımcıları (1944), *J. A. M. A.* 124, 1.
48. REIMANN, H. A. (1938), *J. A. M. A.*, 111, 2377.
49. REIMANN, H. A. & HAVENS, W. P. (1940), *Aarch. Int. Med.* 65, 138.
50. RHOADS, P. S. (1943), *Radiology*, 40, 327.
51. SCADDING, J. G. (1932), *Quart. J. Med.*, 6, 425.
52. SHOWACRE, E. C., WIGHTMAN, H. B. & MOORE, N. S. (1944), *N. Y. State Med.*, 44, 872.
53. SMITH, R. H. (1944), *Ann. Intern. Med.*, 20, 880.
54. SOLOMON, E. M. (1944), *J. Lab. Clin. Med.*, 29, 493.
55. THOMPSON, J. L. (1942), *Med. Ann. District of Columbia*, 12, 171.
56. TURNER, J. C. (1943), *J. A. M. A.*, 151, 419.
57. TURNER, J. C., NISNEWIZ, S., JACKSON, E. B. & BERNEY, R. (1943), *Lancet*, 1, 765.
58. UHLMAN, E. (1943), *Radiology*, 40, 360.
59. WHITELY, J. H., BERNSTEIN, A. & GOLDMAN, M. (1942), *Mil Surgeon*, 91, 499.
60. YOSKALKA, J. S. (1944), *Amer. Rev. Tuberc.*, 49, 408.
61. YOUNG, L. E., STOREY, M. & REDMOND, A. J. (194), *Amer. J. Med. Sci.*, 205, 756.

B. — *Etyoloji*

62. BAKER, J. A. (1942), *Science*, 96, 745.
63. BECK, M. D., EATON, M. D. & O'DONNELL, R. (1944), *J. Exper. Path.*, 79, 65.
64. BALKE, F. G., HOWARD, M. E. & TATLOCK, H. (1942), *Yale J. Biol. Med.*, 15, 139.
65. COMMISSION ON ACUTE RESPIRATORY DISEASES, Fort Bragg (1945), *J. A. M. A.*, 127, 146.
66. DYER, R. E., TOPPING, N. H. & BENGSTON, I. A. (1940), *Publ. Health Rep. Wash.*, 55, 1945.
67. EATON, M. D., BECK, M. D. & PEARSON, H. E. (1941), *J. Exper. Med.*, 78, 641.

68. EATON, M. D., MEIKLEJOHN, G., Van HERRICK, W. & TALBOT, J. C. (1942), 96, 518[\*].
69. FAVOUR, G. B. (1943), *Amer. J. Med. Sci.*, 205, 162.
70. HESSDORFER, M. B. & DUFFALO, J. A. (1941), *J. A. M. A.* 116, 1901.
71. HORSFALL, F. L. Jr. (1941), *Ann. Intern. Med.* 15, 811.
72. HORSFALL, F. L. J., CURNEN, E. C. ve yardımcıları (1943), *Science*, 97, 289.
73. MAGILL, T. P. (1940), *Proc. Soc. Exper. Biol.*, N. Y., 45, 162.
74. MEIKLEJOHN, C., BACK, M. D. & EATON (1944), *J. Clin. Investig.*, 23, 167.
75. MEYER, K. P., EDDIE, B. & YANAMURO, H. Y. (1942), *Proc. Soc. Exper. Biol. N. Y.*, 49, 609.
76. RAKE, G., EATON, M. D. & SHAFFER, M. F. (1941), *Proc. Soc. Expr, Biol.*, 48, 528.
77. REIMANN, H. A., HAVENS, W. P. & PRICE, A. H. (1942), *Arch. Int. Med.*, 70, 513.
78. ROSE, H. M. & MOLLOY, E. (1943), *Science*, 98, 112.
79. SMADEL, J. E. (1943), *J. Clin. Investig.*, 22, 57.
80. SMITH, C. E. (1943), *M. Clin. North. Amer.*, 27, 790.
81. SMITH, W., ANDREWES, C. H. & LAIDLAW. P. P. (1933), *Lancet*, 2, 66.
82. STOKES, J. Jr., KENNEY, A. S. & SHAW, D. R. (1939), *Trans. College of Pyhs., Phila.*, 6, 329.
83. VANCE, D. H., SCOTT & MASON, H. C. (1943), *Science*, 98, 422.
84. WEIR, J. M. & HORSFALL, E. Jr. (1940), *J. Exper. Med.*, 72, 475.

---

[\*] Dergi ismi aslında da yoktur (mütercim).

## X. — KIZAMIK

Son yıllarda normal kan proteinlerinin, *gama-globülin* denen, antijenik bir fraksiyonu (cüz'ü) kullanılmak sayesinde kızamıktan seromla korunmak veya kızamığın şiddetini seromla azaltmak meselesi önemli derecede ilerlemeler göstermiştir. Tavuk ambriyosunda üretilen bir virüsle *kızamık aşısı* yapmak hususunda da tecrübelerle girişilmiş bulunmaktadır.

### A. — GAMA-GLOBÜLİNLE KIZAMIKTAN KORUNMAK VE KIZAMIĞIN ŞİDDETİNİ HAFİFLETMEK

Kızamıkta *nekahetli seromunun* kuluçka devresinin ilk yarısında kullanılırsa hastalıktan korunmakta, bu devrenin ikinci yarısında enjekte edilirse hastalığın şiddetini azaltmakta gösterdiği müessirlik bütün çocuk doktorlarınca malûmdur. Bu konu üzerindeki son incelemelerden STILLERMAN, MARKS ve THALHIMER'in dikkat değer çalışmalarını bir nebze belirtelim: Bu müellifler bu usulü aile içinde kızamıklılarla temas edip yaşları 6 aylıktan 15 yaşına kadar değişik 564 çocukta incelemiştir. 5-20 cm<sup>3</sup> nekahetli serumu tatbiki bu çocukların %50 sini kızamıktan tamamiyle korumuş, %49 unda kızamığı hafifletmiş ve çocukların ancak %1 inde tipik kızamık çıkmıştır.

Maatteessüf nekahetli seromunu nisbeten yüksek dozlarda enjekte etmek mecburiyeti vardır. En büyük kusuru da, her şeyden önce, kızamığa karşı kütleli korunma sağlamağa yetecek miktarda elde edilmesindeki güçlütür.

Kızamıktan korunma bakımından *normal erişkin seromu* enjeksiyonu da denenmiştir. Yalnız bu seromlardaki antikor miktarı az olduğundan bir taraftan fazla hacimde (10-80 cm<sup>3</sup>) serum enjekte etmek lâzımdır, öte taraftan da sağlanan korunma kesin değildir.

Enfeksiyon hastalıklarının antikorları plazmanın muhtelif albuminlerine, müsavi surette dağılmamaktadırlar. Antikorların en

ziyade globülinlerde toplandıkları malûmdur. Şu halde yalnız bu globülinler kullanılırsa hem enjekte edilecek mâyi miktarının azalması, hem de daha mükemmel bir korunma meydana gelmesi icap eder.

Bu yolda ilk denemeyi Mc KHAN ile CHU, hazırladıkları *placenta ekstre globüleriyle*, 1933 de yapmışlardır. Bu usul 1-4 cm<sup>3</sup> gibi küçük bir miktardan fazlasını enjekte etmek zorunda kalmamak gibi bir üstünlük göstermesine rağmen genelleşmemiştir. Bunun da iki sebebi vardır:

1: Verdiği *immünite* nekahetli seromundakinden *daha azdır*. Öyle ki, Mc KHAN, 1937 de, aile içinde veya tesadüfi olarak kızamıklılarla temas tehlikesine mâruz 2,704 çocuktan %48,5 unu koruyabilmiş, %44,4 ünde hastalığın şiddetini azaltmış ve %7 sinde de hiç bir başarı elde edememiştir. Daha esaslı ve kızamıklılarla yalnız aile içinde temasa dair bulunan daha önemli bir araştırmada da BUNDESEN ve yardımcıları (Chicago şehri Sağlık Dairesi) 678 ailede şu neticelere varmışlardır: Korunma %52,1, hastalığın hafiflemesi %43,2, başarısızlık %4,7.

2: Bir de plasenta ekstre globüleri bilhassa *yerel* veya *genel reaksiyonlar* vermektedir. Böylece KARELITZ ve yardımcıları 64 çocuktan 43 ünde şiddetli reaksiyonlar görmüş olup bunların 26 sı yerel ve 8 i geneldi. BLOXSOM da 107 çocuktan %95 inde reaksiyon husule geldiğini görmüştür. Bunlardan %81 i hafif, %14 ü şiddetlidir.

Bu seferki harpte büyük ölçüde kan transfüzyonu yapmak mecburiyeti hâsıl olması, kan ile muhtelif müştakları (*dérivé*) hakkındaki incelemelere büyük bir hız vermiştir. Bu sayede şok tedavisinde serom veya plazma kullanıldığı gibi kanın bazı fraksiyonları da tecrit edilmiş ve başarı ile kullanılmıştır: Kan gruplarının tâyini (*isohemoagglutinine'ler*); cerrahide emostaż (*mousses de fibrine*); sinir cerrahisinde fibrin zarı (*pellicules de fibrine*) ilâh. gibi. Bu mesele ile ilgili olanlar muhtelif plazma unsurlarından elde edilen müstahzarlar hakkında *Journal of Clinical Investigation*'ın temmuz 1944 tarihli nüshasında mufassal malûmat bulacaklardır.

Boston'daki Harvard üniversitesi tıp fakültesinden COHEN ile yardımcıları da plazma *gama-globülin* (*gamma-globuline*) denen parçanın tecridi hakkındaki çalışmalarını, aynı dergide, bildirmektedirler. Gama-globülinin kanda dolaşan antikorların bellibaşlı mesnedini teşkil etmek gibi ilgideğer bir hassası vardır. Araştırmacıların plazmayı unsurlarına ayırmak üzere kullandıkları usul *électropho-*

rese hâdiselerine dayanıyordu. Electrophorèse, asid veya alkali mahlûlde, bir elektrik sahasının tesirine tâbi tutulan protein moleküllerinin harekete geçmesi hassasına verilen addır. Plazmadaki muhtelif albüminleri, TISELIUS tarafından icat olunan bir cihazla, sür'at bakımından gösterdikleri farka göre ayırmak kaabildir. COHN ve yardımcıları électrophorèse sür'atinin, plazma proteinlerinin %55 ini temsil etmekte bulunan, seriden âzamî olduğunu göstermişlerdir. Seriden sonra sür'at bakımından, sıra ile, plazma proteinlerinin %13-14 ünü teşkil eden  $\alpha$  ve  $\beta$  globülinler; %7 gibi bir nisbet tutan fibrinojen; en sonra da sür'ati en ağır olan ve plazma proteinlerinin %11 ini ihtiva eden globülinler gelmektedir. Adı geçen müellifler kendi usulleriyle plazmayı 6 fraksiyona ayırmakta olup bunlardan II incisi gama globülinlerin (bunlara immünoglobüline'ler de denmektedir) %98 ini havi bulunmaktadır.

ENDERS'in yaptığı pek kesin immünolojik titrajlar difteri toksinine, eritrojen[\*] streptokok toksinine, grip virüslerinden A ya, kabakulak virüsüne ve tifodaki H antijenine karşı reaksiyon veren antikorların hemen hepsinin bu globülinlerde toplandığını göstermiştir. Bu antikorların plazmanın gama-globülini fraksiyonundaki konsantrasyonları, hastalısız erişkinlerden elde edilen, plazmadaki konsantrasyonlarının 15-30 mislidir. Pek esaslı bir cihet de gama-globülindeki antikorların nekahetli seromunda bulunan antikorlar derecesinde veya onlara üstün olmalarıdır. Gama-globülinlerdeki antikor titri, lâboratuvar şartlarında, pek uzun zaman baki kalmaktadır.

Kızamık antikorlarını meydana koymak ve miktarlarını ölçmek üzere elde immünolojik bir deney yoktur. Fakat kızamık antikorlarının, plazmada, diğer enfeksiyon antikorlarından başka bir yerde bulduklarını düşündürecek bir sebep de yoktur. Zaten kızamıktan korunma hususunda gama-globülin kullanmakla elde edilen pek parlak sonuçlar da bunu ispat etmektedir.

Bu hususta aile içinde kızamık kapma tehlikesine mâruz 891 çocuk üzerinde, ilk klinik denemelere teşebbüs edenler STOKES, MARIS ve GELLIS olmuştur. Bu müellifler çocukların %71,4 ünü bu usulle korumuşlar ve %28,5 unda da aynı usulle hastalığın şiddetini azaltmışlardır. Hiç bir vakada başarısızlık görülmemiştir. Kendileri şu dozları şalık vermektedirler:

[\*] Eritrojen (érythrogène) kelimesi, burada, egzantem yapan anlamına gelmektedir (mütercim).

	Hastalığın şiddetini azaltmak için	Hastalıktan korunmak için
5 yaşından küçük çocuklarda . . .	0,25-0,5 cm <sup>3</sup>	2,0-2,5 cm <sup>3</sup>
6-12 yaşındakilerde . . . . .	1,0 -1,5 cm <sup>3</sup>	4,0-5,0 cm <sup>3</sup>

Müellifler vücut ağırlığının libresi (450 gr.) başına, 12 yaşına kadar, hastalığın şiddetini azaltmak için 0,02 cm<sup>3</sup> ve hastalıktan korunmak için 0,08 cm<sup>3</sup> gama-globülin verilmesi gerektiğini hesap etmektedirler. Kızamıkta koplik lekeleri devresinde gama-globülinlerin tatbik edilmesi hastalık seyrini, bir dereceye kadar, elverişli şekilde tâdil eder gözükmektedir.

Bu hususta ikinci bir etüd ORDMAN, JENNINGS ve JANEWAY tarafından yapılmış ve bu araştırmacılar 1 yaşından küçük çocuklara 2 cm<sup>3</sup>, 1-5 yaşındakilere 2,5 cm<sup>3</sup> ve 5 yaşından büyüklere 5 cm<sup>3</sup> gama-globülin enjekte etmişlerdir. Enjeksiyon, çocuk korunmak isteniyorsa, hasta ile teamsından itibaren 5 gün içinde; sadece hastalığın şiddeti azaltılmak isteniyorsa temastan itibaren 9 uncu günde yapılıyordu. Bu çalışma, aile içinde, sıkı bir kontaminasyon tehlikesine mâruz çocuklar üzerinde yapılmıştır. Neticeler aşağıdaki cetvelde görülmektedir:

*İnoküle edilen ve edilmeyen çocuklar*

Maksat	Çocuk sayısı	Sonuçlar					
		Kızamık çıkarmayanlar		Hafif kızamık çıkaranlar		Tipik kızamık dökenler	
		sayı	Nisbet (%)	Sayı	Nisbet (%)	Sayı	Nisbet (%)
Korumak .....	31	26	84	5	16	0	0
Hastalığı hafifletmek	31	18	58	12	39	1	3
Enjekte edilen çocuk toplamı .....	62	44	71	17	27	1	2
Şahitler .....	46	3	7	2	4	41	89

Şu halde elde edilen sonuçlar kızamıkta nekahetli seromünün verdiği neticelere üstün gözükmektedir.

Son zamanlarda JANEWAY, kızamığa yakalanmak tehlikesine mâruz bulunan, 1,168 çocuğa gama-globülin enjekte etmiş; bunların %65,8 i tamamiyle korunmuş, %31,3 ü hafif kızamık dökmüş ve yalnız %2,9 u tipik kızamığa tutulmuştur. JANEWAY vücut ağırlığının libresi başına 0,1 - 0,075 cm<sup>3</sup> lük bir dozun korunma sağladığı ve 0,025 - 0,02 cm<sup>3</sup> lük dozla hastalığın hafifletildiği kanaatinde dir.

New-York City'de GREENBERG, FRANT ve RUTSTEIN tarafından, şu sıralarda, yayınlanan bir çalışmada gama-globülinlerden alınan sonuçlar plasenta globülinlerinden alınanlarla kıyaslanmaktadır. İmmünolojik miktar tâyinleri gama-globülinlerdeki antikorların plasenta ekstralarındakinden daha fazla olduklarını göstermiştir. Bu hususta birçok nûmunelerin tahlilinden elde edilen neticeleri aşağıdaki cetvelde görmekteyiz:

	Gama - globülinlerde	Plasenta globülinlerinde
<b>Kimya bakımından :</b>		
Albümin konsantrasyonu (100 cm <sup>3</sup> de gr. ile)	15,3-22,4	4,4
Electrophorèse ile tahlil :		
Alfa globülin (%) .....	0,4	29
Beta „ (%) .....	0,14	38
Gama „ (%) .....	85-89	33
<b>İmmünoloji bakımından :</b>		
Antidifterik toksin .....	0,4-1,1	0,024
Gripin A virüsü		
Kompleman tesbiti .....	0,7-4,0	< 0,04
Hirst deneyi .....	0,5-2,0	0,06
Farelerin korunması .....	0,8-1,7	0,033
Kabakulak: kompleman tesbiti .....	0,7-14	< 0,04
Tifo		
H aglütinini .....	0,2-2,0	0,02
O „ .....	0,1-1,0	0,5
Streptokok antitoksini .....	0,5-1,1	Tâyin edilmemiştir.

Doğrudan doğruya meydana çıkarılamıyan kızamık antikorlarının da plasenta globülinlerinde olduğu üzere gama-globülinlerde toplanmaları gerekmektedir.

GREENBERG ve yardımcılarının çalışması klinik bakımından, yaşları 6 aydan 6 yıla kadar değişen ve aile içinde enfeksiyon kapmak tehlikesine mâruz kalan, birçok çocuğa taallük etmektedir. Ça-

lışmada bunlar üç grupta incelenmişlerdir: a) gama-globülinlerle kızamıktan korunanlar; b) plasenta ekstreleriyle korunanlar; c) şahit grup.

Sonuçları yaşa, cinse, enjekte edilen doza, enjeksiyon tarihine göre değerlendirmenin önemi malümdür. Diğer taraftan elde edilen sonuçlar ancak klinikteki kriteriyomlara göre kıyaslanabileceğinden, New-York City Sağlık dairesi hekimleri bütün çocukları muayene ederek kızamığın şiddetini aşağıdaki dört kriteriyoma göre tesbit etmişlerdir: Burun nezlesi ve konjonktivit, ateş ve egzantem. Bu arazlardan herhangi birine şiddet bakımından 1, 2 veya 3 numara veriliyordu. Kızamığın çıkmamış olması, hafif olması, orta veya ağır derecede bulunması hallerini göstermek üzere de bu rakamlar cem olunmaktaydılar. Neticeler şöyledir:

1. *şahit grup*: 65 çocuk. — Bunlardan 54 ü kızamık çıkmamıştır (morbidite nisbeti %83). Kızamıklılardan 11 inde (%20) hastalık hafif, 12 sinde (%22) orta şiddette ve 31 inde (%57) ağır olmuştur.

2. *Plasenta ekstreleri*: Adale içine standard 5 cm<sup>3</sup> ekstre enjekte edilen 90 çocuk. — Bunlardan %23,3 ü şiddetle kızamığa tutulmuş; % 38,9 u tamamiyle korunmuş; %37,7 sinde kızamık şiddetini kaybetmiştir (bunlar arasında %70 inde kızamık hafif ve %30 unda orta şiddette olmuştur).

Bu gruptaki vakaların 37 si (%41) enjeksiyona karşı reaksiyon vermişlerdir. Reaksiyonlardan 23 ü 1-2 gün süren ağrı, kızartı ve sertlikle müterafık yerel reaksiyonlardı. 13 vakada da iştahsızlık uykusuzluk, ajitasyon ve ateşle müterafık genel reaksiyon görülmüştü.

3. *Gama-globülin*: Adale içine 2 cm<sup>3</sup> standard müstahzar enjekte edilen 814 çocuk. — *Elde edilen sonuçlar* şöyledir: 641 çocuk (% 78,7) tamamiyle korunmuş ve hastalığa tutulmamıştır. 160 çocukta (%19,7) hafif kızamık görülmüş ve 13 çocukta (%1,6) kızamık orta dereceye varmıştır. İnoküle edilen çocuklardan hiç birinde şiddetli kızamık çıkmamıştır.

814 çocuktan yalnız 7 sinde (%1 den az) reaksiyon görülmüştür. Bunlardan 5 i, enjeksiyon yerinde hafif sertlik bulunmasından ibaret, yerel reaksiyonlar olup birkaç saatte geçmişlerdir. Geri kalan 2 si orta derecede ateş yükselmesi idi.

Neticelerin *yaşa göre dağıtımı* aşağıdaki cetvelde görülmektedir:

Yaşlar	İnoküle le edi- lenler	Kızamık çıkarmayanlar		Hafif kızamık		Orta şiddette kızamık	
		Miktar (Adet)	Nisbet (%)	Miktar (Adet)	Nisbet (%)	Miktar (Adet)	Nisbet (%)
6-9 aylık .....	86	84	97,6	2	2,3	0	0,0
9-12 " .....	84	77	90,7	6	7,1	1	1,1
1 yaşında .....	236	189	80,0	44	18,6	3	1,3
2 " .....	169	132	78,1	35	20,7	2	1,2
3 " .....	129	92	71,3	35	27,1	2	1,6
4 " .....	61	39	64,0	19	31,1	3	4,9
5 " .....	41	25	61,0	15	36,5	1	2,4
6 " .....	8	3	37,5	4	50,0	1	12,5
toplam .....	814	641	78,7	160	19,7	13	1,6

En küçükler âzamî derecede korunmaktadırlar. Bu bakımdan 1 yaşından küçüklerde enjekte edilen gama-globülinlerle birlikte annelerinden gelen gama-globülinlerin de rolü olması muhtemeldir. Daha büyüklerde elde edilen immünite daha az derecedir. Bunun sebebi aşıkârdır. Çünkü yaşa bakmadan herkese 2 cm<sup>3</sup> gama-globülin enjekte edildiğinden bunlarda vücut kilosuna düşen anti-kor miktarı da, önemli derecede, azalmıştır. Zaten maksat en küçükleri tamamiyle korumak, büyükleri ise hafif kızamığa yakala-tıp kendilerinde devamlı aktif immünite kalmasını sağlamaktır.

Neticelerin *kuluçka devresine* göre dağıtımları gama-globülin hasta ile temastan itibaren 3-8inci günler arasında enjekte edilmişse iyi sonuç alındığını göstermektedir. Bu iki zaman sınırı arasında erken veya geç enjekte edilmiş olmanın belirli bir farkı yoktur.

Gama-globülinlerin tam korunma vakalarında verdikleri *pasif immünitenin* devam süresi ORDMAN ve yardımcıları tarafından incelenmiştir. Bu araştırmacılar gama-globülin enjekte edilen çocukların, enjeksiyondan itibaren, 5-14 gün sonra kızamıklılarla sıkı sıkıya temas halinde getirildikleri vakit katiyen hastalığa tutulmadıklarını görmüşlerdir. Buna karşı okul çocuklarındaki müşahedeler tam pasif immünitenin 7-9 uncu haftalara kadar sürdüğünü göstermektedir. Zira bu çocuklar yeniden kontaminasyona mâruz kalınca kızamığa tutulmuşlardır.

**Netice.** — Seromla kızamık profilaksisi veya kızamığı hafifletilmesi hakkında evvelce tatbik olunan usullere karşı gama-globü-

linlerin şu bakımlardan büyük üstünlükleri vardır: a) gama-globülinleri büyük ölçüde elde etmek mümkündür; b) Az miktarda elde edilmeleri maksada yetmektedir; c) En aşağı nekahetli serumu derecesinde immünite vermektedirler; d) İstenmedik reaksiyonlara sebep olmamaktadırlar. Gama-globülinler istikbalin seçme usulü olacak gibi gözükmektedirler.

Gama-globülinler kızamıktan başka şu hastalıklarda da incelenmişlerdir:

a) *Su çiçeğinden korunmakta (JANEWAY)*. — Usul bu hastalığın bulaşmasına karşı fayda eder gözükmektedir.

b) *İkterijen epati salgınlarından korunmakta*. — STOKES ve NEEFE bulaşıcı ikter salgınının hüküm sürdüğü bir kampta vücut ağırlığının kilosu başına 0,15 cm<sup>3</sup> gama-globülin enjekte etmekle pek ilgideğer sonuçlar elde etmiş bulunmaktadırlar. Bu müellifler kızamıkta bu maddenin enjekte edilmesi hallerinde serum sonrası ikterler çıkmadığını görmeleri üzerine salgın iktere karşı gama-globülin kullanmayı düşünmüşlerdi.

Son zamanlarda S. S. GELLİS, J. STOKES Jr. ve yardımcıları (*J. Amer. Med. Ass.*, 1945, 128, 1062) gama-globülinlerin salgın epattitten korunmaktaki tesirlerini teyit etmişlerdir. Salgına mâruz bütün şahıslara *vücut ağırlığının kilosu başına 0,3 cc. düşmek üzere, derhal, gama-globülin* enjekte edilmesi ikter çıkmasını hiss olunur derecede azaltmaktadır. 500 askerlik gruplarda alınan neticeleri şahitlerle beraber gösteren aşağıdaki cetvel de bu hali belirtmektedir:

Gruplar	Şahit gruplar		γ globülinle korunan gruplar		
	B	D	A	C	HQ
15 ağustos - 27 kasım (γ Globülin kullanmazdan önce ikter vak'aları)	81	35	56	19	4
3 aralık - 15 ocak (γ globülin kullandıktan sonra ikter vak'aları)	21	4	1*	1*	1

[\*] Bunlara γ globülin enjekte edilmemiştir.

Daha önemli diğer bir tecrübeye müellifler 10,736 askerlik bir grupta 335 ikter vakası (%3,34) tesbit etmişlerdir. Hâlbuki gama-

globülin enjekte edilen 1732 kişilik diğer bir seride vaka sayısı 9 a (%0,52) inmiştir. Buna karşı gama-globülin hastalığın istilâ devresinde enjekte edilirse, konjonktivada sarılık çıkmazdan önce yapılmış bile olsa, epatitin zuhur etmesi, nüküslerin müddet ve ağırlıkları, lâboratuvar muayenelerinin marazî netice verme müddetleri ve nüküslerin sıklığı bakımından hiç bir fark görülmez (S. S. GELLIS, J. STOKES ve yardımcıları, *J. Amer. Med. Ass.*, 1945, 123, 1158).

c) *Boğmaca öksürüğünde*: Son zamanlarda (*J. Pediatr.*, 1945, 23, 555) J. R. LAPIN bu hastalıkta, korunma ve tedavi bakımından gama-globülin kullanılması hakkında bir makale yazmıştır. Müellif, aile içinde boğmaca öksürüğü bulaşması tehlikesine mâruz, 10 çocuğa profilaktik olarak 48 saat aralıkla, deri altı cıvık üzere, iki kere 2,5 cc. gama-globülin enjekte etmiştir. Bu çocuklardan 7 si boğmacaya hiç tutulmamış, 3 ü ise kusmaksızın hafif bir boğmaca geçirmişlerdir. Müellif boğmacaya tutuldukları teeyyüt eden 25 çocuğa da, hastalığı hafifletmek üzere, 2 gün ara ile 2-5 doz 2,5 cc. gama-globülin tatbik etmiştir. Hastalardan biri adamakıllı salâh göstermiş (öksürük nöbetleri ve kusma geçmiştir); 11 i salâh göstermiş ve 7 sinin durumu değişmemiştir. Enjekte edilen müstahzar iperimmünize boğmaca öksürüğü seromu olup Amerika Birleşik Devletleri'nde Cutter Laboratories, Berkeley, Calif. tarafından «Hyper-tussis» adıyla spesiyalite haline getirilmiştir.

#### BİBLİYOGRAFİ

1. BLOXSOM, A. (1941), *Texas State J. Med.*, 37, 302.
2. BUNDESEN, N. N., FISHBEIN, W. I., ABRAMS, I. R. & MILLER, R. D. (1940), 115, 104.
3. COHN, E. J., ONCLEY, J. L., STRONG, L. E., HUGUES, W. L. Jr. & ARMSTRONG, S. A. Jr. (1944), *J. Clin. Investig.*, July, 23, 417.
4. ENDERS, J. G. (1944), *J. Clin. Investig.*, July, 23, 510.
5. GREENBERG, M., FRANT, S. & RUTSTEIN, D. D (1944), *J. A. M. A.*, 126, 944.
6. JANEWAY, C. A. (1944), *J. A. M. A.*, 126, 678.
7. KARELITZ, S., GREENWALD, C. K. & KLEIN, A. J. (1937), *J. Pediatr.*, 10, 170.
8. Mc KHANN, C. F. & CHU, F. T. (1943), *J. Infect. Dis.*, 52, 268.

9. Mc KHANN, C. F. (1937), *J. A. M. A.*, 109, 2034.
10. ORDMAN, C. W. JENNINGS, C. G. & JANEWAY, C. A. (1944), *J. Clin. Investig.* July, 23, 541.
11. STILLERMAN, M., MARKS, H. H. & THALHIMFER, W. (1944), *Ann. J. Dis. Clin.*, 67, 1.
12. STOKES, J. Jr., MARIS, E. P. & GELLIS, S. S. (1944). *J. Clin. Investig.* 23, 531.
13. STOKES, J. Jr. & NEEFE, J. R. (1945), *J. A. M. A.* 127, 144.

## B. — KIZAMIK AŞISI

Geçen yüzyıl başlangıcındanberi muhtelif araştırmacılar kızamığı, kan veya burun-boğaz lâvaja suları vasıtasıyla, maymun veya insanlara bulaştırmağa çalışmışlardır. Bu denemelerden elde edilen sonuçları değerlendirmek bazan güç veyahut bulaştırılan virüsün kızamık virüsü olmayıp vaksin cinsinden bir filtran virüs olduğu kanaatine varılmıştır. Bu çalışmaların intikadî bir özeti SHAFFER, RAKE, STOKES ve O'NEIL'in 1941 de yayınladıkları makalede çıkmıştır.

Bu dört müellif, tecrübî ve klinik bir deneme serisinde, kızamığı tecrübî olarak hem maymuna, hem insana bulaştırmağa muvaffak olduklarını, kızamık virüsünü tavuk ambriyonunun koriyo-allantoid zarında ürettiklerini; kültür vasatında üretilen bir virüsle çocuklarda, salgından ileri gelen ağır şekilde kızamığa karşı kendilerini korumak üzere, hafif bir kızamık hastalığı meydana getirdiklerini bildirmektedirler.

1° İnsan kızamığının tecrübî olarak bulaştırılması. (RAKE, ve SHAFFER; SHAFFER, RAKE, STOKES ve O'NEIL).— *Bulaştırma* şu iki materyelle yapıyordu:

- a) Kızamığa tutulmuş birçok çocuğun kanlarından yapılan *mahlût* veya kızamıklıların burun-boğaz suları;
- b) Kızamıklıların kan plazmalarının, klâsik GOODPASTURE ve WOODRUFF usuliyile, tavuk ambriyonu koriyo-allantoid zarına enjeksiyonundan ileri gelen materyel.

Kızamık virüsünü havi olduğu farzedilen bu materyel tavuk ambriyonunda 3 den 36 ya kadar pasaj yaptırılarak muhafaza ediliyordu.

Tecrübî bulaştırma deneyleri sonucu şöyledir:

a) *Maymundaki (Maccus mulatta)* sonuçlar aşağıdaki 2 cetvelde görülmektedir:

I. — *İnsan kanı veya burun-boğaz lâvaji suyunun inokülasyonu.*

	İnoküle edilen maymun sayısı	Müsbet sonuçlar sayısı	Kuluçka devresi	
			Sınırlar (gün)	Ortalama süre (gün)
Kan .....	11	10	3-15	9,3
Lâvaj suyu ...	19	13	4-18	10,1
İkisi birden ....	5	4	5-12	8

II. — *İnsan virüsü ve tavuk ambriyonunda üretilen virüsle alınan sonuçlar:*

	Hayvan sayısı	Müsbet sonuçlar		Ortalama kuluçka devri (gün)	Egzantem	Enantem	Burun nezlesi	Konjonktivit	Ateş	Nötropeni	Genel rahatsızlık
		Miktar	%								
İnsan materyeli	35	27	77,1	9,8	100	48,1	3,7	22,2	37	92,3	18,5
Koriyo-Allantoic materyeli	47	33	70,2	8	100	45,5	15,2	42,4	24,8	87,9	30,3

II nci cetveldeki arazlara göre maymuna bulaştırılan hastalığın kızamık olduğunda şüphe yoktur. Müsbet sonuçlar yüzdesi gerek insandan alınan materyel, gerek tavuk ambriyonunda üretilmiş virüs kullanıldığı zaman, aşağı yukarı, aynı çıkmaktadır. Bunlarda husule gelen kızamık umumiyetle hafif olup ateş orta derecede, öksürük ve burun nezlesi ise azdır. Fakat şiddetli kızamık vakaları da çıkabilir. Kuluçka devresi 6-12 gün arasında değişmektedir. En mühim olay da insandan alınan materyel veya koriyo-allantoic ekstreşiyle, tecrübi olarak, kızamığa yakalanan hayvanın ondan sonra ikinci bir musabiyete karşı muaf kalmasıdır.

Kendilerine *kızamıklı kanı*, deri altı olarak 2 cm<sup>3</sup> miktarında tatbik olunan, 7 çocukta müsbet sonuçlar %100 ü bulmuşlardır.

Hastalıkta egzantem, koplük lekeleri, konjonktivit, nötropeni, urunmikrılık ve ateş bulunuyordu. Kuluçka devresi 8-12 gün sürmekteydi. Hastalığın ağırlığı değişik derecedeydi.

*Tavuk ambriyonunda üretilen virüs* kullanıldığı zaman başarı derecesi değişik çıkmaktaydı.

SHAFFER ve yardımcıları bu usulle, ilk seri olarak, 30 çocuğu inoküle etmişlerdir. Bunlardan 4 ünde (%11) koplük lekesi, gözburun akıntısı ve lökopeniyle müterafık olmak üzere şüphe götürmez hafif kızamık vakaları bulmuşlardır. Bu çocuklardan ikisinde fazla olarak egzantem, genel kırıklık ve ateş de vardı. Çocuklardan 7 sinde (%19) hafif nezle alâmetleriyle şüpheli koplük lekeleri görülmüştür. Bu arazlar materiyelin inokülasyonundan 8-15 gün sonra meydana gelmekteydiler. Neticelerdeki intizamsızlık kısmen de çocukların seçime tâbi tutulmamalarından ileri gelmiştir. Bunlar kızamığa istidatlı addolunmakla beraber, göze çarpmıyan, hafif bir kızamık geçirmek dolayısıyla immünite kazanmış olabilirlerdi.

Daha büyük ölçüdeki bir incelemede STOKES, O'NEIL, SHAFER, RAKE VE MARIS kızamık virüsünü 184 çocuğa inoküle etmişlerdir. Bunlar doğdukları zamandan beri, müesseselerde, hekim nezareti altında bulunmaktaydılar. Bu sayede daha önce kızamık geçirip geçirmediklerini bilmek kaabildi. Enfektan materiyel şu şekillerde inoküle edilmiştir:

1. *Burun damılası* (her burun deliğinde 1 cm<sup>3</sup> virüs süspansiyonu);
2. *Enhalasyon* (pülverizatörle her burun deliğine 1 cm<sup>3</sup> lük ve incecik zerrelere halinde damlatılması);
3. *Deri altından* 2 cm<sup>3</sup> virüs süspansiyonu *enjeksiyonu*;
4. *Derm içi* olarak 0,2-1,0 cm<sup>3</sup> virüs süspansiyonu *enjeksiyonu*.

Enjekte edilen mahlül esas materiyelin, tavuk yumurtasında 3 den 66 ya kadar pasaj yapmasına göre, 1:10 dan 1:10,000 e kadar sulandırılmasıyla elde edilmekteydi.

İnoküle edilen 184 çocukta şu sonuçlar alınmıştır: 6 başarısızlık, 41 şüpheli vaka, 67 pek hafif kızamık, 45 hafif kızamık ve 25 orta şiddette kızamık (şüphe götürmez koplük lekesi göstermeyen vakalar şüpheli sayılmışlardı). Diğer deyimle inoküle edilen çocuklardan 137 si, yâni %74 den fazlası, tipik koplük alâmeti göstermiş olup buna da ekseriya egzantem, ateş, burun nezlesi veya konjonktivit gibi arazlar, değişik şiddette olmak üzere, katılmışlardır. Kuluçka devresi alelâde kızamıktakinden biraz daha kısadır. Kendilerine virüs inoküle edilen çocukların gösterdikleri klinik tabloda en

göze çarpan şey öksürük ve genel kırıklık halinin pek hafif olması veya hiç bulunmamasıdır. Hastalık, şiddeti azalmış olarak, meydana gelmektedir. Bu sebeple müellifler *virüsün tavuk allantoid zarında üretilmekle virülânsının azaldığı* kanaatine varmaktadırlar.

Aşağıdaki hallerde inokülasyon sonuçları önemli fark göstermektedirler:

1. Enjekte edilen materyelin mayi halinde buz dolabında muhafaza edilmesi veya kurutulmuş olması;
2. Virüsün tavuk yumurtasındaki pasaj miktarı ve enjekte edilen mahlûlün sulandırılma derecesi.

Buna karşı *inokülasyon yolunun önemi* vardır. Burun damlası kesin neticeler vermemekte olup, bu usulün bırakılması lâzımdır; en iyi usul, %80 müsbet sonuç veren, *derm içi inokülasyonla %98* başarı veren *burun pülverizasyonudur*.

Nihayet tecrübî olarak meydana getirilen şiddeti azaltılmış kızamık vakalarında pek ilgideğer bir hal de görülmüştür. Bu da hastalığın *temasla* başka çocuklara *geçmesi* ve bunlarda da aynı az şiddetli kızamığın meydana gelmesidir. Şu halde tavuk yumurtası kültüründe kızamık virüsünün şiddetinin azaltılması hali insan uzviyetine yapılan pasajda da böyle kalmakta ve virüs tam bir virülans derecesi kazanmamaktadır.

1943 de Rake üç seri çocuktaki virüs inokülasyonu tecrübesi neticelerini yayınlamıştır. Denemeler ceman 1,281 çocukta yapılmıştır. Bunlardan 839u iyice takip edilmiş ve 450 sinin, *yâni %54* kadârının hafif kızamığa ait şüphe götürmez arazlar gösterdiği tesbit olunmuştur. Eğer bu kızamık salgını esnasında sonraki sırayet ihtimallerinin tecrübî kızamıkla araştırılması istenecek olursa bu nisbete bilmenin önemi vardır.

**2° Tavuk ambriyonunda üretilen virüsün aşî bakımından tesiri.** — MARIS, RAKE, STOKES, SHAFFER ve O'NEIL, başlangıç mahiyetindeki bir incelemede, kendilerine virüs inoküle edilen çocukların kızamığın doğrudan doğruya bulaşması veya kızamıklıların kanının enjekte edilmesi bakımından ne durumlar gösterdiklerini araştırmışlardır.

Tavuk yumurtasında pasaj yaptırılmış kızamık virüsüyle inoküle edilen 22 çocuk bir kızamık hastasıyla sıkı sıkıya temasa getirilmiştir. Bu temas virüs inokülasyonundan az veya çok sonraki bir tarihte yapıyordu. Yalnız âzamî fasıla bir yıl kadardı. Çocuklardan 3 ünde tipik kızamık, 1 indi hafif kızamık ve 3 ünde asgarî

derecede (maladie à minimum) kızamık çıkmı şve 15 i muaf kalmıştır.

İnoküle edilmiş 24 çocuğa da 5 hafta ile 8 ay arasında değişen fasılalarla deri altından veya adale içinden 20 cm<sup>3</sup> kızamıklı kanı enjekte edilmiştir. Bunlardan 3 ünde tipik kızamık, 2 sinde hafif kızamık, 5 inde en hafif şekilde kızamık çıkmış ve 13 ü muaf kalmıştır.

Her iki seri cemedilecek olursa *tavuk yumurtasında üretilen virüsten ileri gelen tecrübî kızamığın 45 çocuktan 40 ını tam veya kısmen koruduğu görülmektedir.* Bu koruma inokülasyondan itibaren 8 ay veya 1 yıl sonra da baki kalmaktadır.

3° **Netice.** — Bu çalışmalarda incelenen şahıs miktarı, nihai bir hüküm verilmesine müsaade edecek kadar, fazla değildir. Bununla beraber kızamık virüsünün, tavuk embriyonu koriyo-allantoid zarında üretilerek, istidatlı çocuklara inoküle edilmesi sonucu bunları hastalık bulaştırıcı temaslara karşı önemli derecede koruduğu aşikârdır. Kızamığa karşı bu şekil aktif immünizasyonun günlük pratikte ne derece yer tutacağını istikbal gösterecektir.

#### BİBLİYOGRAFI

1. MARIS, E. P., RAKE, G., STOKES, J. Jr., SHAFFER, M. F. & O'NEIL, G. C. (1943), *J. Pediatr.*, 23, 17.
2. RAKE, G. (1943), *J. Pediatr.*, 23, 376.
3. RAKE, G. & SHAFFER, M. F. (1949), *Nature*, 144, 672.
4. " " " " " " (1940), *J. Immunol.*, 38, 177.
5. SHAFFER, M. F., RAKE, G., STOKES, J. Jr. & O'NEIL, G. C. (1941), *Immunol.*, 41, 241.
6. STOKES, J. Jr., O'NEIL, G. C., SHAFFER, M. F. & MARIS, E. P. (1943), *J. Pediatr.*, 23, 1

## XI. --- LEKELİ HUMMA

1914-1918 harbinde olduğu gibi, bu seferki harpte de, bilhassa Doğu Avrupa ülkelerinde, fakat Hırvatistan ve 1944 başlangıcında Napoli'de görüldüğü üzere başka yerlerde de, lekeli humma kendini göstermiştir. Orduların hareketleri, halkın zorla sürülmesi ve her yerde bitlilerin miktarını önemli derecede artıran fena ijiyen şartları göz önüne getirilirse neticenin böyle olacağı meydandadır.

Esirler ve sürgünler yeteri kadar sıhhi şartlar içinde geri gelmeyecek olurlarsa lekeli humma Batı Avrupa için büyük bir tehlike teşkil edebilir. Lekeli hummadan korunma vasıtaları ve bu tehlikeli hastalığa karşı faydalı ilâçlar, her zamandan ziyade, göz önünde tutulmalıdır.

Lekeli humma alanında son zamanlarda elde edilen bazı yenilikleri gözden geçireceğiz. Bunlar aşı ve ensektisidler gibi *korunma vasıtaları* ile kimya maddeleri ve seromlar gibi *tedavi vasıtalarıdır*.

### A. — LEKELİ HUMMA PROFİLAKSİSİ

1. **Cox aşısı.** — Lekeli hummada bizim tecrübemizin, BLANC aşısı ve LAIGRET - DURAND aşısı gibi son yıllarda Kuzey Afrika'da parlak sonuçlar veren, *diri* aşılarda olmasına karşı Amerika epidemiyologları gayretlerini *ölü aşılar* [\*] yapıp kullanmağa hasretmişlerdir. Bunlar arasında en yayılmış olanı da, enfekte bitlerin barsağından tecrit olunan mikropla hazırlanan Almanların klâsik WEIGL aşısı bir tarafa bırakılacak olursa, *Cox aşısıdır*. Bu aşı 1938 de, tavuk ambriyonunun yumurta sarısı kesesinde, *Rickettsia provazecki* üreterek meydana getirilmiştir.

Salgın (beşerî) lekeli humma enfeksiyonu etkeninin tavuk ambriyonu dokularında üretilebileceği anlaşılınca Cox tavuk ambriyonu dokusunun hepsi veya koriyo - allantoid zarı kullanılacak yerde

[\*] Kolayca anlaşılacağı üzere *diri* ve *ölü* kelimeleri aşı hazırlamakla canlı ve cansız mikrop kullanılmasına delâlet etmektedir (mütercim).

*rickettsia yumurta sarısı kesesine ekilecek olursa* daha zengin bir kültür elde edildiğini gördü. Onun bulduğu aşı bu esasa dayanmaktadır. Bu aşının hazırlanmasını şöylece özetlemekteyiz (DYER): Tutmuş tavuk yumurtaları 6-7 gün etüvde bulundurulurak ambriyon haline getirilir. Enfektan *rickettsia* süspansiyonu da, bu müddet sonunda, uzun bir iğne ile yumurtanın bir ucundaki hava boşluğundan geçirilerek yumurta sarısı kesesine ekilir. Sonra yumurtalar ambriyon ölünceye kadar etüvde tutulur. Ambriyon 5-7 günde ölmektedir. O vakit yumurta dokuları (nesiçler) çıkarılarak fizyolojik seromda yıkanır ve alüminyum oksidi (alundum) ile beraber ezilir. Sonra bu mahlût %0,5 nisbetinde formolü havi fizyolojik seromda %10 luk süspansiyon haline getirilir.

Bu aşı kobayı periton içi öldürücü dozda *rickettsia* enjeksiyonlarına karşı koruyabilmektedir (COX ve BELL).

Cox aşısı insana da tatbik olunmuştur. Geniş ölçüde yapılan bir tecrübenin sonuçları gizli tutulmuş[\*] ve henüz yayınlanmamış olmakla beraber 1942 de aşı Amerika ordusunda, mecburî şekilde, tatbik olunmağa başlanmıştı.

*Cox usuliyile lekeli humma aşısı* birer hafta aralıkla, deri altı olarak, 1 cm<sup>3</sup> ölü *rickettsia* süspansiyonu enjekte etmek suretiyle yapılmaktadır. [Son zamanlara kadar birer hafta aralıkla 3 defa 1 cm<sup>3</sup> aşı enjekte ediliyordu. Fakat tecrübe iki enjeksiyonun yettiğini göstermiştir].

Aşının verdiği immünitenin süresi bir yıl olarak tahmin edilmekte ve altı ay sonra 1 cm<sup>3</sup> lük mükerrer aşıyle immünitenin kamçılanması salık verilmektedir. Hastalığın epidemiyolojisi göz önünde tutulursa mükerrer aşığı tercihan kasım veya şubatta yapmak lâzımdır.

Aşının tam korunma mı sağladığı, yoksa ağır bir lekeli humma enfeksiyonunun tehlikelerini mi azaltmakla kaldığı hâlâ münakaşa edilmektedir. Lekeli hummanın aşısızlardaki ağırlığına karşı aşıllardaki selim geçişi, son zamanlarda, lâboratuvar enfeksiyonuna ait bir müşahede serisi dolayısıyla TOPPING tarafından yazılmıştır.

Cox aşısında genel ve yerel reaksiyonlar pek azdır. Enjeksiyon esnasında bir acı duyulursa da bu birkaç saniyede geçmektedir. Yerel şişkinlik veya adale sertliği pek nadir görülmekte ve bunlar

[\*] Harp esnasında bit öldürücü elektrikli özel etüvler, lekeli humma aşılarının tekniği, DDT nin istihsal ve kullanılış tarzları gibi yeni metodlar gerek Almanlar, gerek müttefikler tarafından harp sırları gibi gizli tutulmuşlardır (Möt.).

olacaksa, aşından 24 saat sonra, meydana gelerek 1-2 günde geçmektedirler. Genel reaksiyon çıkması — ateş, kırıklık, dermansızlık, baş ağrısı — istisnaidir.

Bununla beraber aşıda yumurta sarısı bulunması hassaslaşmış kimselerde allerjik reaksiyonlar meydana getirebilir. Cox aşısında, aşının 1 cm<sup>2</sup> üne 0,6 gr. azot düşmek üzere, %10 nisbetinde yumurta akı bulunduğuna işaret eden SPRAGUT ve BARNAND birinci aşından sonra çıkan iki ağır reaksiyon bildirmektedirler. Bunlardan birinde aşının enjeksiyonu üzerine şiddetli bir asthme krizi başgöstererek ancak 5 adrenalin enjeksiyonu üstüne dinmiştir. Ötekinde enjeksiyondan birkaç dakika sonra dispne, burun nezlesi, yutkunma güçlüğü ve şok haliyle beraber genel ödem görülmüş ve defalarla adrenalin enjeksiyonu yapmak gerekmiştir. Bu müşahedelerin her ikisi de antesedanlarında yumurtaya karşı allerjileri olan kimselere aitti. Bunlar kendilerine derm içi olarak yumurta akı ve sarısı enjeksiyonunda ve Cox aşısının 1/10 nisbetindeki mahlülünden 0,05 cm<sup>3</sup> enjeksiyonunda müsbet reaksiyon vermekteydiler. ROTH da aşı sonrası reaksiyonları gösteren 9 kişiden 4 ünün yumurtaya karşı anafilaktize olmakla tanıdıklarını bildirmektedir. Bu iki gelişme Cox aşısı yapmazdan önce yumurtadan ileri gelen anafilaksi arızaları geçirilmiş olup olmadığının sorulmasına ve — gerekiyorsa — sulandırılmış aşı mahlülleriyle deri veya derm içi reaksiyonları yapılmasına lüzum göstermektedir. Aşılacaklarda hassaslık bulunduğunun anlaşılması, allerjik kimselere, at seromu enjekte edilirken alınan tedbirlere riayet edilmesini gerektirir.

Ölü aşıların *diri aşı*lara karşı gösterdikleri  *Fayda ve mahzurlar* şöylece özetlenebilir (BIRAUD)[\*]:

#### **Muhtelif aşıların fayda ve mahzurları: 1. ÖLÜ AŞILAR:**

*Faydaları.* — Bunlar zararsız olup sadece hafif yerel reaksiyonlar verirler. İçlerinde antiseptik madde bulunduğundan aşı dolayısıyla lekeli humma çıkmasına veya kaza neticesi ileri gelen inokülasyonlara sebep olmazlar. Aşılı kimselerin üstlerinde bulunabilecek parazit böceklerle rickettsia vermeleri ihtimali de yoktur.

*Mahzurları.* — İhtiva ettikleri rickettsia'lar üreyebilecek halde olmadıklarından yüksek dozda ve mükerreren enjekte edilmeleri gerekmektedir. İmmünite halinin meydana gelmesi için 3-4 hafta geç-

[\*] Eski Milletler Cemiyeti epidemiyolojik istihbarat şefi olan Dr. BIRAUD'un lekeli humma aşıları hakkındaki pek önemli yazısının tercümesi 106 sayılı *Sıhhiye Mecmuası*'nda çıkmıştır (mütercim).

mesi icap eder. İmmünite de ârizî bir kontaminasyon veya mükerrer aşı ile kuvvetlendirilmezse kısa — bir yıl — sürer. Mahiyet itibariyle son derece spesifiklerdir. Bu sebeple WEIGL gibi bazı müellifler aşı yapmakta mahallî rickettsia suşunun veyahut lekeli hummanın en fazla görüldüğü bölgeden getirilen suşun kullanılmasını salık vermektedirler.

2. DIRİ AŞILAR: *Faydaları.* — Bir tek enjeksiyondan fazlasına lüzum göstermemekte ve bu sayede çabucak immünite husulüne yaramaktadırlar. Verdikleri immünite daha şümüllü olup insanı birçok suşlara karşı ve daha uzun süre ile korurlar.

*Mahzurları.* — Nazarî olarak diri aşılı kimsenin üstündeki parazit böcekleri enfekte edebilirler. Böyle bir hal, BLANC'a nazaran, teyyüt etmiş değildir. Aşı hazırlama usullerinin ıslah edilmesi diğer bir itirazı ortadan kaldırmaya yaramıştır. O da rickettsianın şiddeti eksik veya fazla derecede hafifletilmekle tesirin intizamsız olup ya yeteri kadar koruyamaması veya aşı yüzünden virülan bir hastalık çıkarmasıdır.

**Neticeler:** Lekeli humma vakaları şuraya buraya serpilmiş şekilde ise ölü aşıların kullanılması endikedir. İlk aşılanacak olanlar da hastalarla temasta bulunan kimselerdir.

Salgın çıkması halinde veya bir yerden bir yere giden kalabalığı (mülteciler, kıtalar ilâh...) korumak için ise diri aşılar tavsiye değer.

2. Elde ölü aşı stokları varsa bunlar, salgına tamamı tamamına mâruz bulunmayan bölgelerde, kullanılabilirler. Çünkü halk yerli yerinde kalacağından üç aşı yapacak zaman vardır.

3. Aşılanmak muhakkak ve mutlak bir immünite vermemektedir. Ölü aşılar tatbik olundukları kimselerin hepsini lekeli humma enfeksiyonunun şiddetini azaltmağa yetecek kadar, korumakta işeler de bazan enfeksiyonun zuhuruna mâni olamazlar. Diri aşılar daha sağlam fakat maalesef daha az sabit bir immünite vermektedirler.

4. Âcil durumlarda ölü aşının seçimi, her şeyden evvel, el yetecek yerdeki stoklara bağlıdır. Durum âcil değilse — kaabil olduğu takdirde her sefer — birkaç suş rickettsia ile veya salgının yayılabileceği bölgelerdeki suşlarla aşı hazırlamak faydalı olur. Hâlen ölü aşılarından hangisinin hangisine üstün olduğunu bildirmek üzere elde bir kriteriyom yoktur. Cox aşısının kütleві surette tatbik edilmek gibi büyük bir üstünlüğü vardır. Çünkü hazırlanması WEIGL aşısına nazaran son derece kolaydır.

5. Liri aşılarından yalnız BLANC ve LAIGRET - DURAND usulleriyle hazırlananlar Avrupalılara uygundurlar. Çünkü bunlar reaksiyon vermedikleri gibi kendilerini titre etmek de mümkündür. Her iki aşı da seri halinde tatbika elverişlidirler.

Cox usulüyle hazırlanan aşıların, kanda *Proteus OX 19* veya *OX 2* ye karşı, aglütinin husule getirmesi hayli intizamsız şekilde olmaktadır.

A. FELIX 1942 de yayınladığı bir etüdde, kandaki aglütinin titrinin %100 veya daha yüksek olması önemli sayılırsa, aşılananlar arasında bu nisbetleri gösterenlerin miktarının kullanılan aşıların cinsine göre %5-%50 arasında değiştiğini bildirmiştir.

Birleşik Devletler'de PARK ve OFFENKRANTZ, Cox aşisiyle aşılanan 425 askerden %80 inin *Proteus OX 19* a karşı aglütinin verdiklerini görmüştür. Az miktarda şahıs üzerine yapılan daha yeni bir çalışmada PENFOLD, aglütinin titrinin önemli derecede artmasına, aşılanan 23 şahıstan 14 ünde (%61) ve mükerrer aşidan sonra da 17 sinde (%74) rastlamıştır.

Lekli humma aşısı mümkün olduğu kadar büyük ölçüde tatbik edilmelidir. Aşı hastalarla temasta bulunacak olan ambulânsçılar, teskereciler, erkek hastabakıcılar, hemşireler ve tabipler gibi personel için *behemehal* lâzımdır.

Aşidan gelecek faydanın tamamlanmasına bit savaşı da büyük yardım etmektedir.

2. **Ensektisidler.** — Klasik ensektisidlerin hazırlanmasına yaran pyrèthre'li müstahzarlar bugünkü günde ele az geçmeleri onların yerini tutacak maddeler aramağa lüzum göstermiştir. Bunlar arasında da *gammexane* ile *DDT*'nin pek ilgideğer ensektisid ve larvisid-hassalara sahip oldukları anlaşılmıştır.

a) **Gammexane.** — «Imperial Chemical Industries, Ltd.» tarafından hazırlanan bir madde hêxachlorure benzene'in bir gama izomeridir.  $C_6H_6Cl_6$ . Bu madde billûri ve renksiz bir cisim olup  $112^{\circ}C$  da erimektedir. Uzvî muhallillerde erirse de suda hemen hemen hiç erimez. Tadı acıdır.

Gammexane şu şekillerde kullanılabilir:

I) Kerosène (gaz yağı) ile hazırlanan veya suda emülsiyon halinde bulunan pülverizasyon mahlûlleri;

II) Bir nisbet dahilinde *gammexane*'i havi pülverizasyon tozları;

III) Yüksek hararet derecelerinde sabit kaldığından kızgın bir plâk üzerinde volatilize edildikten sonra.

Gammexane ile yapılan bu müstahzarlar şu hususlarda işe yarar bulunmuşlardır:

I) Bit, pire, sinek, tahtakurusu ilâh. gibi bazı böceklerle savaşa;

II) *Sivrisinek sürfeleriyle* savaşa: Yarım libre (225 gr.) gammexane'nin bir akrılık (0,405 hektar) su sathına serpilmekle *Aedes aegypti* sürfelerinin %97'sini 2 günde ve %100'ünü 3 günde öldürmektedir. Şu halde tesir bakımından DDT ile kıyaslanabilir.

Gammexane'nin lavisid olarak kullanılmasındaki mahzur balıklara karşı fazla derecede toksik olmasından ileri gelmektedir.

b) **DDT** (XII inci fasıla bakıla).

## B. — LEKELİ HUMMANIN TEDAVİSİ

1. **Kimya maddeleri.** — Rickettsia'lar *kimya tedavisinde pek dayanıklıdır*lar. Bu hususta yapılan birçok çalışmalar menfî sonuç vermişlerdir. ANDREWES ve yardımcılarının son etüdüleri de bunlardan biridir. Bu müellifler pek kesin araştırmalarla yeni bir müstahzarın, V 147 nin (chlorure de p-sulfamido-benzaminidine) fare lekeli humması ve salgın lekeli humma rickettsia suşlarıyla yapılan fare enfeksiyonundaki tesirini meydana koymuşlarsa da bu madde kobaydaki tecrübî enfeksiyonla insandaki hastalığa karşı fayda vermemektedir.

Buna karşı henüz başlangıç mahiyetinde bulunan incelemeler (P. A. B.) *acide para-amino-benzoïque*'in tedavi bakımından olan ilgideğerliğini meydana koymaktadırlar.

Tevrübî olarak GREIFE, PINKERTON ve MORAGUES; HAMILTON ve yardımcıları asid P. A. B. tavuk yumurtası sarısı kesesine 1:6,000 veya 1:12,000 konsantrasyonunda enjekte edilecek olursa ambriyonu öldürücü dozdaki rickettsia enfeksiyonuna karşı koruduğunu görmüşlerdir. SYNDER, MAIER ve ANDERSON asid P. A. B. fareyi, tavuk ambriyonunda üretilmiş rickettsia enfeksiyonuna karşı, enfektan enjeksiyondan 1-2 gün sonra bile korumanın kaabil olduğunu göstermişlerdir.

Pratikte insanlarda elde edilen sonuçlar son zamanlarda YEO-MANS ve yardımcıları tarafından yayınlanmıştır. Bu müellifler 17 lekeli hummalıyı asid P. A. B. ile tedavi etmişlerdir. 44 hasta da şahit olarak tutulmuştu. Neticeler şöyle özetlenebilir:

	Hafif vak'alar	Orta şiddetteki vak'alar	Ağır vak'alar	Çok ağır vak'alar	Ölenler
Şahitler (44) . . . . .	1 (% 2)	12 (%27)	18 (%41)	(5 %11)	8 (% 18)
Tedavi edilenler (17) . . . . .	11 (%65)	4 (%22)	2 (%12)		

Şahit grupta ateşli devre ortalama 18,5 gün sürdüğü halde tedavi edilen hastalarda 12,5 günden ibaret kalmıştır.

Yukarıda bildirilen müellifler asid P. A. B. yi *ağız yoluyla*, önce 4-8 gr. vermişler ve bunun arkasından her 2 saatte bir 2 gr. olarak vermişlerdir. İlâcın kısa fasıla ile verilmesi asid P. A. B. nin idrarla çabucak atılmasındandır. Müellifler ilâcı 100 cc. kanda 10-12 mg. seviyesinde tutmağa çalışmışlar ve tedaviye makat harareti, hiç olmazsa 24 saattenberi, 37,5° S. dan aşağı kalıncaya kadar devam etmişlerdir.

Müstahzar asid olmak dolayısıyla bulantı ve kusma yapabilir. İlâçla beraber, idrarı alkallenştirecek kadar, *bikarbonat dö sud* verilirse bu mahzur önlenir.

Asid P. A. B. ile tedavi edilen 17 hastada YEOMANS ile yardımcıları kan unsurları veya böbrek vazifesinde hiç bir zararlı tesir görmemişlerdir. Yalnız 2 vakada lökosit sayısı mm<sup>3</sup> de 2,000 e kadar inmişse de lökopeni tedavi sonunda yavaş yavaş geçmektedir.

Müellifler *erken tedavinin* önemi hakkında ısrar etmektedirler. Kendilerince en iyi tesir asid P. A. B. hastalığın 2-3 üncü günlerinde verilmekle alınmaktadır. Hastalığın 7 nci günü de elverişli tesirler elde edilebildiğini görmüşlerdir. Fakat hastalığın 9 uncu gününde tedaviye başladıkları vakit muvaffakiyetsizliğe uğramışlardır.

İncelenen vaka sayısı bu kadarlık olduğuna göre bir hükme varmak kaabil değildir. Ancak YEOMANS'ın etüdü klinikte asid P. A. B. kullanılmasını teşvik edecek mahiyettedir.

**2. Serom tedavisi.** — WOLMAN'ın yeni bir etüdü DURAND ve BALOZET'in, attan elde edilen *lekeli humma seromunun* tedavideki kullanışlı olması hakkındaki çalışmalarını teyit etmektedir.

Bu müellif Addis-Abeba'da (Habeshistan) 18 ay zarfında tedavi gören 440 lekeli hummalı arasında her iki hastadan birinde serom kullanmıştır.

Serom birinci gün deri altı olmak üzere 2 kere 20 cm<sup>3</sup> dozunda yapılıyor, sonra 3 gün süre ile günde birer kere 20 cm<sup>3</sup> enjekte ediliyordu. Böylece ceman 100 cm<sup>3</sup> serom yapılmaktaydı. Arazi tedavisi her iki grup hastada da aynı idi.

Alınan sonuçlar şöyledir:

	Tedavi gören grup (220 vak'a)	Tedavi görmeyen grup (220 vak'a)
Hastalığın devamı .....	11,91 gün	13,25 gün
İlk ayağa kalkabilme ânı .....	12,2 nci gün	14,0 ıncı gün
Taburcu edilme zamanı .....	17,2 inci gün	20,2 nci gün
Ölüm nisbeti .....	8 vak'a (% 3,6)	24 vak'a (% 10,9)

Buna göre serom tedavisi, tedavi edilen grupta, ölüm nisbetini belirli derecede alçaltmış gözükmektedir.

### NETİCE

Lekeli humma tedavisi henüz yoklama ve kollama devresinde bulunmasına karşı bu hastalıktan korunma usulü diri ve ölü yeni aşularla yeni enseptisitler sayesinde geniş adımlarla ilerlemiştir. Lekeli humma savaşı alanındaki keşifler, penicillin ve yeni sülfa-mid cisimlerinin keşfiyle birlikte, tababetin son yıllardaki en parlak kazançları arasındadır.

### BİBLİYOGRAFİ

#### A) Cox aşısı

1. BIRAUD, Y. (1943), *Bull. Health Organ, League of Nations*, 10, 1-64.
2. CIRCULAR OF THE CHIEF SURGEON, U. S. Army, (1942), *J. Amer. Med. Ass.*, 118, 385.
3. COX, H. R., (1938), *Publ. Health Rep.*, 53, 2241.
4. COX, H. R. (1943), Paper presented before Section VII of the Sixth Pacific Science Congress, Berkeley, Calif., July 29.
5. COX, H. R. & BELL, E. J. (1940), *Publ. Health Rep.*, 55, 110.
6. DURAND, P. & BALOZET, L. (1941), *Arch. Inst. Pasteur, Tunis*, 30, 1.

7. DYER, R. E., (1941), *Ann. Intern. Med.*, 15, 629.
8. FELIX, A. (1942), *Brit. Med. J.*, 2, 597.
9. PARK, J. A. & OFFENKRANTZ, F. M. (1943), *J. Lab. and Clin. Med.*, 28, 1859.
10. PENFOLD, J. B. (1944), *Brit. Med. J.* 1, 114.
11. ROTH, V. E. (1945), *Bull. U. S. Army Med. Dept.*, 88, 111.
12. SPRAGUE, H. B. & BARNARD, J. H. (1945), *U. S. Nav. Med. Bull.*, 45, 71
13. TOPPING, N. H. (1944), *Amer. J. Trop. Med.*, 24, 57.

B) Tedavi

14. ANDREWS, C. H., KNIG, H., VAN DEN ENDE, M. x WALKER,
14. ANDREWS, C. H., KING, H., VAN DEN ENDE, M. & WALKER,
15. GREIFF, D., PINKERTON, H. & MORAGUES. V. (1944), *J. exper. Med.*, 80, 561.
16. HAMILTON, PLOTZ, & SMADEL (YEOMANS ve yardımcıları tarafından zikredilmesi dolayısıyla).
17. SYNDER, MAIRE & ANDERSEN, (1942), Report to the Division of Med. Sci., National Research Council, U. S. A., Dec. 26.
18. WOLMAN, M. (1944), *Lancet*, 2, 210.
19. YEOMANS, A. SYNDER, J. C., MURRAY, E. S., ZARAFUENTES, C. J. D. & ECKE, R. S. (1944), *J. Amer. Med. Ass.*, 126, 349.

C) Ensektisitler

20. Gammexane: Annotation (1945), *Lancet*, 1, 347.

## XII. — YENİ ENSEKTİSİD MADDE: DDT

DDT, daha 1874 de, sentez yoluyla ZEIDLER tarafından elde edilmiş olmakla beraber ensektisid hususları ancak, pek daha sonraları, İsviçre'de P. MULLER'in çalışmaları sayesinde anlaşılmıştır. MULLER bu maddenin sineklerle hayvanlardaki pire ve mitleri[\*] öldürdüğünü meydana koymuştur. Nihayet 1940 da Bâle'deki Geigy adlı İsviçre firması DDT ile yapılmış iki müstahzar hakkında ihtira beratı almıştı: Tarım işlerinde mahlûl veya toz halinde pülverizasyon yapmağa mahsus «Gesarol» ve insan bitine karşı kullanılmağa mahsus «Neccid».

Bu yeni ensektisid müstahzarın olağanüstü kudretini göstermek meziyeti, herkesten ziyade, Amerikan araştırmacılarına aittir. Bunlar son yıllarda DDT'nin hassaları hakkında pek derin bir araştırma yaparak eskidenberi bilinen benzeri maddelere karşı olan üstünlüğünü meydana koymuşlardır.

DDT'nin diğer ensektisidlere karşı olan üstünlüğü kendisinin üç esas vasfına dayanmaktadır: a) Böceklerin sinir sistemine karşı fazla derecede toksik olması. Bu sayede pek az miktarda DDT böcekleri öldürmeğe yetmektedir; b) DDT'nin muamele edildiği yerlere yapışmak hassası ve az uçucu olması. Bu sayede tatbikattan sonra da daha bir müddet DDT'nin tesiri devam etmektedir; c) Nihayet ensektisid dozdaki DDT insanlara dokunmamak bakımından büyük bir emniyet sınırı (marge de sécurité) göstermektedir.

DDT bit ve sivrisinekleri yok etme bakımından büyük bir tatbikat alanı bulmuş, böylece lekeli humma ve sıtma savaşlarının en değerli vasıtalarından biri olmuştur. Fakat başka hususlarda da ve bilhassa en başta tarım işlerinde ensektisid olarak muvaffakiyetle kullanılmıştır.

### A. — HASSALARI

DDT formülü, 2,2 bis (para-chlorophényl) — 1, 1, 1 — trichloro-

[\*] Her çeşit uyuz böcekleriyle güvelere verilen umumî isim (mütercim).

éthane olan, «dichloro-diphényl-trichloroéthane» teriminin kısaltmasıdır. DDT bir molekül kloral idratın sülfürik asid muvacehesinde iki molekül monochlorobenzène ile birleşmesiyle hâsıl olmaktadır.

Tasfiye edilmemiş haldeki DDT birkaç cisimden ibaret bir mahlût olup erime noktası 88°C dir. Saf DDT billûrî manzaradadır ve erime noktası 107°C dir. Saf DDT renksiz ve pratik bakımdan kokusuz bir madde olup oldukça fazla derecede sabittir. DDT suda hemen hemen hiç erimemekte, petrolle nebat yağlarında orta derecede erimekte, uzvî muhallillerin çoğunda ise fazla derecede erimmektedir. Son bir hassa olarak DDT de uçuculuk azdır.

DDT böcekleri kaçırmadığı gibi, onları derhal de öldürmemektedir. DDT nin öldürücü tesiri kendini geç gösterir. Böcek — gerek atmosferden, gerek DDT ile muamele edilmiş sathlardaki kalıcı zerreciklerden — yeteri kadar DDT alınca ancak birkaç dakika ve hattâ birkaç saat sonra ölmektedir. DDT de *sinir tropizmi* vardır: Ensektisid zerrecikler böceklerin antenlerinin uçlarındaki lems uzuvlarından işlemekte ve böceğin sinir merkezlerine yerleşmektedir. Az sonra böcek bacaklarını sürümeye başlamakta, hareketleri düzensizleşmekte ve nihayet titreme ve ihtilâçlarla ölüm gelmektedir. Ekseriya böcek kaçmaya kalkışır ve başka yerde ölür.

## B. — DDT MÜSTAHZARLARI

DDT suda az eridiğinden aşağıdaki şekillerde tatbik edilebilir:

a) *Toz halinde*: Bunda, DDT değişik derecede olmak üzere, âtil cisimlerle karıştırılmıştır.

b) *Petrol müstahzarları*, nebatî yağlar veya uzvî muhallillerdeki *mahlûl* halinde: DDT bunlarda kolayca erimmektedir.

c) *Sulu emülsiyon* halinde: Bunlarda bir emülsifikatör sayesinde DDT nin suda süspansiyon halinde kalması sağlanmaktadır.

Amerika ordusu hâlen başlıca 8 tane DDT müstahzarı kullanmaktadır:

1. *DDT tozu*. Bunda %10 DDT ve %90 *pyrophyllite* (alüminyum silikat) bulunmaktadır. Pyrophyllite gibi âtil bir tozun ilâvesi DDT nin daha kolay ezilmesine ve daha mütecanis bir toz elde etmeğe yaramaktadır. Bu müstahzar bit temizliğine tahsis edilmektedir. Toz eşhas tarafından kullanılmak üzere 2 onsluk (60 gr.) kaplarda ve kütleві olarak kullanılmak üzere 5 librelik (2,225 gr.) madenî kutularda verilmektedir.

2. %10 DDT ve %90 *talkı* havi DDT tozu. Bu müstahzar kullanılabacağı zaman sokak tozu, steatit veya yenilmeğe elverişsiz unla temdit edilerek DDT si %1-2 nisbetine getirilmektedir. Çok temdit olunmuş bulunan bu toz özel pülverizatörlerle sivrisinek jitlelerine püskürülmeğe mahsusur.

3. 10 librelük (4,5 kg.) kaplarda bulunan %100 nisbetindeki, saf DDT. Bu müstahzar, mahlûl ve emülsiyon yapmağa yaramaktadır.

4. Yağlı DDT mahlûlleri. Bu mahlûllerde muhallil olarak Diesel yağ, yağlama yağ veya mazot gibi petrol müstakları bulunursa da bu hususta en ziyade kérosène kullanılmaktadır. DDT nin bu yağlı mahlûllerdeki konsantrasyonu umumiyetle %5 nisbetindedir. Daha yüksek konsantrasyonlar fazla hararete mahlûlün sabit kalmaması gibi bir tehlike göstermektedirler. Bu mahlûllerin hazırlanması ekseriya uzun sürer. Çünkü DDT hayli ağır erimektedir. Önceden DDT'ye cyclohexanone, benzène, dichlorobenzène veya xylène gibi bir muhallil katılması bu müstahzarların hazırlanma müddetini kısaltmaktadır.

Yağlı DDT mahlûlleri şu hususlarda kullanılmaktadır: a) Sivrisinek sürfeleriyle savaşta su birikintilerinin yüzünü kaplamakta, b) Erişkin sivrisineklerle sinek ve tahtakurularını yok etmek üzere evlerin içine tatbik etmekte.

Kérosène'li mahlûller parlama tehlikesi göstermektedirler. Bu sebeple ev içlerine, kokusunun şiddetine rağmen, çam zeytinde yapılmış mahlûllerin tatbiki tercih olunmaktadır.

Nihayet muhallil olarak «Velsicol» veya «Sevasol» gibi nahptalène polyméthylé'ler de kullanılmakta olup bunlarda DDT konsantrasyonu %20 nisbetine varabilir.

5. Rafine kérosène'deki %2,5 *thanite*'li %1 DDT mahlûlü. Bu mahlûl «Fly-tox» tipi özel pülverizatörlerde kullanılmağa elverişlidir.

6. Aşağıda bildirilen terkipteki koyu emülsiyonlar:

DDT	% 6
Benzylbenzoate	% 68
Benzocaïne	% 12
«Tween-80» <sup>[*]</sup>	% 14

Bu emülsiyon 5 misli su ile sulandırılarak vücut biti veya uyuza karşı pülverizasyonda veyahut kasık bitiyle baş bitine karşı yerel tatbikatta kullanılmaktadır.

[\*] Monoléate de sorbital'in polyoxyéthyleénique müstakki.

## 7. Aşağıda bildirilen terkipteki mahlûl:

DDT	% 3
Pyrèthre (% 20 lik ekstresi)	% 2
Huile d'hydrocarbures	% 5
cyclohexanne	%5
«Freon-12» <sup>[*]</sup>	%85

Bu mahlûl, gevşetme valvı bulunan, bir librelık çelik silindirlerde tazyik altında muhafaza edilmekte ve sivrisineklerle diğer sokucu böceklere karşı aerosol halinde salıverilmektedir.

8. *Sulu emülsiyonlar*. Bunlar, DDT nin su ile karıştırılabilen bir muhallildeki, mahlûllerini emülsifikatör bir madde ilâvesiyle suda emülsiyon haline getirerek elde edilmektedirler. Bu hususta birçok maddeler denendikten sonra «Triton - X - 100» ün en münasip emülsifikatör ve xylène'in de en iyi muhallil olduğu anlaşılmıştır. En çok kullanılan emülsiyon formülü şudur:

DDT	% 25
«Triton —X— 100»	% 10
Xylène	% 65

DDT emülsiyonları şu hususlarda kullanılmaktadırlar: a) çamaşırları içine batırarak parazit ve bitlerin barınmasını imkânsız kılmakta, b) sivrisinekle savaşta pülverizasyonda veya termal aerosol halinde uçaklarla saçmakta.

## C. — TOKSİKLİĞİ

Amerika müellifleriyle Büyük Britanya'da CAMERON ve BURGESS tarafından yapılan birçok incelemeler, pratik bakımdan, DDT de insana karşı toksiklik namına bir şey olmadığını göstermiştir. Bu müellifler DDT nin, tatbik tarzı dolayısıyla lehâfelerden (téguments) muhtemel absorpsiyonunu ve kendisini önemli miktarda tatbik edenlerin nefesle DDT almalarından ileri gelecek tehlikeleri bilhassa incelemişlerdir.

DDT nin, hazım yolu veya deri altı olarak tatbik edildiği, lâboratuvar hayvanlarına karşı toksik olduğu muhakkaktır. Ağızdan verilmekle tecrübe hayvanlarının yarısını öldüren doz (D. L. 50)<sup>[1]</sup>

[\*] Difiuro-dichloro-méthane.

[1] Dose Léthale 50, yâni yüz hayvandan ellisini öldüren miktar (mütercim).

tavşanda kilo başına 400 mg., kobayda kilo başına 400 mg. ve siçanda kilo başına 800 mg. dir. Deri altı DDT tatbikatında bu hayvanlarda aynı dozlar sırasıyla 250, 900 ve 1500 mg. dir (CAMERON ve BURGESS). *Bu dozlar çok yüksektir* ve şayet 70 kiloluk erişkin bir şahıs bahis mevzuu olursa zehirlenmesi için %5 DDT tozundan 2 kilo veya DDT nin kérosène'deki doyuk (meşbû) mahlûlünden 200 cc. in absorbe edilmesi gerekecektir.

DDT ile zehirlenen hayvanlar iştaktan kesilmekte, kilodan düşmekte ve bazan da ishale tutulmaktadırlar. Daha sonra ahensiz hareketler, titremeler ve ard ayak felci göstermektedirler (CAMERON ve BURGESS; WOODARD ve yardımcıları; SMITH ve STOHLMAN).

Bu hayvanların otopsisinde âfetlerin en ziyade karaciğerde buldukları ve lobüllerin merkezinde (centrolobulaire) şahmî nekroz yaptıkları görülmektedir. Böbreklerde âfet daha azdır. Sinir sistemi âfetleri ise gizli kalacak derecede hafif olup özel bir topografi göstermemektedir (CAMERON ve BURGESS; LILLIE ve SMITH).

Hayvanlarda, bir dereceye kadar, ferde bağlı bir istidat vardır. Bazı hayvanlar zehirlenmeye dayanmakta ve tamamiyle iyileşmektedirler. SMITH ve STOHLMAN'a nazaran tecrübî DDT zehirlenmelerine karşı panzehir dilantine ve méthane'dir. VOZ, PEREIRA ve MALHEIRO da %20 kalsiyom glükonat mahlûlünün verid içi enjeksiyonunu faydalı bulmaktadırlar.

Tavşanın tecrübî olarak zehirlenmesinde DDT kanda az konsantre olmakta fakat bilhassa safraya birikmektedir (SMITH ve STOHLMAN). Zehirlenme hali lökositöz ve kalsemi ile müterafıktır (CAMERON ve BURGESS). Zehirlenmiş hayvanın büyük aptesiyale idrarında DDT billûrî halde bulunur (STOHLMAN). Bir kısım DDT de idrarda asid di-parachlorophénylacétique halinde çıkmaktadır (WHITE ve SWEENEY). İdrarda iz halinde DDT bulunması, bu maddeyi havi bir mayiin pyridine anhydre mahlûlü ve xant-hydrol muvacehesinde sulp potasyom idratla ısıtılınca, kırmızı renk vermesine ait reaksiyonla meydana konur (STIFF). DDT tatbikatı esnasında insanda anormal absorpsiyon olması bu reaksiyonla meydana konabilir.

*Deriden işleme yoluyla* hayvanlarda yapılan zehirlenme tecrübeleri yalnız yağlı müstahzarların bir derece tehlike gösterdiklerini ve tozlarla sulu emülsiyonların lehâfelerden işlemediklerini göstermiştir. DRAIZE, NELSON ve CALVERY zehirlenme arazlarının

meydana çıkması için yağlı muhallillerdeki DDT'nin bile epeyce miktarda absorbe olması gerektiğini görmüşlerdir. Meselâ tüyleri tıraş edilmiş tavşanın lehâfelerine buğday yağına % 10 nisbetinde katılmış DDT sürülürse hayvan kilosu başına 940 mg. DDT'ye zehirlenmeden dayanmaktadır. Diméthyl ve butyl-phtalate'da %30 nisbetinde bulunan DDT mahlûlünden tavşan 2-3 gram DDT'ye tekabül edecek miktarda almakla zehirlenme alâmetleri göstermekte, fakat sonra tamamıyla iyileşmektedir. Köpeklere az miktarda DDT'nin 30 gün mütemadiyen tatbik edilmesi birikme tesiri (effet cumulatif) yapabilir. Bunda görülen şhşâ âfetleri ağızdan verilen DDT dekine benzemektedir (NELSON ve yardımcıları).

DRAIZE ve yardımcıları dimethylphtalate'da %30 nisbetinde DDT mahlûlü hazırlamakta çalışan işçilerin ellerinin her gün bu müstahzarla teması neticesinde hiç bir deri irritasyonuna uğramadıklarını ve DDT'ye ait bütün epidermo-reaksiyonların menfi kaldığını göstermişlerdir. CAMERON ve BURGESS, DDT'ye batırılmış çamaşır giyen 52 gönüllü şahsı 26 gün müddetle müşahede altında bulundurmışlardır. Bunlardan hiç birisi DDT'nin absorbe olmasını akla getirecek bir araz göstermemişlerdir. Yalnız 6 vakada yerel ve çabucak kaybolan bir eritem çıkmış olup bunun da DDT ile ihtimal bir münasebeti yoktu.

DDT'nin nefesle içeri çekilerek absorbe olması ispat edilmiş benzememektedir. NEAL ve yardımcıları hayvanlarda zehirlenme alâmetlerinin pratikte kullanılanlardan 3,000 - 4,500 kere daha konsantre aerosol kullanılırsa meydana geldiğini göstermişlerdir. Bununla beraber CAMERON ile BURGESS, 30 cm<sup>3</sup> asetonda 15 gr. DDT eriterek yapılan, koyu «sisler» ile kobay ve sıçanlarda öldürücü zehirlenme arazları husule getirmişlerdir.

WIGGLESWORTH, asetondaki %25 DDT mahlûlüne sık sık elini sokan bir şahsa ait olmak üzere, bir lâboratuvar zehirlenmesi vakası bildirmektedir. Entoksikasyon bacak ağrıları, parezi ve adale titremesiyle kendini göstermiş hastaya dimağî bir dicret de gelmiştir. Bu vaka yavaş yavaş iyileşmiştir.

Şu halde DDT lâboratuvar araştırmacılarıyla meslek itibariyle uzun müddet bu maddeden önemli bir miktarı ellelemek zorunda kalanlar için bir tehlike teşkil edebilir. Bu hal DDT'nin yağlar ve aseton gibi bazı muhallillere katılmasında bilhassa variddir. Konsantre mahlûlleri hazırlayanların eldiven takıp koruyucu elbise giymeleri ve kuvvetli mahlûlleri pülverize edenlerin maske takmaları tavsiye değer.

Buna karşı bitleri *DDT* ile temizlenen şahıslar hiç bir zehirlenme tehlikesine düşmemektedirler. Şimdiye kadar bu ensektisidle bitleri temizlenen milyonlarca insanda hiç bir arızaya raslanmaması da bunu ispat etmiştir.

#### D. — PRATİKTE DDT TATBİKATI

1) **Bit savaşı.** — *DDT* nin bite karşı tecrübî tesiri *BUSHLAND* ve yardımcıları tarafından tahkik olunmuştur. Bu araştırmacılar elbiselerin (yen ve pantolon) iç yüzlerine %10 nisbetindeki *DDT* tozu serptikten sonra bunlar kendilerine dar gelmek üzere giydirilen gönüllü şahısların üstüne erişkin yavşaklarla sirkeler konmuştur. Bundan sonra 24 ve 48 saatte bir yapılan bit muayenesi *DDT* nin, benzer bir usulde denenene, bütün diğer ensektisidlerden daha müessir olduğunu ve bir kerelik toz tatbikinin 3 hafta müddetle bite karşı hemen hemen yüzde yüz derecesinde korunma sağladığını göstermiştir. *DDT* nin ovicide (sirke öldürücü) hassası olmamakla beraber bir kerelik tatbiki insanda hiç bit bırakmamağa yetmektedir. Çünkü sirkelerden yavşakların çıkması umumiyetle 2 haftadan kısa zamanda olmakta ve asla 3 haftayı aşmamaktadır.

Bit temizliğinde *DDT* üç şekilde tatbik olunabilir:

a) **Çamaşırları** «Triton X-100» ve xylène'li emülsiyona batırarak. Bu iş için lâzım olan saf *DDT* miktarı çamaşırların kuru hâledeki ağırlıklarının %2 si kadar olmalıdır. Bu tarzda hazırlanan çamaşırlar, haftada bir seferden sık yıkanmazlarsa, insanı 6-8 hafta süre ile bittene korumaktadırlar. *DDT* ye batırmanın devamlı tesir yapması *DDT* billûrlarının suda erimemesi ve kumaş liflerine sıkı sıkıya yapışmasından ileri gelmektedir. Bu gibi çamaşırları giymekle insanda dermatit çıkması mütad değildir.

b) Benzylbenzoate, benzocaïne ve «Tween - 90» ile hazırlanmış *DDT* emülsiyonunu doğrudan doğruya vücuda pülverize ederek. Bu usul bilhassa saç bitine karşı kullanılmaktadır.

Son zamanlarda *SCOBIE* sirkeleri tahribe mahsus bulunup en iyileri % 2 lik lysol olan maddelerin saçların bitlenmesine tamamiyle mâni olamadıklarını göstermiştir. Buna karşı bu müellif, denediği bütün müstahzarlar arasında, % 2 lik *DDT* emülsiyonunu ideal mahlûle en yakın bulmuştur. Çünkü *DDT* —ovicide olmanakla beraber— bütün bitleri öldürmekte ve açılmış sirkelerden çıkacak yavşakları öldürmeğe yetecek bir müddet zarfında saçta kalmaktadır. Bundan başka *DDT* emülsiyonunun pis kokmamak ve saçlara yağlı manza-

ra vermemek gibi iki başlı bir faydası da vardır. Parazitisid tesir tatbikattan itibaren, baş yıkanmamışsa, 14-18 gün ve haftada bir baz yıkanılıyorsa 11-15 gün devam etmektedir.

c) Çamaşırlara *pyrophyllite*'li % 10 DDT tozu serpererek. Umumiyetle kullanılmakta olan bu usulün pek basit tatbik edilmek gibi büyük bir üstünlüğü vardır.

Toz, ucuna uzun bir meme takılmış, pistonlu bir pülverizatörle tatbik edilmektedir. Kendinde bit temizliği yapılacak kimse yakasını açıp elbiselerini çözümler ayakta durur veya oturur, başlığını da dizleri üstüne koyar. O vakit pompa bir kaç kere sıkılıp şahsın başlığı ile saçlarına DDT püskürüldükten sonra âletin memesi yakadan içeri uzatılarak göğüse, sırtta, her iki koltuk altına DDT sıkılır. Sonra şahıs ayağa kalkar ve aletin memesi gövdeyi çepeçevre çevirmek üzere DDT sıkıldıktan sonra sıra aşağı taraflara gelir. Nihayet şahıs kollarını uzatır ve pülverizatör gömlek yenlerinden içeri sokularak DDT sıkılır. Sıkılan miktar yakadan dışarıya toz fıskırarak kadar olmalıdır. 25-30 gr. toz bir kişinin elbiselerini muameleye yeter. Bundan sonra 3 hafta müddetle bir daha DDT tatbik olunmaz ve şahıs bu müddet esnasında yıkanabilir.

DDT tozu ile yüzlerce insanda, çabucak, bit temizliği yapmak kabildir. Bu usul hiç bir özel tesisata lüzum göstermediği gibi temizlenenleri henüz temizlenmeyenlerden ayırmak da icabetmemekte ve nerede olsa yapılabilir. Meselâ bitlilerin oturdukları odalarda, gemilerde, trende ilâh... bu usulle bit temizliği yapılabilir.

Bitleri DDT ile yoketmenin müessiriyeti yakın zamanlarda Napoli'de lekelihumma salgınında parlak şekilde ispat edilmiş, halkın bu madde ile muamele edilmesi sayesinde salgının önü alınmış, Cox aşısı sade tabiilerle hastabakıcılara tahsis edilmiştir.

2) **Sivri sinekler ve sivrisinek sürfeleriyle savaş.** — DDT nin sivri sinekleri yoketmekte ve larvisid olarak kullanılması son zamanlarda Birleşik Devletler ordu ve donanma sıhhiyesile Tarım Bakanlığı tarafından incelenmiştir.

Bu çalışmalar bu müstahzarın sıtma savaşında evvelce kullanılan bütün ensektisid ve larvisidlere üstün olduğunu göstererek, bilhassa geniş satırların muamelesi bakımından çok ekonomik yeni usuller bildirilmesi sonucuna varmıştır.

DDT yi havi müstahzarlar sıtma savaşında şu hususlarda kullanılabilirler:

- a) Mesken içindeki erişkin (kâhil) sivrisinekleri yoketmekte,
- b) Dışarıdaki erişkin sivrisineklerle sürfelerini yoketmekte.

a) *DDT nin mesken içinde kullanılması.* Bu usul, sivrisineklérin DDT sıkılmış duvarlara konarak ölmelerini amaç tutmaktadır. Andemik sıtma bölgelerinde böyle bir usulün meskenleri sivrisinekten korumak hususunda ne kadar faydalı olduğu meydandadır.

Duvarlara tatbik olunan materiyel ya kérosène veya çam zeyitindeki % 5 nisbetinde yağlı DDT mahlûlü ve yahut % 25 DDT, %10 «TritonX-100» ve %65 xylène'i havi sulu emülsiyondur. Bu emülsiyona, kullanılan müstahzardaki DDT konsantrasyonunun X 5 i aşmaması için, dört misli su katılmalıdır. Duvarlar pülverizatörle muamele edildikleri gibi DDT mahlûlüne batırılan fırçalarla da sıvanabilirler.

Bir kadem murabbai (929 santimetre kare) satha 200 mg. DDT düşmesi icabettiği tahmin olunmaktadır. Bu sebeple 250 kadem murabbai (23,226 m<sup>2</sup>) sathı muamele için %5 DDT mahlûlünden 1 quart (1,136 litre) lâzımdır. Bu muamele ucuza çıkmakta olup SIMMONS ile yardımcıları orta büyüklükte bir eve DDT tatbikinin maliyet fiyatını, müstahzarın maliyet fiyatı ve işçi gündeliğiyle birlikte, 1,50 -1,75 dolar olarak hesap etmektedirler.

Bir tek DDT tatbikinin kalıcı tesirinin (efficacité résiduelle) süresi, içinde insan oturmıyan binalarda, 20 hafta olarak tesbit edilmiştir. İçinde insan oturan binalarda ise müessiriyet süresi daha az olup 8-10 haftadır. Bu hal DDT tatbik edilmeyen satıhların (mobilyalar, yataklar ilâh..) fazlalığından ileri gelmektedir. Ensektisid mahlûlün bunlara da serpilmesi doğru olur (SIMMONS ve yardımcıları).

Evlerin içine DDT pülverize edilmesi, anofellerin içeri girmesine mâni olmamakta ise de bunları insanları sokamaz hale getirmektedir. Bundan başka DDT ile muamele olunan binalardan kaçabilen sivrisineklerin % 95-100 ü, evden kaçırmazdan önce, öldürücü dozda DDT almış bulunmaktadırlar.

Birleşik Devletlerin kuzey bölgelerinde sivrisineklere karşı yılda bir kerelik DDT tatbiki kâfi gelmektedir. Sıtma mevsiminin daha uzun sürdüğü güney bölgelerinde ise amelîyenin, yılda iki kere tekrarlanması salık verilmektedir.

Ev içlerine DDT tatbiki buralarda oturan insanlara hoş gitmez veya zararlı tesir yapar gözükmemektedir.

b) *DDT nin mesken dışındaki tatbikatı.* — Sıtma bulaştırıcı sivrisinek, sürfe ve puplarının (poupe) gelişmekte oldukları geniş

satırlara (bataklık, çeltiklik, arklar ilâh..) DDT müstahzarları tatbik edilmesi klasik zeytî müstahzarlarla pynéthre veya Paris Yeşilini havi müstahzarlara nazaran çok daha *ekonomik* olmak üstünlüğünü göstermektedir. Gerçekte de sivrisinek jitleri azıcık DDT ile tahrip edilmekte ve DDT nin kalıcı tesiri (effet résiduel) dolayısıyla tatbikatı çok daha nadir olarak tekrarlamaya lüzum görülmektedir.

Böyle bir satır üzerine % 1 nisbetinde DDT yi havi *temdid olunmuş bir toz* serpilirse akr (0,404 hektar) başına bir librenin onda biri (45 gr.) DDT düşmesi anofel sürfelerini yok etmektedir. Sürfe kıran tesir de haftalarca sürer.

DDT nin yağlı müstahzarları tozlardan da kârlıdır. Bunlarda işten, materyelden, cihazdan yana olan kâr o derecedir ki, % 5 nisbetinde DDT yi havi yağlı müstahzardan 1 quart (1,136 litre) - veya % 1 lik mahlûlden 5 quart - ile bir akrılık sabadaki bütün sürfeleri yok etmek kabildir. Buna karşı, aynı larvisid tesiri elde etmek için, bir akrılık su sathına DDT siz mazottan 15-35 galon (67.5 - 157,5 litre) yaymak gerekir. Bununla beraber yukarıda bildirilen miktardaki yağlı DDT mahlûlü kalıcı tesir bırakmamakta ve tatbikatının 6-9 günde bir tekrarlanması gerekmektedir. Sivrisinek sürfelerinin üremesini 6-7 hafta süre ile durdurmak için % 5 nisbetindeki yağlı DDT mahlûlünden takriben 5galonun (22,75 litre) bir akrılık satha tatbiki lâzım gelir.

DDT emülsiyonları kullanmak bundan da daha ekonomiktir. Bir akrılık satıhta tam larvisid tesir elde etmek için, yukarıda bildirildiği üzere, librenin 0,10 u (45 gr) kadar DDT lâzım olmakla 2,5 akrılık bir sathın muamelesi için % 25 nisbetindeki DDT emülsiyondan 1 pinte (0,568 litre) götürmek kâfidir (bu emülsiyon dört misli sulandırılarak tatbik olunacaktır.). Halbuki aynı sathı muamele için DDT siz mazottan 400-600 pinte (227-340 litre) götürmek gerekir.

Yağlı DDT mahlûlleri veya DDT emülsiyonları sivrisinek jilerine özel pülverizatörlerle tatbik olunabilir. Sınırlı alanlar muamele edilecekse bu cihazların kullanılması da güç değildir. Bu müstahzarların geniş satırlara tatbiki hususunda ise *uçak kullanmak* büyük bir tekâmül teşkil etmektedir.

Toz kullanılacak olursa gerekli miktarın fazlalığı uçaklardan yapılacak tatbikata elverişli değildir. Alçaktan uçan uçaklara takılmış *otomatik pülverizatörlerle* yağlı DDT mahlûlleri veya emülsiyonlarının serpilmesiyle güzel sonuçlar elde edilmiştir.

Bu hususta DDT nin sudaki emülsiyonlarını uçakların eggozst-larından (tuyau d'échappement) vermek suretiyle maharetli bir hal-yolu bulunmuştur. Emülsiyon burada *termal aerosol* durumunda olmak üzere, yayılma kabiliyeti fazla, göze görünür bir duman ha-linde çıkmaktadır.

Termal aerosol halinde kullanılacak en iyi emülsiyon formülü şudur :

DDT	% 20
Velsicol NR-70	% 80

Bu emülsiyon aerosol haline geldiği zaman 50-100 mikronluk mikroskopik damlacıklar şeklini almaktadır. Böyle bir aerosol bir akr başına 0,04 libre (18 gr.) DDT düşmesi kadar hafif bir konsan-trasyonda iken bile anofel sürfelerinin % 90 ını öldürür. Eğer akr başına 0,5 libre (225 gr.) DDT düşecek olursa erişkin sivrisinekler de ölürlür.

DDT derecesinde kudretli bir ensektisid ve larvisidin kullanıl-ması *biyolojik mahiyette* bazı meselelere yol açmıştır. Geniş saha-ları DDT ile kaplamanın yalnız zararlı böcekleri yok etmekle kal-mıyacağı, oralarda yaşamakta olan faydalı uzviyetleri de yok ede-ceği âşikârdır. METCLAF ve mesai arkadaşları akr başına 0,1 libre (45 gr) DDT düşmek üzere termal aerosol tatbikinin suda yaşayan balık veya diğer uzviyetleri ölüm tehlikesine uğratmadığını gör-müşlerdir. Buna karşı Kérosène'deki yağlı mahlûller akr başına 0,25 libre (142 gr) DDT düşmek üzere tatbik edilirse bazı emipter ve ko-leopterleri ve DDT li satıhlarla sıkı temas haline gelen diğer böcek-leri öldürmektedir. Bazı tarım müstahzarları da uluorta DDT kullan-manın, pollinizatör böcekleri imha etmek ihtimali dolayısıyla ağaç-larla necliyeleri (buğdaygiller) mahsulsüz bırakıp bırakılmayacakla-rını düşünmektedirler. Son zamanlarda KNOWLES ile PISK'in çel-tikleri DDT ile muamele etmekten piriç ziraatine bir zarar gelmi-yeceğini göstermelerine rağmen Birleşik Devletler Askerî ve Sivil Hizmetleri bu tehlike hakkında, müştereken, bir bildirme yazısı çıkararak bu tehlike üzerine dikkati çekmişlerdir. Bu yazıda mese-lenin yeniden incelenmesi gerektiği bildirilmektedir.

3) *Pireler.* — Çamaşırların DDT müstahzarlarına batırılması veya çamaşırlara DDT tozu pülvarize edilmesi insanı pirelere kar-şı müessir şekilde korumaktadır. Binnetice bu usul veba savaşında fayda verebilir.

Bu bakımdan meskenlere DDT tozu pülvarize etmenin fare pa-

raziti pireleri önemli derecede azalttığını DAVIS göstermişti. DDT tatbik edilmezden önce yakalanan farelerde ortalama 13,9 tane pire tutulduğu halde DDT tozu tatbikinden yalnız bir ay sonra bu miktar % 0,6 ya inmiştir. Müellif DDT nin bozuk unla temdit edilip fare deliklerine ve farelerin geçtikleri yollara serpilmesini salık vermektedir.

% 5 DDT tozu köpekleri de pireden kurtarmaktadır (LINDQUIST ve yardımcıları).

4) **Uyuz.** — Uyuz tedavisinde DDT nin müessirliği hakkında fikirler farketmektedir. Amerikan ordusu Sağlık Hizmetinin «Twe-en-80» içinde DDT ve benzoate de benzyle tatbikini tavsiye etmesine karşı HELLER uyuz askerler üzerinde yaptığı bir incelemede hastalığı DDT tozu ile muamele edilenlerle edilmeyenlerde aynı nisbette bulmuştur.

DDT *notoédrique* tavşan uyuzuna[\*] karşı müessirdir (ELMES).

5) **Sinekler.** — DDT sineklere karşı pyrétrine'li müstahzarlardan daha tesirlidir. Bu suretle DDT müstahzarları sineklere karşı şu şekillerde kullanılabilir: a) Mesken duvarlarına DDT yi havi mahlûlleri pülverize etmekte; % 5 lik DDT emülsiyonları pülverize edilmiş duvarlara muameleden 158 gün sonra sinekler konunca beş dakikada ölmektedirler; b) Anbar ve ahırların sinekten korunmasında; c) Sineklerin gübrede de üremesini önlemekte; Bu hususta gübrelere % 0,1 DDT yi havi sulu emülsiyonlar serpilmesi salık verilmektedir; d) Hayvanları sinekten korumakta.

6) **Tahtakuruları.** — Duvarlar veya mobilyalardaki tahtakurularını yoketmek umumiyetle gayet güçtür. Bu bakımdan, DDT eşya veya duvar satıhlarında, toksik tesiri devamlı bir zar teşkil etmek dolayısıyla bilhassa müessir bulunmuştur. Orthochlorobenzène veya kérosène'deki %20 DDT mahlûlleri veya % 5 nisbetindeki sulu veya yağlı emülsiyonlarla yapılan tecrübeler kadem murabbaında 100-150 mg. DDT yi havi olmak üzere teşekkül eden kalıcı zarın, pülverizasyondan 73 gün sonra, kendine temas eden tahtakurularını % 100 öldürdüğü görülmüştür.

7) **DDT nin diğer tatbikati.** — Tarım işlerinde veya veteriner patolojide bu yeni ensektisidin muhtemel tatbikatından daha bir çoğu denenmiştir. DDT nebat kenelerini, köpek kenelerini, mevaşi-

[\*] Ev hayvanlarından kedide bulunan ve insana bulaşabilen bir çeşit uyuz (mütercim).

nin kulağına kaçan keneleri (*Amblyomma maculatum*), at kenelerini, hamamböceklerini, karıncaları ve termitleri öldürmektedir.

Nihayet kese kâğıtlarının DDT mahlûlüne batırılması sayesinde unlara böcek dadanması önlenebilir.

### E. — NETİCE

DDT nin kesfi tababet, veterinerlik ve tarım işlerinin eline, kuvvetli bir müessirlik derecesini pratik bakımdan insana karşı tam bir zararsızlıkla birleştiren, bir müstahzar vermiş bulunmaktadır. DDT tatbikatı lekelihumma ve sıtma profilâksisinde daha şimdiden dikkat değer sonuçlar vermiştir. Fakat bu yeni maddenin, böceklerle bulaşan hastalıklara karşı savaş usullerimizde, yatığı devrimin bütün şümülünü anlayabilmemiz için daha biraz zaman lâzımdır.

### BİBLİYOGRAFİ

1. ABSTRACT (1943), *Bull War Med.*, Londra, 4, Dec., 223.
2. ARMAND, P. N. ve yardımcıları (1944), *J. Econom. Entomol.*, Feb., 37, 125.
3. BABCOCK, O. G. (1944), *J. Econom. Entomol.*, 37, 138.
4. BLAKESLEE, E. B. (1944), *J. Econom. Entomol.*, 37, 134.
5. BUSCHLAND, R. C., Mc ALLISTER, L. C. Jr., EDDY, G. W. & JONES, H. A. (1944), *J. Econom. Entomol.*, 37, 126.
6. CAMERON, G. R. & BURGESS, F. (1945), *Brit. Med. J.*, 1, 865.
7. Composition of Insecticides Containing DDT (1945), *Bul. U. S. Army Med. Dept.*, March, No. 86, S: 13.
8. COTTON, R. T., BALZER, A. I. & YOUNG, G. H. D. (1944), *J. Econom. Entomol.*, 37, 140.
9. DAVIS, D. E. (1945), *Publ. Health Rep., Wash.*, 60, 485.
10. DRAIZE, J. H., NELSON, A. & CALVERY, H. O. (1944), *J. Pharm. Exper. Therap.*, 32, 159.
11. DRAIZE, J. H., WOODARD, G., FITZHUGH, G., NELSON, A. A., SMITH, R. B. & CALVERY, H. D. (1944), *Chem. and Engineering News*, 22, 1503.
12. EDITORIAL (1945), *Brit. Med. J.*, 1, 338.
13. ELLIS, M. M., WESTFALL, B. & ELLIS, M. D. (1944), *Science*, 100, 477.

14. ELMES, B. G. T. (1945), *Lancet*, 1, 563.
15. GAHAN, J. B. & KNIPLING, E. F. (1944), *J. Econom. Entomol.*, 37, 138.
16. GERSDORFF, W. A. & MCGOVAN, E. R. (1944), *J. Econom. Entomol.* 37, 137.
17. GOUCK, H. K. & SMITH, C. N. (1944), *J. Econom. Entomol.* 37, 138.
18. HELLIER, F. F. (1945), *Brit. Med. J.*, 2, 255.
19. HUNT, W. T. (1944), *J. Econom. Entomol.*, 37, 136.
20. KNIPLING, E. F. ve yarımcıları (1944), U. S. Dept. of Agriculture, *Office of Scientific Research and Development*, Tropical Diseases Report, No. 19.
21. KNOWLES, F. L. & FISK, F. W. (1945), *Publ. Health Rep.*, 60, 1005.
22. KRUSE, C. W., HESS, A. D. & METCALF, R. L. (1944), *J. Nat. Malaria Soc.*, 3, 197.
23. LE TOURNEAU, R. L., KEARNS, C. W., KALLAL, R. J., ADAMS, C. H. & METCALF, R. L. (29 nov. 1944), *Office Sci. Res. Develop...* Rep. No. 4399.
24. LILLIE, R. D. & SMITH, M. C. (1944), *Publ. Health Rep. Wash.*, 58, 1729.
25. LINDQUIST, A. W., KNIPLING, E. F., JONES, H. A. & MADDEN, A. H. (1944), *J. Econom. Entomol.*, 37, 128.
26. LINDQUIST, A. W., MADDEN, H. G., WILSON, H. G. & JONES, H. A. (1944), *aynı dergi*, 37, 132.
27. LINDQUIST, A. W., MADDEN, H. G., & KNIPLING, E. F. (1944), *aynı dergi* 37, 138.
28. MADDEN, H. G., LINQUIST, A. W. & KNIPLING, E. F. (1944), *aynı dergi*, 37, 127.
29. MCGOVAN, E. R., RICHARDSON, H. H. & PIQUETT, P. G. (1944), *aynı dergi*, 37, 139.
30. MORRIL, A. W. (1944), *aynı dergi*, 37, 138.
31. METCALF, R. L., HESS, A. D., SMITH, G. E., JEFFERY, G. M. & LUDWIG, G. W. (16 nov. 1944), *Ann. Meet. Nat. Malaria Soc.*, St. Louis ve (1945), *Publ. Health Rep. Wash.*, 60, 753[\*]
32. Navy Department «Manual on DDT Insecticide» (1944), Nav. Med. 292, Division of Preventive Med. «Bö. of Med. and Surg.» Wash.

[\*] Bu yazının tercümesi 117 sayılı Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı Dergisi'nin 472-503 üncü sahifelerinde çıkmıştır (mütercim).

33. NEAL, H. A. ve yardımcıları (1944), *Publ. Health Rep. Wash. Supplem.* No. 177.
34. NEAL, H. A., VON GETTINGER, W. F., DUNN, R. C. & SHARPLESS, N. E. (1945), *aynı dergi* Wash., Supplem. No. 183.
35. NELSON, H. A. ve yardımcıları (1944) *aynı dergi*, Wash., 59, 1009.
36. RUDE, C. S. & SMITH, C. S. (1944), *J. Econom. Entomol.*, 37, 132.
37. SCOBIE, E. (1945), *Brit. Med. J.*, 1, 409.
38. SIMMONS, S. W. & STAFF of U. S. Pub. Health Serv. (1945), *Publ. Health Rep.*, Wash., 60, 917.
39. SIMMONS, S. W. & WRIGHT, M. (1944), *J. Econom. Entomol.*, 37, 135.
40. SMITH, C. N. & GOUCK, H. K. (1944), *aynı dergi*, 37, 128,
41. SMITH, C. N. & GOUCK, H. K. (1944), *aynı dergi*, 37, 131,
42. SMITH, M. L. & STOHLMANN, E. F. (1944), *Publ. Health Rep.*, Wash., 59, 934 ve (1945), *aynı dergi*, 60, 289.
43. STIFF, H. A. Jr. (1945), *Science*, 101, 440.
44. STOHLMAN, E. F. (1945), *Publ. Health Rep.*, Wash., 60, 350.
45. St. GEORGE, A. A. (1944), *J. Econom. Entomol.*, 37, 140.
46. Use of DDT for mesquite control in the U. S. Joint statement of Army and U. S. Publ. Health Serv. (1945), *Publ. Health Rep.* Wash., 60, 469.
47. U. S. Publ. Health Serv. «DDT, A new weapon in Malaria Control» (1945, Jan.) *Malaria Control in War Areas Field Bulletin*, Atlanta, Ga.
48. Van LEEUWEN, E. R. (1944), *J. Econom. Entomol.*, 37, 134.
49. VOZ, Z., PEREIRA, R. S. & MALHEIRO, D. M. (1945), *Science*, 101, 434.
50. War Dept. Techn. Bull., T. B. Med. 14 (1944), March, 3, Wash.
51. War Dept. Techn. Bull. T. B. Med. 110 (1944), Oct. 25, Wash.
52. WELLS, R. W. (1944), *J. Econom. Entomol.*, 37, 136.
53. WIGGLESWORTH, V. B. (1945), *Brit. Med. J.* 1, 517.
54. WHITE, W. C. & SWEENEY, T. R. (1945), *Publ. Health, Rep.* 60, 66.
55. WOODWARD, G., NELSON, A. & CALVERY, H. O. (1944), *J. Econom. Expert. Therap.*, 92, 152.

### XIII. — TÜBERKÜLİN TATBİKİNE AİT YENİ DENEYLER

Tüberküloz enfeksiyonunu tüberkülin deneyleri vasıtasıyla meydana çıkarmaktaki önem bütün dünyaca kabul olunmuş bir vakıdır. Muhtelif deneylerin tüberkülozdan ileri gelen bir allerjiyi meydana koymaktaki kabiliyetleri üç faktöre bağlı olarak muhakeme olunmalıdır.

a) *Hassaslık*: Deneyler Koch basili ile enfekte bütün şahısların bilinmesine yaramalıdır;

b) *Zararsızlık*: Muayene edilen kimse için tehlikeli olmak üzere yerel, fokal veya genel reaksiyonlar vermemelidirler.

c) Seri halinde tatbik edilebilmek için *basit* olmalıdırlar.

Pirquet'nin deri reaksiyonu ve Mantoux'nun, değeri iyice anlaşmış bulunan, *derm içi reaksiyonundan* başka tüberkülin deneyleri de tarif olunmuştur.

Bunlar arasında *percutané* (deriden işleyici) olanlar enfeksiyon veya skarifikasyon yapmadan deriden içeri az miktarda tüberkülin geçirmek amacını gütmekte olup ilk önce 1908 de MORO tarafından tarif edilmişlerdir. Bu deneyin bir kaç çeşidi vardır (GROZIN ve REISMAN):

1) *Merhemler*: Tasfiye olunmamış tüberkülin müsavi miktarda lanolinle karıştırılırsa hafif hafif ovmakla absorbe olur (MORO, 1908; HAPETİN, 1928; WOLF, 1934), Lyon'dan Dr. MERJEUX'nün percutiréaction'da kullanılan tüberkülini gliserinlidir.

2) Tüberkülin doğrudan doğruya deriye sürülerek bir tabaka *idrofil pamukla* örtülür: LAUTIER (1908), KASAHARA (1912).

3) Tüberkülinle işbâ edilen bir gaz *kompresi* (BRAGINSKAYA, 1928) ve *kurutma kâğıdı* (TUFT, 1937), 1-2 gün müddetle, deri üstünde tutulur.

Bu muhtelif deneylerin, görünüşteki basitliklerine rağmen, hem standardize edilmeleri güçtür, hem de her sefer tatbik edilmezden önce hazırlanmaları lâzımdır.

1937 de Birleşik Devletlerde VOLLMER ile GOLDBERGER,

«The tuberculin patch test»[\*] adıyla, yeni bir percutané deney tarif etmişlerdir. Buna *Vollmer patch test* veya deney materyelini yapan fabrikanın adıyla *Lederle patch test* de denir. Bu yeni deney bir süzgeç kâğıdı karresinde bulunan tasfiye edilmemiş tüberkulinin deriden absorbe olması esasına dayanmaktadır. Kâğıt tatbik edilmeden önce kurutulmuştur. Bu sayede Vollmer miyarını peşin peşin hazırlayıp uzun zaman muhafaza etmek kabildir. Bundan başka süzgeç kâğıdı karelerinde tüberkulin hep aynı miktarda bulunur.

Vollmer'in süzgeç kâğıdı deneyi Birleşik Devletlerle Büyük Britanya'da çok tatbik olunmaktadır.

Son zamanlarda PATERSON başka bir percutané deney tarif etmiş olup bunda tüberkulin bir jeleye katılmaktadır.

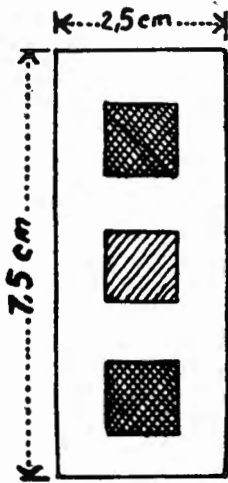
## TÜBERKÜLİNLE İŞBÂ EDİLMİŞ SÜZGEÇ KÂĞIDI DENEYİ

### *Vollmer Deneyi*

Bu deneyin tekniğini, yorumlanmasını, haiz olabileceği fayda ve mahzurları ve klasik deneylere kıyasen verdiği sonuçları kısaca bildireceğiz.

### A. — DENEYİN TEKNİĞİ

1° *Miyarın hazırlanması.* — Lederle (Amerika Birleşik Devletleri) ve Allen and Hanburys (Büyük Britanya) lâboratuvarları, alelâde eski tüberkulininden 4 kere daha kuvvetli bulunan, tasfiye edilmiş tüberkulinle meşbû  $1 \times 1$  cm lik süzgeç kâğıtları hazırlamaktadırlar. Bu kâğıtlar tüberkulinle işbâ edilince kurutulmakta ve  $2,5 \times 7,5$  cm lik flastırlara yapıştırılmaktadır. Flastırların her birinde, tüberkulinle meşbû, iki kare bulunur. Bu iki kâğıt arasında ve her birinden en aşağı 1 cm. mesafede olmak üzere aynı büyüklükte diğer bir süzgeç kâğıdı vardır. Yalnız bu kâğıt gliserinli buyyonla işbâ edilmiş olup şadidlik edecektir.



(Şekil: 10)

Deney materyeli ince bir gaza sarılı olup tatbik edileceği zaman bu gaz kaldırılır.

2° *Deney kâğıdının deriye konması.* — Bunun için kılsız bir yer

[\*] Tâbir «tüberkulin yakısı deneyi» anlamına gelmektedir (mütercim).

seçilir: Ön kolun (sâid) ön yüzü, sternomun ön yüzü, kürek kemiğiyle belkemiği arası nahiyesi gibi (küçük çocuklarda sonuncu yer tercih edilmelidir. Çünkü buradan flastırı söküp atmazlar.)

Seçilen yer eter, benzin veya asetonla silinerek yağı alınır (bu hususta sonuncu madde en muvafıktır). Deneyin tatbikinden önce derinin yağının alınması lâzımdır ve itina ile yapılmalıdır.

Sonra flastır, yağı alınmış yere, yapıştırılarak 48 saat bırakılır. Tatbikat esnasındaki yegâne ihtiyat tedbir, flastırın yapışık kaldığı 2 gün zarfında yıkanmamaktan ibarettir.

3° **Neticelerin okunması.** — İki süzgeç kâğıdı karesinde bulunan kurutulmuş tüberkülin derideki gizli terleme (perspiration inapparent), neticesi sulanmakta ve temasa girdiği deriden içeri, yavaş yavaş, absorbe olmaktadır. Absorpsiyon süresinin deri ve iklim göre değişeceği âşikârdır. 48 saatlik tatbik müddeti neticeleri yeknesak kılmak maksadiyle seçilmiştir.

Flastır 48 saat sonra kaldırılmaktadır. Ancak neticeler bunun üzerinden de bir 48 saat daha geçtikten yâni flastırın yapıştırılmasından 96 saat (4 gün) sonra okunacaktır. Bundan maksat flastır-la temastan ileri gelen non spesifik reaksiyonların bir yanlışlığa meydan vermesinden kaçınmaktır.

Allerji haline delâlet eden *müsbet reaksiyon çevresi kesin olarak belirli ve sertleşmiş bir kare şeklinde olup toplu iğne başı büyüklüğündeki papüllerden husule gelmiştir.* Bu reaksiyonun bir değeri olabilmesi için gliserinli buyyonla meşbu kare (şahit kare) ile temasta bulunan deri kısmının görünüşünün tamamıyla normal olması lâzımdır.

4° *Reaksiyonun şiddet derecesi* kemmi şekilde tezahür etmekte olup 4 derece ile gösterilebilir:

- + Eritem karesi üzerinde bir kaç papülün dağınık halde bulunması.
- ++ Muntazam kare şeklindeki bir satır üzerinde çok sayıda ve sıkışmış halde papül bulunması.
- +++ Kare şeklindeki bir kabartı üstünde birbirleriyle birleşmiş, sert erüpsiyonlar bulunması.
- ++++ Reaksiyonun karenin ebadını (1 × 1 cm) aşması ve kabarcıklar teşkil etmesi.

Çok şiddetli reaksiyonlar yerel kaşıntı yapmakta ve nadir olarak da yanma hissi vermekteler. Bu haller 2 günde geçer.

*Reaksiyon bir hafta süre ile belirli kalmaktadır. Deri soyulma-*

sına sebep olması, bir kaç hafta devam etme üzere yerel renk solması veya pigmantasyon yapması görülebilir.

- 4° **Hatâ sebepleri.** — Yanlış yere menfi reaksiyon kanaati uyandırabilen hata sebepleri olmak üzere WOLLMER şunları saymaktadır:

1) Klinisyenin yeteri kadar konsantre olmayan bir tüberkülinle deney materyeli hazırlaması;

2) Deney materyelinin bayatlaması: Tüberkülin ilânihaye muhafaza edilebilmekle beraber flastırlar zamanla kuvvetlerini kaybederek iyice yapışmıyabilirler:

3) Deri yağının iyice alınmaması;

4) Flastırın süzgeç kâğıdı kareleri etrafında iyice yapışacak gibi tatbik olunmasına dikkât etmemek;

5) Flastır yapıştırmağa elverişli olmıyan bir deri nahiyesi seçmek;

6) Flastır vaktisiz olarak kaldırmak veya neticeleri vaktinden önce okamak.

ANDERSON ve PATERSON da, flastırların tropikal ülkelere gönderilmesinde görüldüğü üzere, deney materyelinin uzun süre ile yüksek hararete tutulmakla bozulacakları hakkında ısrar etmektedirler. SCHWARTZMAN ve yardımcıları süzgeç kâğıtlarındaki kuru tüberkülinle hararetin tesirini tecrübî olarak tahkik etmişlerdir: Materyel, etüv veya otoklavda kalma süresiyle müteneşiben kuvvetini kaybetmektedir. Buna karşı başka ameliyelerle (kâğıt karelerinin ultraviyoleye tutulmaları veya alkole, asetona, suya ilâh. batırılmaları) bozulmamaktadırlar.

COLEBATCH güneşten yanmış derilere tatbik haline deneyin yanlış olarak menfi çıkacağına işaret etmektedir (çünkü ışınların tesiri derinin absorpsiyon hassaslarını değiştirmektedir). Deneyi güneş görmiyen yerlere tatbik etmekle bu hata sebebinden sakınmak kabildir.

## B. — USULÜN FAYDA VE MAHZURLARI

I. — Vollmer deneyinin faydaları âşikârdır (REISMAN ile GROZIN; COLEBATCH):

a) Deneyin bir zararı yoktur. Deneyi tatbik eden bir çok müellifler, iki flastr birden yapıştırılsa bile ne genel, ne de fokal reaksiyon vermediğini görmüşlerdir. Yalnız SCHWARTZMAN ile yardımcıları, vakalarının % 7,8'inde, tüberkülin kâğıdı tatbiki sonucu hafif bir ateş yükselmesi görmüşlerdir.

İperallerjik şahıslarda derm içi tatbikat nekroz nahiyeleri meydana getirebildiği halde deri deneyinde yerel (mevzii) olarak görülen reaksiyonlar kat'iyen tehlikeli değildir. Bununla beraber DORMER ve FRIEDLANDER'in VOLLMER usulüyle tüberkülin reaksiyonuna tâbi tuttukları 178 çocuktan 21 inde *flastırın teması sonucu dermatit* çıktığını bildirelim. Diğer çalışmaların hiç birinde bu gibi dermatitlerden bahis yoktur.

b) Usul *son derece basit* olarak tatbik edilmektedir:

Usul *özel tıbbî materyele* (iğne, enjektör, skarifikatör ilâh..) lüzum bırakmaktadır. Hiç bir sterilizasyon yapmağa da hacet yoktur:

Tatbikat *acısızdır*. Derm içi enjeksiyonun can acıtması ve skarifikatörün çocuğu korkutması gibi haller bunda yoktur. Hem aneler, hem de çocuklar bu usule seve seve razı olmaktadır;

Tüberkülini deriden içeri işletebilmek için, meselâ Moro deneyinde olduğu gibi, masaj yapmağa lüzum yoktur. Bu sebeple deney *hastabakıcı* müstahdemler tarafından da tatbik edilebilir;

Seri halindeki tatbikatta usul *zamandan kazanç* temin etmektedir;

Neticesini anlamak da kolaydır. Çünkü *yalancı reaksiyon* vermez denebilir;

Serinde tutmak şartıyla flastır yakıları, tüberkülinle meşbû kareleriyle birlikte, uzun müddet bozulmamaktadırlar;

Deney, istendiği kadar sık olarak, tekrarlanabilir.

II. — Usulün *mahzurları* azdır:

Tüberkülin sıcakta kalmakla bozulduğundan deney kâğıtlarını *kiş mevsiminde veya sıcak memleketlerde* muhafaza etmek üzere, tedbir almalıdır;

Flastırın temasından ileri gelmek üzere, istisnaî ve çabuk geçici olmakla beraber, *non spesifik deri reaksiyonları* meydana gelebileceği unutulmamalıdır.

Deneyin bir mahzuru *flastır yapışık iken reaksiyonun gelişmesini* takibe imkân olmamasıdır. Flastır, 48 saatlik keyfî müddetten sonra, kaldırmak iper-allerjik şahıslar için pek uzun gelebilir ve çok şiddetli yerel reaksiyonlar çıkabilir. Fakat bilhassa az allerjik *kişeler* için de bu müddet az gelebilir. Deney daha uzun süreli olsaydı bunlar müsbet cevap verebilirlerdi. Bu sebeple GROZIN reaksiyonu takip etmek üzere flastırda, bir köşesinden ilişik kalmak üzere, bir kapak açılmasını teklif etmektedir.

## C. — USULÜN DEĞERİ

Vollmer deneyinin hassaslığı çocuk veya büyüklerden mürekkep bir gruba bu deneyi, klâsik deneylerden biriyle (deri reaksiyonu, derm içi reaksiyonu) beraber yapılarak kontrol edilmiştir. Bir çok incelemeler Vollmer deneyinin hassaslığının Pirquet ve Mantoux deneyleri arasında olduğunu göstermiştir.

1° **Vollmer deneyi ve deri deneyi.** — Bu hususta bazı müelliflerin elde ettikleri sonuçlar şöyledir:

	Yıllar	Deri reaksiyonu +	Vollmer +	Muayene edilen çocuk sayısı
WIENER & NEUSTADT	1939	47	54	257
FINEMAN & BAIR .....	1940	43	54	330

PENA - CERECEDA Vollmer deneyinin deri deneyine nazaran % 3,9 nisbetinde daha çok müsbet çıktığı kanaatindedir.

MOURIGAN, BCG ile aşılı çocukları, ağız veya derm içi yolu ile deneye tâbi tutarak şu sonuçları elde etmiştir: 97 çocuktan 11 inde deri deneyi müsbet çıkmıştır ki % 11 sayılabilir. Vollmer deneyi ise 124 çocuktan 97 sinde müsbet çıkmıştır ki, % 78 demektir.

Şu halde Vollmer deneyi Pirquet'den belirli derecede daha hassastır.

2° **Vollmer deneyi ve derm içi reaksiyonları.** — Bu konuya ait tecrübeler de Vollmer deneyi yukarıda târif edilen şekilde tatbik olunmuştur. Derm içi tüberkülin reaksiyonları ise bazan klasik Mantoux tekniğine göre tasfiye edilememiş tüberkülini (T.B.)[\*], 0,1 cm<sup>3</sup> de 0,1 mg den 10 mg'a kadar, değişik konsantrasyonda bulundurmaya üzere tatbik edilmişlerdir. Bazan da derm içi enjeksiyonlar, 1934 de Birleşik Devletlerde SIEBERT tarafından hazırlanmış olan, tasfiye edilmiş tüberkülin proteini müştakı ile yapılmış olup bunlar da, biri 0,00002 mg. (D.P.P.I)[1] diğeri 0,005 mg. (D.P.P.II) ye tekabül etmek üzere, iki konsantrasyon üzerinden tatbik edilmiştir.

Muhtelif müelliflere ait olmak üzere tetkik edebildiğimiz ya-

[\*] Tuberculine brute tâbirinin kısaltması (mütercim).

[1] D. P. P. kısaltması dérivé purifié de protéine demektir (mütercim).

yınlardaki neticeleri yayınlama tarihleri, muayene edilenlerin sayısı, müsbet çıkan Vollmer ve derm için reaksiyonları miktarıyla birlikte aşağıdaki cetvelde göstermekteyiz. Cetvelin altıncı sütununda derm içi reaksiyonun çeşidi bildirilmektedir. Son sütun da bazı klinik tafsilâtı tesbit etmekte ve Vollmer'in menfi olmasına karşı 0,1 mg dan yüksek tüberkülin konsantrasyonundaki Mantoux reaksiyonundan müsbet çıkanları göstermektedir.

CETVEL

Müellifler	Yıllar	Vak'a sayısı	Vollmer +	Mantoux +	Mantoux reaksiyonu konsantrasyonu	Mülâhazat
HART .....	1938	536	97	100	0,01-1,0 T. B.	3 Voll.—M. (1,0 mg) +
STEWART .....	1938	96	96	90	0,1 T. B.	
COURT .....	1939	210	129	131	0,1 T. B.	
TAYLOR .....	1939	744	218	206	0,1 T. B.	
VOLMER & GO					D.P.P.I, II	
BERGER .....	1939	540	529	530	0,001-10,0 T.B.	
WIENER & NEUSTADT	1939	257	54	58	0,1 T. B.	{ Üniversite öğrencisi
BARBER .....	1940	{ 209 216	152 18	152 27	0,1 T. B. 0,1 T. B.	Cocuk
CRAIG .....	1940	212	202	212	0,1 T. B.	Cocuk
EDWARDS .....	1940	613	134	143	D.P.P.II veya 0,1 T. B.	
FINEMAN & BA	1940	300	14	17	0,1 T. B.	Cocuk
HUGUES .....	1940	100	39	{ 100 87	D.P.P.II D.P.P.I	{ Çocuk
HERR & WINDGRAD	1940	1,455	213	237	D.P.P.I	Vollmer deneyi mütaddan az konsantrasyondaki bir tüberkülinle yapılmıştır.
PEARSE & FIRED ....	1940	712	199	153	D.P.P.I, II	
SAUL .....	1940	25	25	23	0,1 T. B.	
SHAW .....	1940	358	73	81	0,1-1,0 T. B.	
VOLLMER .....	1940	666	42	41	0,1-1,0 T. B.	
GRIMM ve yardımcılar	1941	1,556	247	254	D.P.P. 1/5 II	Büyük çocuklar

Müellifler	yıllar	Vak'a Sayısı	Vollmer +	Mantoux +	Mantoux reaksiyonu konsantrasyonu	Mülâhazat
COLEBATCH .....	1941	240	121	130	0,1 T.B.	21 tanesi 20 yaşından büyük
DORMER & FRIEDLANDER .....	1941	178	{ 20	21	0,1 T.B.	Hind çocukları
FELDMAN .....	1941	283	23	25	D.P.P. 1/3 II	
REISMAN & ROSENTHAL .....	1941	101	89	100	0,1-1,0 T.B.	Vollmer deneyi çok geç okunmuştu.
REISMAN & GROZIN SMITH ve yardımcıları	1941	1000	51	52	0,1 T.B.	Transkütane olarak BCG ile aşılannmış süt çocukları
	1941	334	113	119	0,1-1,0 T.B.	Çocuk
COHEN .....	1942	1535	172	165	D.P.P. I	3 V. — M. (> 0,1) +
DERMER ve yardım. ...	1943	1433	785	914	101 vak'ada: 0,1 T.B.	Okul çocuğu
					1332 vak'ada: D.P.P. 1/3 II	184 evolutif vak'ada % 100 mutabakat
PEDLEY .....	1943	486	180	215	0,1-1,0 T.B.	Üniversite öğrencisi, 22 V. — M. (1,5) +
TOPLAM .....		14901	4114	4299		% 95,6 nisbetinde mutabakat
PECK & WEGMAN ...	1939	380	94	{ 319 (131)	D.P.P. II (D.P.P. I)	%70,5 fark (%28,3 fark)

Heyeti umumiyesi itibariyle bu cetvel Vollmer deneyiyle derm içi deneye ait reaksiyonların % 95,6 nisbetinde birbirlerine uyduklarını göstermektedir.

Geniş ölçüde olmak üzere birbirini tutmayan sonuçlar yalnız PECK ve WEGMAN'ın serilerinde görülmektedir. Bunlarda da her halde Vollmer deneyi tekniğinin hatâlı olarak tatbik edilmiş olması lâzır. gelmektedir. Bu istatistiği neticeler toplamına katmamış bulunmaktayız.

Bu cetvelin incelenmesi tamamlayıcı mahiyette diğer bilgiler elde etmeğe yaramaktadır:

a) Birbirine uyan ve uymayan sonuçların yüzde nisbetleri. — 14901 vakada bu bakımdan şu neticeler elde edilmektedir:

Birbirine uyan sonuçlar (her iki usulde de menfi ve müsbet çıkan neticeler) = 14,547 vaka = % 97,7;

Birbirine uymayan sonuçlar (bir usulde menfi diğesinde müsbet çıkan neticeler) = 354 vaka = % 2,3.

Bunlar arasında da şu münasebetler kaydedilmektedir;

Vollmer menfi ve derm içi reaksiyon müsbet olanlar = 281 vaka = % 1,9;

Vollmer müsbet ve derm içi reaksiyon menfi olanlar = 73 vaka = % 0,4.

b) **Vollmer deneyi ve tasfiye edilmemiş tüberkülünle yapılan derm içi reaksiyon.** — Muhtelif konsantrasyondaki tasfiye edilmemiş tüberkülünle muayene edilen şahısların miktarını tesbit etmeyen bazı istatistikleri bir tarafa bırakacak olursak, şu rakamları elde etmekteyiz :

Vollmer deneyindeki müsbet reaksiyonlar toplamı = 1,723 vaka;

Mantoux deneyindeki (0,1 cm<sup>3</sup> de 0,1 mg konsantrasyonunda) müsbet reaksiyonlar toplamı = 1,792 vaka.

Vollmer ile menfi, 0,1 cm<sup>3</sup> de 1,0 mg'dan yüksek konsantrasyondaki, Mantoux ile müsbet çıkan reaksiyonlar toplamı = 28 vaka.

Şu halde Vollmer deneyi, ortalama olarak bu konsantrasyondaki tasfiye edilmemiş tüberkülünle yapılan, Mantoux deneyine nazaran bir parça daha az hassastır. Fakat hassaslık bakımından aradaki fark % 5 i aşmamaktadır.

c) **Vollmer deneyi ve tasfiye edilmiş protein müstakiyle yapılan derm içi reaksiyonu.** — Neticeler şöyle bir dağıtım göstermektedir:

Vollmer +	D.P.P. I +	Müellifler	Vollmer +	D.P.P. I +	Müellifler
89	78	HUGES	89	100	HUGUES
213	227	KEER, WINOGRAD	164	118	PEARSE
199	35	PEARSE	247	254	GRİMM
172	165	COHEN	23	25	DORMER, FRIENLAND
			785	914	DORMER ve yardımcıları
673	505		1308	1401	

Şu halde Vollmer deneyinin hassaslığı, kuvvetsiz olan, D.P.P.I, ile daha kuvvetli olan D. P.P.II arasındadır.

3° **Vollmer deneyi ve evolutif tüberküloz.** — Vollmer deneyinin

evolütif tüberküloz çekenlere tatbikinde mâruz kalınacak hata nisbetini tâyin etmek ilgideğer bulunmuştu. Bu cihet iki incelemede aydınlatılmıştır.

Bunlardan birincisini VOLLMER yapmış ve muayene ettiği 2,000 çocuktan 763 tanesini hem «yakı», hem de derm içi reaksiyonla allerjik bulmuştur. VOLLMER kendi deneyinin yalnız 3 evolütif tüberküloz vakasında menfi çıktığını görmüştür. Bunlardan ikisinde anerji hali vardı. Çünkü 1 mg tüberkülinle yapılan derm içi reaksiyon da kendilerinde menfi sonuç veriyordu. Üçüncü vakada ise ancak D. P. P. II tatbik edilince reaksiyon müsbet olmuştur.

İkinci inceleme DORMER ile yardımcıları tarafından yapılmıştır. Bunlar 184 evolütif tüberküloz vakasında derm içi reaksiyonla süzgeç kâğıdı deneyi arasında % 100 mutabakat bulmuşlardır.

Şu halde evolütif tüberküloz vakalarında Vollmer deneyi kullanmakla önemli hata sebepleri çıkacak sanmağa lüzum yoktur.

4° **Vollmer deneyi ve aşı allerjisi.** — NIEMAN ve ROSENTHAL doğar doğmaz BCG ile deriden içeri işlemek üzere aşılanan, 101 süt çocuğunda altı ayda bir deneye tâbi tutmak şartıyla Vollmer ve Mantoux reaksiyonları hakkında bir kıyaslama yapmışlardır. Elde edilen sonuçlar şöyledir:

	Aşılı süt çocukları 101 vak'a	Aşısız süt çocukları 106 vak'a	Toplam 207 vak'a	Mutabakat nisbeti
M. + , V. +	89	7	36	} % 88,8
M. + , V. —	11	1	12	
M. — , V. —	1	98	99	} % 100
M. — , V. +	0	0	0	

Vollmer deneyi sonuçları, 0,1 ve 1,0 mg tüberkülinle yapılan, derm içi reaksiyonlarla vakaların % 88,8 inde mutabık çıkmaktadırlar.

Buna karşı MOURIGAN, ağız yoluyla veya derm içi olarak, BCG ile aşılannmış süt çocuklarında muhtelif tüberkülin deneylerini kıyasladığı zaman şu sonuçları elde etmiştir:

	Vollmer	Deri reaksiyonu	Noktavi reaksiyon	Derm içi reaksiyon 1/1000	Derm içi reaksiyon 1/10
Muayene edilen çocuk sayısı . .	124	97	64	26	112
Müsbet reaksiyon veren çocuk sayısı . . .	97 (%11)	11 (%11)	6 (%23)	8 (%30)	57 (% 50,8)

Bu neticeler hayret verici mahiyettedir. Çünkü mühtelif usüllerle elde edilen sonuçlar pek farklı oldukları gibi Vollmer reaksiyonu da 1/10 luk mahlülle yapılan derm içi reaksiyondan daha hassas çıkmaktadır ki, böyle bir şeyi kabul etmek zor olur.

#### D. — VOLLMER DENEYİ HAKKINDA TEKLİF EDİLEN DEĞİŞİKLİK

Bu deneyin hassaslığını artırmak üzere bazı değişiklikler yapılması teklif olunmuşsa da bunlardan hiç biri pratiğe girmemiştir.

VOLLMER ve GOLDBERGER süzgeç kâğıdı karelerini, tasfiye edilmemiş tüberkulin yerine, tasfiye edilmiş protein müstakiyle işbâ etmeği denemişlerdir. Fakat elde edilen sonuçlar tasfiye edilmiş tüberkulindekilerinden daha az kesin olmuştur.

VOLLMER ise pek hafif reaksiyonlardan ileri gelen mahzuru ortadan kaldırmak üzere 1 × 1 cm'lik kareyi işbâ eden tasfiye edilmiş tüberkulinini, bundan 2 kere küçük bulunan, 1 × 0,5 cm'lik bir müstatile sürmeyi teklif etmektedir. Bu usulle hazırlanan deneyin hassaslığının MANTOUX reaksiyonuna biraz üstün olması lâzım gelecektir.

Nihayet yerel reaksiyonların şiddetli olacağını gösteren deliller varsa başlangıç deneyi addedilmek şartıyla, VOLLMER flastırın tatbik süresini 24, 12 ve hattâ 6 saate indirmeği tavsiye etmektedir.

#### NETİCE

Vollmer deneyi tatbik edilmesi kolay, mahzursuz ve deri reaksiyonundan daha hassas bir tüberkulin tecrübesidir. Kütleli tatbikata mükemmelen elverişlidir. Özel hallerde, % 5 nisbetindeki hata ihtimaline binaen, neticeleri 1/100 lük mahlül kuvvetindeki derm içi reaksiyonla kontrol etmelidir.

## TÜBERKÜLİN JELESİ DENEYİ

1944 de PATERSON tüberkülünü, aşağıdaki formüle göre, bir jeleye katarak elde edilen, bir deriden işleme reaksiyonu tarif etmiştir :

Tasfiye edilmiş eski tüberkülün . . . . . % 95  
Gomme adragante . . . . . % 5

Bu usulün şu faydaları olabilir:

a) *Maliyet* fiyatının Vollmer deneyindeki süzgeç kâğıtlarını hazırlamaktan, daha ucuza mal olması;

b) Vollmer kâğıtları zamanla kuvvetlerini kaybettikleri halde jelenin küçük tübler içinde ilânihaye muhafaza edilebilmesi;

c) Müsbet reaksiyon nisbetinin Vollmer'dekinden fazla, ve 1/100 lük tüberkülün mahlûlünden 0,1 cm<sup>3</sup> kullanmak suretiyle yapılan Mantoux reaksiyonuna, aşağı yukarı, eşit olması.

Bu deneyin *tatbik tekniği* pek basittir. Kürek kemiğiyle belkemiği arası nahiyesi, asetonla silinip yağı alındıktan sonra, tübden az miktar jele deri üstüne V harfi şeklinde sıkılır. Bunun üzerine de, jelenin kuruması beklenmeden, 3 × 6 cm'lik bir flastır yapıştırılır. Flastır 48 saat yapışık kalacak ve bu esnada banyo edilmeyecektir.

Deride jelenin tatbik edildiği şekle uygun bir eritem veya kabarcık dökme hali çıkarsa reaksiyon müsbettir. Deri tabii manzarasını muhafaza ediyorsa reaksiyon menfidir. Bu usulle muayene ettiği 100 çocukta PATERSON şu neticeleri almıştır:

Sonuçlar	Vollmer	Mantoux	Tüberkülün jelesi
Müsbet . . .	32	35	35
Menfi . . .	68	65	65
Toplam . . .	100	100	100

Deriden işleme esasına dayanan tüberkülün jelesi reaksiyonunun daha 1936 da MONRAD'ın târif ettiğini hatırlatan TYTLER de bu usulün Vollmer deneyinden daha kuvvetli ve tanınması daha kolay sonuçlar verdiğini, PATERSON gibi, kabul etmektedir[\*].

[\*] Deriden işleme suretiyle tüberkülün deneyleri aleyhinde son zamanlarda, iki yazı çıkmıştır. W. CANDIB (Publ. Health Rep., Wash., 1945, 58, 91) Vollmer deneyinin ekseriya şüpheli sonuçlar verdiğini söyleyerek bu miyârın öuce deriyi çizip öyle tatbik olunmasını tavsiye etmektedir. O zaman deney Mantoux.

## BİBLİYOGRAFİ

1. ANDERSON, D. (1941), *Med. J. Australia*, 2, 645.
2. BARBER, D. J. (1940), *Rocky Mount. Med. J.*, 37, 269.
3. CANTONNET-BLANCH, MOURIGAN, H. & RADICE, J. A., (1943), *Arch. Pediatr. Uruguay*, 13, 650.
4. COHEN, P. (1942), *California and West. Med.*, 56, 70.
5. COLEBATCH, J. H. (1941), *Med. J. Australia*, 2, 640.
6. COURT, D. (1939), *Brit. Med. J.*, 1, 824.
7. CRAIG, J. D. & SCHEUER, L. A. (1940), *Arch. Pediatr.*, 57, 177.
8. CRIMM, P. D., COOKSON, H. N. & BROADBENT, M. (1941), *Am. Rev. Tuberc.*, 43, 799.
9. DORMER, B. A., FRIEDLANDER, J. A. (1941), *Brit. J. Tuberc.*, 35, 23.
10. DORMER, B. A., FRIEDLANDER, J. A., WILES, F. & SHAFER, R. (1943), *Am. Rev. Tuberc.*, 48, 324.
11. EDITORIAL (1943), *Tubercle*, 18, 172.
12. EDWARDS, H. (VOLLMER tarafından, bu listenin 42 sayılı yazısında zikredilmiştir).
13. FELDMAN, F. M. (1941), *Minnesota Med.*, 24, 76.
14. FINEMANN & BAIR, G. (1940), *Am. J. Dis. Child.*, 60, 63.
15. GREENWALD (VOLLMER tarafından, bu listenin 42 sayılı yazısında zikredilmiştir).
16. GROZIN, M. (1943), *Am. J. Disp Child.*, 66, 126.
17. HART, F. D. (1936), *Lancet*, 2, 609.
18. HUGUES, J. A. (1940), *J. Pediatr.*, 16, 171.
19. KERR, R. B. & WINOGRAD (1940), *New England J. Med.*, 222, 53.
20. MONRAD, S. (1936), *Ugeskr. Leag.*, No. 41.
21. MOURIGAN, H. (1941), *Arch. Pediatr. Uruguay*, 12, 502.
22. MOURIGAN, H. (1943), *Arch. Pediatr. Uruguay*, 14, 429.
23. NEIMAN, I. S. & RESENTHAL, S. R. (1941), *J. Pediatr.*, 19, 540.
24. PATERSON, D. (1944), *Brit. Med. J.*, 1, 531.
25. PEARSE, A. J. & FRIED, R. (1930), *J. A. M. A.*, 114, 1940.

---

reaksiyonu derecesinde hassas çıkabilir. D. BELL & J. JERRAM (*Brit. Med. J.*, 1945, 2, 215) Vollmer ve tüberkülin jelesi deneylerini, derm içi reaksiyona müsbet cevap veren, 180 çocukluk bir grupta derm içi reaksiyona nazaran daha az güvenilir bulmaktadırlar.

26. PECK, B. G. & WEGMAN, M. E. (1939), *J. Pediatr.*, 19, 540
27. PEDLEY, F. G. (1943), *Canad. Med. Ass. J.*, 48, 52.
28. PENA CERECEDA, J., RIVERA, J. M. & FUENTES, L. M. (1941), *Rev. Chilena de Pediatr.*, 12, 33.
29. REISMAN, H. A. & GROZIN, M. (1941), *Am. J. Dis. Child.*, 62, 1192.
30. SAUL (VOLLMER tarafından, bu listenin 42 sayılı yazısında zikredilmiştir).
31. SCHWARTZMANN, J., DRAGUSKY, D. & ROOK, G. (1942), *J. Pediatr.*, 20, 50.
32. SHAW, H. L. K. (VOLLMER tarafından, bu listenin 42 sayılı yazısında zikredilmiştir).
33. SMITH, C. A., FAULKNER, M. D. & CORDI, J. M. (1941), *New Engl. Med. J.*, 222, 1008.
34. STEWARD, W. D. (1938), *J. Pediatr.*, 13, 510.
35. TAYLOR, G. (1939), *Am. Rev. Tuberc.*, 40, 236.
36. TYTLER, W. H. (1944), *Brit. Med. J.* 1, 599.
37. VOLLMER, H. & GOLDBERGER, E. W. (1937), *Am. J. Dis. Child.*, 54, 1019.
38. VOLLMER, H. & GOLDBERGER, E. W. (1938), *Am. J. Dis. Child.*, 56, 138.
39. VOLLMER, H. & GOLDBERGER, E. W. (1939), *Am. J. Dis. Child.*, 57, 1272.
40. VOLLMER, H. & GOLDBERGER, E. W. (1939), *Am. J. Dis. Child.*, 58, 527.
41. VOLLMER, H. & GOLDBERGER, E. W. (1939), *Bull. Sca. New Hosp.*, 4, 317.
41. VOLLMER, H. (1940), *J. Pediatr.*, 16, 627.
43. WIENER, S. B. & NEUSTADT, A. (1939), *J. Pediatr.*, 14, 752.

#### XIV. — BCG ÜZERİNDEKİ YENİ ÇALIŞMALAR

On yıl kadar bir zamandanberi BCG aşısı hakkında üç yeni usul çıkmış bulunmaktadır:

a) 1934 de WALGREN tarafından târif edilen *derm içi aşı*: Bu usulün deri içinde sık sık apse yapmak gibi bir mahzuru vardır;

b) Husule getirilen muhtelif noktalardan *deri içine işlemek* üzere yapılan ve 1939 da S. R. ROSENTHAL tarafından târif edilmiş bulunan *aşı*;

c) 1939 da NEGRE ve BRETEY tarafından târif edilip müessiriyeti B. WEILL - HALLE'nin çalışmalarıyla de teyyüt eden, *hacamat aşısı*.

Son zamanlardaki yayınlar bu aşılardan tecrübî müessiriyetleri veya aşıyla elde edilen klinik sonuçlar hakkında tamamlayıcı bilgiler vermiş bulunmaktadırlar.

#### A. — TECRÜBİ ÇALIŞMALAR

Norveç BCG lâboratuvarı müfettişi K. BIRKHAUG, ROSENTHAL'in kobayı deriden işleyici usulle aşlamak hakkındaki tecrübelerini tekrar ele almıştı. Bu hususta kendisi 3 tane fonograf iğnesinden yapılmış bir tırmık kullanıyordu. BIRKHAUG kılıarı tıraş edilmiş kobayların derilerine, cm<sup>3</sup>ünde 5 mg taze BCG bulunan, bir emülsiyon sürerek tırmığı beş kere 2-3 satimetre aralıkla batırmak suretiyle 40 pikür yapmaktaydı. Bundan bir hafta sonra aşı yerinde 2-3 mm. kutruna papüller gözüktüyor, 3 üncü hafta sonunda aşı yerinin altındaki enfiltrasyonun kalınlığı 5 mm. kadar oluyordu. 40 ıncı güne doğru nahiyede tefellüs olmaktadır. Fakat daha 3-4 ay süre ile hayvanın derisi kalınlaşmış, müşenneç ve pigmante halde kalıyordu. Nahiyenin gangliyonları 6 ncı aya kadar hissolunmaktaydılar. Aşı yapıldıktan bir hafta sonra kobayların %58,3 ü tüberküline cevap vermekteydiler. Bu nisbet 2 hafta sonra %56,7 yi, 3 hafta sonra %83,3 ü ve 4 üncü haftadan 14 üncü haftaya kadar %100 ü buluyordu. Müellif deriyi eksizyonla çıkararak basillerin ya-

yılmasını da incelemiştir. Eksizyon aşından 2 saat sonra yapılırsa hayvanlar ancak 4 ay sonunda allerjik olmaktaydılar. Eksizyon 24 saat sonra yapılırsa reaksiyon 2-3 üncü haftada müsbet çıkıyordu. Nihayet deri 48 saat sonra çıkarılırsa kobaylar birinci hafta nihayetinde tüberküline cevap vermekteydiler.

Müteaddit noktavi pikürlerle aşılandıktan sonra tüberküline müsbet olarak cevap veren 12 kobay da virülan beşeri Koch basili ile yeniden inoküle edilerek 8 hafta sonra kesilmişlerdi. Şahit hayvanlarda geniş sahalı tüberküloz âfetleri bulunduğu halde aşılı hayvanlar, hastalığın genelleşmesiyle müterafık olmıyan, yerel ve sönük âfetler göstermekteydiler. BIRKHAUG diğeri bir hayvan grubunda, aşından itibaren 3-50 nci günlerde, virülan mükerrer inokülasyonlar yapmıştır. Hayvanlardan her biri virülan mükerrer enjeksiyondan 8 hafta sonra kesilmekteydi. Aşının 9 uncu gününde hayvanlarda immüniteden eser bulunmuyordu. Orta derecede bir immünite aşının 18 inci gününe doğru meydana gelmekte ve 21 inci günden itibaren hayvan müessir bir dayanıklılık kazanmaktaydı. Bu müddetten sonra virülan mükerrer enjeksiyon âfetleri genelleştirmiyordu.

İkinci bir makalesinde BIRKHAUG, daha büyük ölçüdeki, tecrübelerini anlatmaktadır. Bunlar her biri 12 kobaylık dört grupta şu şekilde yapılmışlardır:

- a) Sekiz iğneli tırmıkla, cm<sup>3</sup> ünde 20 mg. BCG yi havi bir süspansiyon sürülü sahada, 40 pikür yaparak aşılanan grup;
- b) Aynı basil süspansiyonu sürülü sahada çiçek aşısı stilesiyle, 4 mm. boyunda, 5 hacmat yaparak aşılanan grup;
- c) Derm içi olmak üzere 0,05 mg. BCG ile aşılanan grup;
- d) Aşılanmıyan şahit grup.

Aşidan 3-5 gün sonra (a) ve (b) grupundaki kobaylarda, 2-4 milimetre genişlik ve 1-2 milimetre yüksekliğinde kırmızı nokta veya çizgiler peydahlanıyordu. İkinci hafta zarfında da nahiye gangliyonlarında hafif bir büyüme gözüküyordu. Üç hafta geçince yerel reaksiyon (b) grubunda azalmağa başlamakta, (a) grubunda ise devam etmekteydi. Her iki grupta da tefellüs 4 üncü hafta içinde başlamış ve bu gruplardaki bütün hayvanlar, hiç bir cerahatlenme göstermeden iyileşmişlerdir. Bununla beraber, (a) grupundaki hayvanlarda daha belirli olan, deri altı enfiltrasyonu gangliyon reaksiyonu baki kalmış ve ancak 49 uncu günden sonra gerilemeğe başlamıştır. (c) grubunda, ikinci haftada, derm içi enjeksiyon yerinde apse husule gelerek 3 veya 4 haftada açılmıştır. Hayvanlar tüberkü-

line karşı reaksiyon vermekteydiler. Reaksiyon (a) grubunda 3 üncü hafta nihayetinde %100, (b) grubunda 3 hafta sonra %75, 6 hafta sonra %83 ve 8 hafta sonra %100: (c) grubunda 3 hafta nihayetinde %69, 6 hafta nihayetinde %92 ve 8 hafta sonunda %100 idi.

Aşıdan 58 gün sonra bu 48 hayvan, periton içi olarak, 0,0001 mg. virülan beşerî tüberküloz basili ile inoküle edilmişlerdir. Bu miktar takriben 1,300 basile tekabül etmektedir. 8 hafta sonra hayvanların hepsi tüberküline karşı reaksiyon vermekte olup (d) grupundakilerde yerel sertlik daha belirli idi. Her dört grup hayvanın vücut tartısı ilk ayda birbirlerine uygundu. Fakat bu müddet nihayetinde (d) grupundaki hayvanın ağırlığı, diğer 3 gruptakilerin zıddına olmak üzere, azalmağa başlamıştır. (d) grupundaki şahit hayvanlardan 8 kobay 66-68-76-85-90-102 ve keza 102 nci günde ölmüşlerdir. (c) grubunda, biri 103 diğeri 108 inci günde olmak üzere, iki hayvan ölmüştür. (b) grubunda yalnız bir hayvan 101 inci günde ölmüştür. (a) grubunda ise durup dururken ölen hiç bir hayvan yoktur.

Tecrübenin sonunda bütün hayvanlar kesilerek tüberküloz âfetlerinin genişlik ve önemleri PETROFF ve STEEREKEN eşeline göre, makroskopik olarak, tâyin edilmiştir. Bu usulle BIRKHAUG şu istatistik neticeleri elde etmiştir:

Gruplar	a	b	c	d
Hayvan sayısı . . . . .	12	12	12	12
Âfetter . . . . .				
++++ . . . . .	0	0	1	10
+++ . . . . .	0	3	3	2
++ . . . . .	1	5	4	0
+ . . . . .	3	4	2	0
0 . . . . .	8	0	2	0

Bu etüd müteaddit noktavi pikürle yapılan aşının kobaya daha fazla immünite verdiğini göstermektedir. Çünkü bu gruptaki hayvanların %67 sinde hiçbir tüberküloz âfeti bulunmamaktadır. Derm içi aşısı da hacamat aşısına hafifçe üstün bulunmaktadır.

Aynı yazıda BIRKHAUG 4 grup kobaydaki tüberküloz âfetlerinin derecesini gangliyonların hacmini, suya tebdili mekân ettirme usulüyle, ölçmek ve akciğerler ile karaciğer ve dalağın hem hacim-

lerini, hem ağırlıklarını tâyin etmek suretiyle incelemektedir. Bu bakımdan şahit gruba karşı (a) grubu %100 addedilebilecek bir derecede kârlıdır. Bu kâr nisbeti (b) grubunda %83 ve (c) grubunda yalnız %53 dür. Her 4 gruptaki hayvanların dalaklarında bulunan canlı basillerin miktarını tâyin için BIRKHAUG bu uzuvların, omojenize edilip %3 sudla muamele olunan, parçalarını LÖWENSTEIN vasatına inoküle etmekteydi. 2 mg. dalaktan meydana gelen koloni sayısı a da 0,3; b de 2,5 ve d de 50,1 çıkmıştır.

BIRKHAUG tecrübelerinin heyeti umumiyesi 3 çeşit aşı usulü kobayda kıyaslanacak olursa bunların, müessiriyetleri gittikçe azalmak şartıyla, şöylece sıralanmalarına imkân vermektedir: Müteadit noktavî pikür, derm içi enjeksiyon, hacamat.

## B. — KLİNİK ÇALIŞMALAR.

1940 da BAML 525 şahsı OSLO'da, derm içi olarak, 0,05 - 0,15 mg. BCG ile aşlamış ve bunların %95 inde müsbet deri reaksiyonu elde etmiştir. Yerel apse nisbeti de, sırf 0,05 mg. gibi küçük doz aşı kullanmak sayesinde, hiss olunur derecede azalmıştır (nisbeti %39 yerine yalnız %6 ya inmiştir).

ARONSON, PARR ve SAYLOR 1941 de 2-19 yaşındaki 1,384 şahsı, derm içi 0,1 - 0,15 mg. BCG enjekte ederek, aşlamışlar ve bir yıl sonra da tüberküline karşı olan allerjilerini incelemişlerdir. Tüberkülin deneyi olarak, tüberkülinde çıkarılan, tasfiye olunmuş bir protein müştakından 0,00002 ve 0,005[\*] enjekte eden müellifler %93 nisbetinde müsbet reaksiyon elde etmişlerdir. Buna karşı aynı yaşlarda bulunup aşlanmamış olan 1312 kişilik diğer bir grupta vakaların ancak %12,7 si reaksiyon vermiştir.

ROSENTHAL, noktavî pikür usuliyle, 4 yıl zarfında yapmış olduğu aşuların sonucunu 1941 de bildirmiştir. Kendilerinde tüberküloz bulunmadığı radyolojik muayene ile anlaşılan ailelerden dünyaya gelen çocukları münhasıran seçen bu müellif, yeni doğmuş her iki çocuktan birini, doğumun 3 ve 7 nci günleri arasında, aşılama-  
taydı. Aşı 3,5 - 9 mg. BCG yi havi bir süspansiyonu 2×1,5 cm. lik yüz ölçüsünde bir sahaya yayıp deriden içeri işlemek üzere (transcutané) 35-45 noktavî pikürle yapılyordu. Bu suretle müellif 833

[\*] Bu rakamların ne gibi bir ölçü ünitesine ait oldukları eserin aslında her halde mürettip hatâsı sonucu, gösterilmemiştir. Bununla beraber miligramla de-  
lâlet ettikleri evvelki fasıldan malûmdur (mütercim).

aşılı çocukla 836 aşısız çocuğu kıyaslayabilecek bir durumda idi. Her iki grupta tüberkülin reaksiyonları şöyledir:

Aşılı çocuklar Müsbet reaksiyon nisbeti	{	1 ay sonra	% 100
		22-24 ay sonra	% 94,2
		40-45 „ „	% 74,5
Aşısız çocuklar Müsbet reaksiyon nisbeti	{	7 aylık olmazdan önce	% 0
		22-27 ay arasında	% 10,1
		28-33 „ „	% 11,9
		40-45 „ „	% 27,7

45 aylık müşahede devresinde şahit grupta, ailevi tüberküloz bulunmadığı halde, biri ölmek üzere 6 avolütif tüberküloz vakası çıkmasına karşı aşılı çocuklarda bir tek bile aktif tüberküloz vakası çıkmamıştır. Bundan mâda tüberkülozlu ana babadan dünyaya gelen 68 çocuk, ayrı tutularak, aşılanmış ve tüberkülin reaksiyonları müsbete dönünce ailelerine iade olunmuşlardır. Bir buçuk yıl süre ile nezaret altında tutulan bu çocuklardan hiç birinde tüberküloz hastalığı görülmemiştir.

Doğdukları zaman deriden işleme usuliyile aşılanan 101 çocuk 6 aylık oldukları vakit allerjik durumları, Mantoux veya Vollmer deneyleriyle, yoklanınca 100 tanesi müsbet tüberkülin reaksiyonu vermişlerdir (NEIMAN ve ROSENTHAL).

Doğumlarının 3-10 uncu günlerinde deriden işleyici pikürlerle aşılanan 258 çocukta tüberküline karşı allerji, hayatlarının ilk 54 günü esnasında, gitgide meydana gelmiştir.

11-13 üncü günlerde .... çocuklardan % 14 ü müsbet reaksiyon (Mantoux) vermişlerdir.

14-16 ncı	„	....	„	% 47,7 si	„	„	„	„
23-31 inci	„	...	„	% 96,6 si	„	„	„	„
32-54 üncü	„	....	„	% 99 i	„	„	„	„

Bu aşılı çocukların dörtte üçünden fazlasında aşı allerjisi 3 yılı aşmamıştır:

3-7 aylık çocuklardan	% 99,7 si	müsbet reaksiyon (MANTOUX) vermişlerdir.
8-13 „ „	% 99,6 sı	„ „ „ „
14-21 „ „	% 97,5 i	„ „ „ „
21-27 „ „	% 93,4 ü	„ „ „ „
28-33 „ „	% 84,8 i	„ „ „ „
34-39 „ „	% 78,8 i	„ „ „ „

Yalnız derm içi 0,5 mg. tüberkülin enjeksiyonuna cevap vermi-

yen çocukları yeniden inoküle eden ROSENTHAL ve NEIMAN bu grupta sade 7 çocuğu (%2,6) yeniden aşılamışlardır. Bunlarda 14-27 nci aylar arasında Mantoux reaksiyonu menfi çıkmıştı.

417 çocuğu derm içi 0,012-0,02 mg. BCG enjekte ederek aşılaman iki müellif bunlarda, vüs'at ve devam bakımından, birinci gruptaki çocuklara müsavi bir allerji hali elde etmişlerdir. Yeter derecede uzun süre ile takip edilen 191 çocuktan ancak 4 ünü yeniden aşılamak icap etmiştir ki, nisbetleri %6 kadardır. Şu halde her iki usul aşu da tesir bakımından birbirlerine sıkı sıkıya benzemektedirler. Yalnız derm içi aşudan sonra 3-8 mm. lik bir nodül çıkmasına ve geçmek için 3 aydan fazla zaman istemesine sık sık rastlanmaktadır. Aşılı çocukların %70 inden fazlasında da 6 aylık iken nedbe bulunmaktadır.

Norveç'te 1938-1942 de derm içi aşudan üç ay sonra yapılan derm içi tüberkülin reaksiyonlarının sonuçlarını BIRKHAUG 1943 de bildirmiştir. Sonuçlar şöyledir:

1938....	Aşılı	652	çocuktan	% 86,4	ü	müşbet	reaksiyon	vermiştir.
1939....	"	603	"	% 89	u	"	"	"
1940....	"	864	"	% 79,6	sı	"	"	"
1941....	"	4,544	"	% 33,5	i	"	"	"
1942....	"	6,256	"	% 80,8	i	"	"	"

Aynı müellif müteaddit noktavî pikürle BCG yapmak usulüne göre, 1940 yılında, aşılanan 246 erişkinle 38 çocuğu havi bir serinin verdiği ilk sonuçları başka bir yazısında bildirmiştir. Noktavî pikürler ön kolun (sâid) ön yüzüne, yukarıda anlatılmış olan, 8 iğneli «tırmık» ile yapılmış; önceden cm<sup>3</sup> de 5 mg. BCG'yi havi aşu süspansiyonuna batırılmış bir kâğıt da nahiyeye konmuştur. Bunun üzerine 3 üncü hafta içinde pikür yerlerinde, tıpkı kobaydaki gibi. 2-4 mm. büyüklüğünde ve 1-2 mm. yüksekliğinde papüller çıkmıştır. Bu papüller 4-7 nci haftalar arasında tefellüse başlamışlar ve hiçbir ülserasyon temayülü göstermeden kaybolmuşlardır. Nahiyeye birkaç ay müddetle noktavî pigmantasyon gösterebilir ve 3-6 ay süre ile de hafif enfiltrasyonlu halde kalabilir. Bazan aşılı tarafın koltuk altı gangliyonları palpasyonla hassastırlar.

Vakaların az bir kısmında aşu yanışıklı allerjik şahıslara yapılmıştı. Papüller bunlarda 2-3 günde ve iltihabî bir hal alarak yerel enfiltrasyon 50 mm. yi geçmiştir. 10-16 nci günde püstül halini alan bu papüller nihayet çiçektekine benzer nedbeler bırakmışlardır. Koltuk altı gangliyonları da ziyadesiyle artarak aşu âfetlerinin bütün gelişme süresince müveccâ kalmışlardır.

Aşıdan 2 hafta sonra 254 kişiye 1 mg. tüberkulinle yapılan derm içi reaksiyon bunların %93,7 sinde müsbet çıkmıştır. Reaksiyon dört hafta nihayetinde %100 müsbet olmuş ve epey böyle kalmıştır.

1944 de BIRKHAUG, 1941 ve 1942 yıllarında aşılanmış olan büyüklü küçüklü 3,737 kişilik diğer bir gruptaki sonuçları bildirmiştir. Bunlarda sekiz iğneli âletle süt çocuklarında 16, kadınlarda 24 ve erkeklerde 40 pikür açılmıştı. 4 hafta sonra bunlardan 3.126 sında araştırma yapan müellif, 1 mg. tüberkulinle, %97,3 nisbetinde müsbet sonuç almıştır. Bu şahıslardan %3,8 inde papüler cerahatlenmişti. Fakat balıkyacağı merhemi sürmekle cerahat çabucak geçmiştir.

Aşı tekniği bir vuruşta 40 pikür açan yaylı cihazlar kullanmak sayesinde kolaylaştırılmıştır. 3 cm. kutrundaki bir sahada gruplanmış 40 tane sivri ucu havi bir skarifikatöre benzeyen bu cihaz derinin 2-3 mm. derinliğine kadar saplanabilmektedir. Aşı için seçilen yere, cm<sup>3</sup> ünde 20 mg. BCG yi havi bir süspansiyona batırılmış olan, bir kâğıt veya ince selofan tabakası örtülmektedir. Cihaz bu kâğıt üstüne konur ve yaya basılınca sivri uçlar boşanıp kâğıt veya selofanı delerek deriye batarlar. Tatuaj ameliyesi tamamlanınca noktavi delikleri genişletmek üzere deri gerilir ve şahıs, hiçbir pansmana hacet kalmaksızın, 2 dakika sonra kalkıp gidebilir. Kâğıtlar, içinde aşı süspansiyonu bulunan, bir Petri kutusunda hazır tutulmaktadır. Bu suretle doktor bir saatte 500 kişiyi aşılayabilmektedir.

### C. — BCG VE TECRÜBİ BARSAK TÜBERKÜLOZU

MEDLAR ve SASAND, 3 haftalık sığır tüberkülozu basili kültüründen 20 mg. i havi jelâtin kapsülleri yutturmak sayesinde, tavşanlarda barsak tüberkülozu husule getirmektedirler. İnokülasyon vakalarda %100 başarı vermekte ve hayvanların hepsi ölmektedir. Vakaların hepsinde barsak âfetleriyle beraber genelleşmiş tüberküloz da bulunmaktadır. 6-12 aylık 80 tavşana da, aynı yolla, 15 mg. sığır BCG si verilmektedir. Aşıdan itibaren altı aydan bir yıla kadar değişen bir müddet sonra tavşanlardan 50 tanesine virülen sığır basillerinden mürekkep bir enfektan doz daha yutturulmaktadır. Neticede hayvanlar BCG ile kısmen korunmuş gözükmektedirler. Çünkü kesildikten sonra barsak tüberkülozuna ait hiçbir âfet gös-

termiyenlerin miktarı %50 den fazla bulunmaktadır. Bir takımında da hazım borusundaki hafif âfetlerden başka bir şey bulunmamakta ve yalnız %14 ü bazı genelleşmiş âfetler göstermektedir.

### BİBLİYOGRAFİ

1. ANDERSON, J. D., PARR, E. I. & SAYLOR, R. M. (1941), *Amer. J. Hygiene. Sect. B.*, 33, 42.
2. BIRKHAUG, K. (1940), *Acta Tuberc. Scandinav., Suppl. V.*, S: 1-61.
3. BIRKHAUG, K. (1943), *Naturen, Bergen*, 67, 104 ve *Tidsskr. Norske Nasjonal for m. tuber.*, 33, 34.
4. BIRKHAUG, K. (1944), *Acta Med. Scandinav.*, 117, 274-312 (bu makalelerden *Bull. of Hygiene*, 1944, 19, 931 de bahsedilmektedir).
5. DAHL (1940), *Oslo Helserad Tuberk. Arsberet.*, S: 17.
6. „ (1943), *Sosialt Arbeit, Oslo*, 17, 16.
7. MEDLAR, E. M. & SASANI, K. T. (1944), *Amer. Rev. Tuberc.*, 49, 78.
8. NEGRE & BRETEY (1939), *Bull. Acad. Med., Paris*, 121, 836.
9. „ „ „ (1942), «*La vaccination par le BCG par scarifications cutanées*», Masson et Cie, Paris.
10. NEIMAN, I. S. & ROSENTHAL, S. R. (1941), *J. Pediatr.*, 19, 540.
11. RISENTHAL, S. R. (1939), *Amer. Rev. Tuberc.*, 39, 128.
12. „ „ „ (1941), *Bull. Amer. Acad. Tuberc. Physicians*, 5, 116.
13. RISENTHAL, S. R. & NEIMAN, I. S. (1944), *J. Pediatr.*, 19, 16.
14. WALLGREN, A. (1943), *J. Amer. Med. Ass.*, 103, 1341.
15. WELL-HALLE, B. (1939), *Bull. Acad. Med., Paris*, 121, 890.
16. „ „ „ (1939), *Rev. de la Tuberculose*, 5, 327.

## XV. — FLORESAN MİKROSKOPLA TÜBERKÜLOZ BASILI ARANMASI

60 yıl var ki ZIEHL ve NEELSEN'in Koch basilini boyamak üzere, kendi adlarını taşıyan, usulü bularak lâboratuvara en büyük bir hizmet etmiş bulunmaktadırlar.

Yalnız böyle boyanmış preparatların mikroskopik muayeneleri immersiyonlu objektifler olmaksızın yapılamaz. Bunlar da preparatı 1,000 kere büyütülebilirse de gösterdikleri mikroskopik saha pek küçük olup takriben 0,03 metre kare kadardır. Bu sebeple lamın muayenesi pek uzun bir zaman ister. Tüberküloz basilini havi olması muhtemel bir yaymanın iyice muayenesi tam 15 dakikalık araştırmaya bağlı bulunmaktadır.

Koch basili aramaktaki müddeti kısaltmakla beraber yeteri kadar da emin olan bir usul 1937 ye kadar bulunmuş değildi. Almanya'da HAGEMAN, «tâli floresans» hâdisesine dayanarak, bazı virüsleri *ültraviyola ışınlarıyla* aydınlatılmış bir mikroskopta meydana koymanın kaabil olduğunu göstermişti. Bundan sonra aside dayanıklı tüberküloz basillerinin de, ZIEHL - NEELSEN usulündeki carbo-fuchsine yerine, auramine gibi floresan bir boya ile boyanmak şartıyla aynı usulle meydana çıkarılabileceğini gösterdi.

Koch basilleri ancak auramine ile boyanmışlarsa preparat asido-alkolik dekolorana tutulmakla basiller boyalarını atmazlar. Böylece auramine, asid-alkole dayanıklı basiller için, klâsik fuchsine derecesinde spesifik gözükmektedir. Auramine ile boyanan basiller siyah mikroskopik saha üstünde sarı renkte gözükmektedirler. HAGEMAN usulünü üç bakımdan faydalı bulmaktadır:

a) Siyah zemin üstünde sarı renkli tüberküloz basili kolay görülür;

b) Floresan mikroorganizm ışın saçar gibi olmakta ve mütad boyama usullerindekinden daha büyük gözükmektedir;

c) Muayene daha küçük objektifle ve immersiyonsuz olarak yapılabilir. Daha büyük mikroskopik sahaları gözden geçirmek kaa-

bil olur. Münferit basilleri bulmak ihtimali artar ve lamin mecmu muayene süresi kısaltılmış olur.

HAGEMAN'ın çalışmaları Almanya'da KELLER ve KUSTER tarafından teyit edildi ve Birleşik Devletler'de de muhtelif araştırmacılar tarafından ele alındı.

Heyeti umumiyesi itibariyle bu yeni etüdler şu sonuçları sağlamışlardır:

Floresan mikroskop tertibatının basitleştirilmesi;

Usulün nesiç maktalarına olduğu gibi patolojik materyel muayenesine de elverişli olduğunun gösterilmesi;

Seri halinde auramine ile muayene usulünün bir taraftan Ziehl-Neelsen boyası usulüyle, diğer taraftan kobay inokülasyonu veya özel vasatlardaki kültürle mukayesedeki değerinin tesbit edilmesi.

#### A. — FLORESAN MİKROSKOP TERTİBATI

ZEISS firması tarafından yapılan ve ultraviyole ışınlarını kuvarç adese ve lamlarıyla mikroskopa verip konsantre eden Hageman cihazı pek pahalıydı.

Almanya'da KELLER, Birleşik Devletler'de RICHARDS ile GRAHAM ve nihayet Büyük Britanya'da LEMPÉRT cihazın tertibatını basitleştirdiler. Burada teferruata girmemiz kaabil olmamakla beraber floresan mikroskopun şunlardan ibaret olduğunu söyleyelim:

a) Okülerinde gözleri ultraviyolede korumak üzere sarı renkli filtre bulunan alelâde bir mikroskop.

b) Ultraviyole ışınlarının odaya yayılmasına mâni olmak üzere mikroskopun platformu altına konan ve sıkı sıkıya kapanan bir kutu. Mikroskopun aynası bu kutunun iki yanındaki kapakları açarak idare edilir.

c) Seri halinde monte edilebilen[\*], takriben 25 watt'lık, bir cıva buharı lâmbası. Ultraviyole kaynağı bu lâmba olup bir kutu içinde muhafaza edilmektedir.

d) Lâmbanın sıcaklığının mikroskopa bakını rahatsız etmesinc mâni olan mâdenî levha.

e) Cıva buharı lâmbasıyla birlikte seri halinde monte edilebilen bir enterüptör.

---

[\*] Aynı cereyanın geçtiği bir devreye elektrik nâkili bir veya bir kaç sistem takılmasına seri halinde monte edilmek denilmektedir (mütercim).

Nazarî bakımdan mikroskopa karanlık odada bakmak lâzım gelir. Fakat LEMPERT cihazı, ışık gelen istikamete çekilmiş, siyah bir perdenin arkasına koymanın kâfi geldiğini göstermiştir. Bu şekil, aynı odada bulunup mütad işlerini görmekte olan, diğer çalışmaları kat'iyen rahatsız etmemektedir.

## B. — AURAMİNE İLE BOYAMA USULÜ

Bu bahiste patolojik materyelin ve doku ( nesic) maktalarının nasıl boyanacaklarını anlatacağız:

I. — Balgam, mide suyu<sup>[\*]</sup>, idrar ilâh.. dan hazırlanmış **preparatların** boyanması:

Boyama hususunda LEMPERT tekniğini târif etmekteyiz. Bunun için *aşğıdaki boya ve mahlûller* lâzımdır:

1° *Auramine* — Bu floresan boyanın temini kolay olup fiyatı da ucuzdur (Büyük Britanya'da G. T. Gurr, Ltd. Londra firması tarafından yapılmaktadır).

2° *%3 fenol mahlûlü* — Bu mahlûl mukattar suda eritilen saf fenol billûriyle yapılmakta olup koyu renkli ve ağzı sıkı sıkıya kapanan bir şişede saklanmaktadır.

3° *Auramine - fenol mahlûlü* — %3 lük fenol mahlûlünden 100 cm<sup>3</sup> 40°C'da ısıtılır ve kuvvetle çalkandığı sırada içine yavaş yavaş, 0,3 gr. auramine katılır. O vakit bulanık sarı renkli ve üstü köpük kaplamış bir mayi husule gelir. Köpük, mayii alelade süzgeç kâğıdından süzerek, alınır. Artık kullanılmağa elverişli hale gelen mayi duruldukça rengi de berraklaşır. Mayi boyama hassasını üç hafta muhafaza etmekte ve koyu renkli bir şişede muhafaza edilmektedir.

4° *Asido-alkolik dekoloran:*

0,5 cm<sup>3</sup> koyu Hcl  
0,5 cm<sup>3</sup> Nacl  
75 cm<sup>3</sup> Alcol  
25 cm<sup>3</sup> Mukattar su

5° *%0,1 nisbetindeki permanganat dö potasyom mahlûlü.* — Mahlûl mukattar su ile hazırlanmakta olup dibindeki esmer renkli çöküntü arttıkça haftalarca kullanılabilir.

**Boyama usulü** balgamdan bir parçayı, santrifüj ile elde edilen

[\*] Mide suyundan maksat, malûm olduğu üzere, tüberküloz basili aramak için mide lāvajiyile elde edilmiş bulunan sudur (mütercim).

idrar çöküntüsünü, plevra veya omur ilik suyunu (ya olduğu gibi veya omojenize ettikten sonra) ilâh.. bir lama yayarak aşağıdaki tekniğe göre muamele etmekten ibarettir:

a) Auramine - fenol (3) mahlûliyle, oda hararetinde, 8-10 dakika boyamak.

b) Musluk suyunda iyice yıkamak.

c) 2 dakika zarfında iki kere dekoloran mahlûlde (4) tutmak.

d) Sarı renk tamamıyla kayboluncaya kadar musluk suyunda yıkamak.

e) 20 saniye süre ile permanganat dö potas (5) mahlûlünde tutmak.

f) Bol su ile yıkamak.

g) Suyun fazlasını kurutma kâğıdı ile almak.

h) Preparatı oda hararetinde veya mutedil bir hararete kurumağa bırakmak.

Yayma çok ince ise renksiz görünür, kalınca olanlar esmer renktedir. Hastanın adını lama elmasla yazmak ihtiyata uygun olur. Çünkü yağlı kalemle yazılmışsa dekoloran onun rengini de silmektedir.

LEE % 40 lık alkolde blunan % 25 nisbetindeki koyu asid sülfürikle, daha kuvvetli olarak, dekolorasyon yapmağı salık vermişse de, LAMBERT bu usulde hiç bir üstünlük bulmamaktadır.

*Lâm.* mûtad usule göre *muayene edilmektedir.* LEMPERT mikroskopta *mise au point*'ın, lam platforma konmazdan önce, yapılmasını ve aynanın düz yüzünü oynatarak cıva buharı lâmbası hayalinin objektife getirilmesini tavsiye etmektedir. Keza önceleri, içinde çok Koch basili bulunan, lamaları muayene ederek meleke kazanmayı da salık vermektedir. Muayeneye en küçük grosismanla başlanır. O vakit basiller koyu kırmızı zemin üstünde parlak sarı iğne uçları gibi gözüdürler. Ancak sarı floresans veren başka zerreciklerin de görünmesi kaabildir, Bunlar umumiyetle daha büyük ve amorf (bişekil) zerrecikler olup tüberküloz basiliyle karıştırılmalarına imkân yoktur. Aksi takdirde daha kuvvetli objektifle bakmalıdır. *Orta derece veya fazla grosismanlarda* basiller pek parlak sarı renkteki çomakçıklar şeklinde görülür. Zemin ise gittikçe daha ziyade kararmıştır. Lamı immersiyonla da muayene etmek kaabildir. Yalnız o vakit üil dö sedr yerine gliserin kullanmalıdır. Çünkü üil dö sedr de özel bir floresans verir.

Umumiyetle immersiyonlu muayeneye hacet yoktur. Orta grossismanlı objektifler bir bakışta, 0,38 metre karelik yüz ölçüsündeki, bir mikroskopik sahayı araştırmağa elvermektedirler. Bu da immersiyonlu usulün temin ettiği mikroskopik sahanın on iki misli kadardır. Şu halde bir lamı 5-6 dakikada (15 dakika yerine) baştan aşağı muayene etmek ve basil bulunup bulunmadığını kesin olarak bildirmek kaabildir.

**2° Doku maktâları.** — Doku (nesiç) maktâlarının boyanması patolojik materyelin boyanmasından çok farklı değildir. Bu usulün tekniği CROSSMON ve LOEWENSTEIN'den alınarak aşağıya çıkarılmıştır:

a) Piyes %10 luk formol mahlûlünde 12-24 saat tutularak tesbit edilir.

b) Piyes dikkatle kurutulur. Parafinde indimaç ettirilir. Mikrotarla 6-10 mikronluk maktâlar yapılır. Parafin xylol ile ve piyesi alkol ve sudan geçirerek çıkarılır. Bu ameliye dikkatle yapılmalıdır. Çünkü ultrayivoleye tutulunca parafin de floresans vermektedir.

c) Piyes aşağıdaki mahlûlle boyanır:

Auramine . . . . .	0,1 gr.
Mukattar su . . . . .	100 cm <sup>3</sup>
Mayi fenol U. S. P.[*] . . . . .	4 cm <sup>3</sup>

Auramine, kuvvetle çalkanarak, suda eritilir. Mahlûlü hafifçe ısıtmak Auramine'in erintmesini kolaylaştırır. Erime tamamlanınca fenol ilâve edilir.

d) Boyama müddeti bu ameliye esnasındaki sıcaklığa göre değişir. Bu bakımdan boyama şu müddetler boyunca devam etmektedir:

Oda hararetinde 30 dakika;

37°C lık etüvde 15 dakika;

Lâmba ile buhar çıkıncaya kadar ısıtmak şartıyla 3-5 dakika;

e) Piyes mukattar su ile birkaç kere yıkanır.

f) %0,5-1 nisbetinde Hcl'i havi %95 alkil etilik mahlûlünde de-kolorasyon. Lam 45 saniyede boyasını kaybetmektedir.

g) 30 saniyeden bir dakikaya kadar değişen bir müddet zarfın-

---

[\*] U.S.P. kısaltması Birleşik Devletler Farmakopesi ifadesine delâlet etmektedir (mütercim).

da piyes %0,1 metilen mavisi ile tekrar boyanır. Metilen mavisi dokuların tabii gloresansını örtmekte ve siyah bir saha meydana getirmektedir.

- h) Piyes mukattar suda çalkanır.
- i) Kurutulur ve xylol'de temizlenir.

Lam *kuru kuruya* ve lamelle örtülerek orta derecede veya kuvvetli grosismanla muayene edilmektedir. Muayene *immersiyonda* yapılacaksa lama üül dö sedr koymamalı, su, gliserin veya tıbbî mâdenî yağlar gibi floresanssız bir mayi kullanılmalıdır. Müellifler preparatın daha kolay muhafazasına elverişli bulunan, xylol-clarite kullanılmasını tavsiye etmektedirler.

3° **Çifte boyama.** — Gerek patolojik materyelde, gerek dokularda auramine boyasından carbo-fuchsine boyasına veya bu sonuncudan evvelkine geçmek mümkündür (TANNER, THOMPSON, RICHARDS ve yardımcıları). Bir doku maktarı hématoxiline - eosine ile boyandığı zaman, lamı asido - alkolik mahlûle daldırmakla, boyasını kaldırmak ve sonra auramine ile boyamak mümkündür. Bunun aksi olan ameliye de kolaydır.

Gider ayak şurasını da bildirelim ki, auramine usulü lâboratuvarcı için daha tercih değer. Çünkü ameliye esnasında boyanan parmaklardan auramine'i çıkarmak fuchsine'i çıkarmaktan daha kolaydır.

### C. — MUKAYESELİ SONUÇLAR

LEMPERT ilkönce yalnız *Mycobacterium Tuberculosae*'nin[\*] auramine'e batırıldıktan sonra, asido - alkolik mahlûlle dekolorasyona dayandığını meydana çıkarmıştı. Smegma basili de hafif bir floresans verebilir. Ancak bunu tüberküloz basiliyle karşılaştırmağa imkân yoktur. Birçok müellifler Koch basilini yayma veya doku maktâlarında floresan mikroskop (FM) ve Ziehl - Neelsen (ZN) usulleriyle aramışlar ve aldıkları neticeleri kültür veya kobay inokülâsyoniyle tahkik etmişlerdir.

1° **Yaymaların FM ile muayenesi sonuçları.** — Yayınlanmış olan bellibaşlı neticeleri şu cetvelde toplamaktayız:

[\*] Bu kelime tüberküloz basilinin İngilizcedeki bakteriyolojik ismidir (mütercim).

Müellifler	Yayın mik-tarı	FM —	FM +	FM —	FM +	Mülâhazat
		ZN —	ZN +	ZN +	ZN —	
BOGEN (1941) .....	1,000	555	370	0	75	
RICHARDS ve yar-dımcıları (1941) .....	324			0	15	
THOMPSON (1941)	2,184		94	0	15	FM: neticeler «çabucak» elde edilmiştir. ZN: Uzun uzadıya basil aranmıştır.
LIND ve yard. (1942)	1,221	1,094	108	5	%12	FM: muayene süresinde 1/4-1/3 tasarruf sağlanmıştır.
FREIMAN (1944) .....	192		%65,6	%0	% 2,1	Balgam:
	461		%20,6	%0,9	% 0	Omojenise edilmiş balgam
	211		% 7	%0	% 6,7	Omojenize edilmiş mide suyu, muayene süresi 5 dakika (FM, NZ).
LEMPERT (1944) .....	300		36	0	9	Muayene sürsü: FM = 6 dakika ZN = 15 dakika ZN in — olduğu 9 vaka-dan 6 sı daha bir 15 da-kikalık araştırma üzeri-ne +

Bu cetvelin tetkikinden anlaşıldığı üzere her iki boyama usulü de vakaların %80 inden fazlasında birbirlerine uygun çıkmaktadır. Birbirine uymıyan sonuçların da Ziehl usulü lehine olmaları nadirdir. Bunlar umumiyetle auramine lehindedirler; hem de muayene için istedikleri müddet önemli derecede daha kısadır. Böylece floresan mikroskop Koch basili bulma ihtimallerini artırmaktadır. Bu da içindeki basil sayısı pek az olan ifrazat ve ümörlerin muayenesi bakımından çok önemlidir. RICHARDS ile yardımcıları, havi oldukları basiller tedrici sulandırılmalarla gitgide azaltılan, balgamları her iki usulle boyamak suretiyle bu hali göze çarpıcı şekilde meydana koymuşlardır: Fazla sulandırılan balgamlarda el'an tüberküloz basili bulmak yalnız floresan mikroskopta kaabil olmaktadır. Bu müellifler aynı lamı ZN ile boyayarak mikroskoptaki manzarasının şemasını çiziyorlar ve sonra lamı auramine ile boyuyorlardı. O vakit bu şemada seçilen kesin reper noktalarına bakılınca

ikinci usulün, birincide görülmemiş olan, yeni yeni basiller meydana çıkardığı anlaşılıyordu.

Bununla beraber floresan mikroskopun faydası sınırlıdır. Auramine usulü Ziehl - Neelsen usulüne üstün olmakla beraber Petregnani vasatındaki kültüre üstün değildir. FREIMAN ve MOKOTOFF her iki usulün de menfi çıktığı hallerde balgam veya mide suyundan kültür yapmakla %37 nisbetinde müsbet sonuç elde etmişlerdir[\*].

2° *Doku maktâlarının MF ile muayenesi sonuçları.* — TANNER birçok doku maktâlarını her iki usulle mukayeseli olarak muayene etmiş ve şu neticeleri almıştır (muayene auramine boyasında 10 ve fuchsine boyasında 30 dakika süre ile yapılmıştır):

Sonuçlar	Fuchsine	Auramine	Mülâhazat
Müsbet . . .	47*	55	*Bunlardan 3 ü auramine ile menfidir
Menfi . . .	83**	75	**Bunlardan 11 i auramine ile müsbettir
Toplam . . .	130	130	.

Aynı müellif ikinci bir yazısında aynı doku maktânı çifte boyamaya tâbi tutmakta ve auramine'den fazla basil boyadığını, grafik usullerle, ispat etmektedir.

[\*] Amerikan Tüberküloz Etüdleri Akademisi (American Trudeau Society), *Amer. Rev. Tuberc.* 1945, 50, 647 de yayınlanan, bir demecinde floresan mikroskopun küçük grosismada muayeneye elverişli olmak ve bu sayede Koch basiline, mide suyu gibi, kendini az konsantrasyonda ihtiva eden mayilerde bulunmasını kolaylaştırmak üzere iki başlı bir faydası olduğunu kabul etmektedir. Bu demecde teknik mahiyetteki teferruat (ışık kaynağının kuvvetli olması ve kullanılan filtreler) üzerinde ısrar edilmiş ve usulün pratiğe mal edilmesinden önce tamamlayıcı araştırmalar yapılması salık verilmiştir.

R. J. RITTERHOFF ile M. G. BOWMAN da (*Amer. J. Clin. Path.*, 1945, 30 39) usulü, spesifik olmamakla kusurlandırmaktadırlar. Kendileri, floresan mikroskoptaki boyama usulüyle tüberküloz basili ihtiva eder gözükken, fakat fuchsine ile boyamada menfi çıkan, 102 adet muhtelif biyolojik maddeyi kobaya inoküle etmişler ve yalnız 9 vak'ada hayvana tüberküloz bulaştırabilmişlerdir. Şu halde auramine usulü tüberküloz basiline aside dayanıklı saprofitlerle karıştırılması tehlikesine yol açabilecektir.

## NETİCE

Floresan mikroskopla tüberküloz basili aramak usulünün muayeneyi çabuk yapmak bakımından bazı faydaları vardır ve bu usuldeki müsbet neticeler, klâsik Ziehl - Neelsen usulüne nazaran, biraz daha fazladır. Bununla beraber kültür veya hayvan inokülasyonu metodlarından aşağıdır.

Floresan mikroskop kullanılması teessüs etmiş bulunan usulleri bertaraf edemez. Bu usul tüberküloz basili aramaktan yana yeni bir vasıta ve neticeleri birbirleriyle karşılaştırmak bakımından evvelce malûm usuller arasına katılmış bulunmaktadır.

## BİBLİYOGRAFİ

1. BOGEN, E. (1941), *Amer. Rev. Tuberc.*, 44, 247.
2. CROSSMON, E. & LOEWENSTEIN, E. (1943), *J. Lab. Clin. Med.* 28, 1349.
3. FREIMAN, D. G. & MOKOTOFF, G. F. (1943), *Amer. Rev. Tuberc.*, 48, 435.
4. GRAHAM, C. F., (1944), *J. Lab. Clin. Med.*, 27, 1188.
5. HAGEMAN, P. H. K. (1937 a), *Dtsch. Med. Wschr.*, 63, 514; (1937 b), *Zbl. Bakt. I. Orig.*, 140, 184; (1937 c), *Münch. Med. Wschr.*, 84, 761; (1938), *aynı dergi*, 85, 1066.
6. KELLER, C. J. (1938), *Münch. med. Wschr.*, 85, 2024.
7. KUSTER, H. (1939), *Dtsch. med. Wschr.*, 65, 92.
8. LEE, H. I. (1944), *J. Lab. Clin. Med.*, 29, 218.
9. LEMPERT, H. (1941), *Lancet*, 2, 818.
10. LIND, H. E. & SHAUGHNESSY, J. (1942), *J. Lab. Clin. Med.* 27, 531.
11. RICHARDS, O. W. & MILLER, D. K. (1941), *Amer. J. Clin. Path.* (tech. suppl.) 11, 1.
12. RICHARDS, O. W., KLINE, E. K. & LEACH, R. E. (1941), *Amer. Rev. Tuberc.*, 44, 255.
13. TANNER, F. H. (1941), *Proc. Mayo. Clin.*, 16, 53.
14. " " " (1944), *Nebraska State. Med. J.*, 29, 312.
15. THOMPSON, L. (1941), *Proc. Mayo. Clin.*, 16, 673.
16. " " " (1944), *Proc. Mayo. Clin.*, 18, 163.

## XVI. — HAVANIN STERİLİZE EDİLMESİ

Hava sterilizasyonu meselesinde son yıllarda elde edilen ilerlemeleri özetlemek üzere, «Amerikan Bilimleri İlerletme Birliği»nce yayınlanan ve *Aerobiology* adını taşıyan, önemli bir eser 1942 de çıkmıştır. Bu mesele ile ilgilenen herkes bu esere bakmaktan istifade edeceklerdir.

Teneffüs (solunum) enfeksiyonlarını bulaştırmakta «damlacıklar»ın oynadığı rol PFLÜGGE'nin, 1897 deki, çalışmalarındanberi, malûmdu ve her memleketteki araştırmacılar tarafından tevit edilmişti. Birleşik Devletler'de W. F. WHELL (Philadelphia'dan) PFLÜGGE damlacıklarının, atmosferde mâruz kaldıkları, vaporizasyonun önemi üzerinde 1933-1934 tenberi ısrar etmekteydi. Damlacıkların merkezî kısmı — ki o buna «droplet nuclei»[\*] demekteydi — saatlerce ve hattâ günlerce atmosferde muallâk olarak kalabiliyordu. Bunların içinde de canlı mikroplar veya patojen virüsler bulunabiliirdi.

Hava yoluyla hastanelerde (bilhassa çocuk koğuşlarında), okullarda, kışlalarda ve sanayi müesseselerinde olan kontaminasyonların önemi bütün hıfzıssıhhaçılarının malûmudur. 1942 denberi Amerikan ordusu askerdeki teneffüs yolları âfetleri dolayısıyla önemli miktarda talim günü kaybetmemiş değildi. Amerikan sanayinde de bu âfetlerin 1942 de 140 milyon iş günü kaybına sebep olduklarını GAFAFER hesap etmiştir (MUDD'ın zikrettiği üzere).

Suyun ve sütün sterilize edilmesi barsak enfeksiyonlarını nasıl önemli derecede azaltmışsa havayı dezenfekte etmek üzere pratik usuller tatbik edilmesi de teneffüs enfeksiyonlarıyla bazı bulaşıcı hastalıkların kesretini önemli derecede azaltacaktır. Son yıllarda havayı sterilize etmek üzere şu usuller denenmiştir:

*Fizik mahiyette olarak:*

Ültraviyole ışınlarıyla irradilyasyon;

[\*] Kelime İngilizce damlacık nüvesi demektir (mütercim).

Zeminin ve yatak takımlarının yağlanması.

Şimik mahiyette olarak:

Dezenfektan sis, buhar ve aerosol husule getirilmesi.

## A. — HAVANIN ÜLTRAVİYOLE IŞINLARIYLA STERİLİZE EDİLMESİ

1° **Tecrübi bilgiler.** — HOLLAENDER ultraviyole ışınlarının bakterisid tesirini, havaya *B. coli* pülverize etmek ve açık bırakılan Petri kutularında irradiasyondan önce ve sonra husule gelen, koloni miktarını saymak suretiyle incelemiştir. Ultraviyole ışınlarına tutulmak jelozda üreyen koloni sayısını önemli derecede azaltmaktadır. Işınlardan öldürücü tesirinden yakayı kurtarabilen bakteriler de çoğalmaktan yana gecikme göstermekte ve kimya maddelerine karşı hassaslıkları artmaktadır. Diğer taraftan ultraviyole ışınlarının sterilize edici tesirleri *mayalarla* bütün mozayiki *virüsü* üzerinde de kendini göstermektedir.

LURIE ultraviyole ışınlarının tesirini *tüberküloz basili* üzerinde denemiştir. Bu hususta lâboratuvara, içinde sığır Koch basili ile enfekte edilmiş, tavşanlar bulunan bir kafes koymaktadır. Bir hava cereyanı bu hayvanlardan geçmek üzere diğer bir tavşan kafesine sevkedilmektedir. Bu kafesteki tavşanlar sağlamdır. Aradan 15 ay geçince bu şekilde enfeksiyona arzedilen 15 tavşanın hepsi tüberküline cevap vermişlerdir. Bunların 11 inde klinik tezahürler de çıkmış ve 9 u ölmüştür. Eğer tüberkülozlu tavşanlarla sağlam tavşanların kafesi arasına ultraviyole ışınları ekran teşkil edecek gibi sevk olunursa sonunculardan hiçbirinde, 15 ay sonunda, derm içi reaksiyon müsbet çıkmamaktadır.

HENLE, SOMMER ve STOKES bir hastane koğuşundaki bölmelere yerleştirilen fareleri havaya streptokok veya grip virüsü kültürü atomize etmek[\*] suretiyle ciddî bir enfeksiyona mâruz bırakmaktadırlar. Neticede, kafesleri ultraviyole ekraniyle korunmuş olanlar müstesna, bütün hayvanlar ölmektedir.

Ultraviyole ışınlarının *âzamî jermisid hassaları* bilhassa 3,000 A° dalga uzunluğu altında kendini göstermekte olup en elverişli dalga uzunluğu da 2.537 A° dur. Alçak tazyikteki cıva buharlı ultra-

[\*] Atomize edilmekten maksat, malûm olduğu üzere, gayet ince zerrâler halinde pülverizasyon yapılmasıdır (mütercim).

viyole lâmbalarının neşrettikleri ışınların %80 kadarı bu dalga uzunluğundadır (HOLLAENDER, RENTSCHLER).

Ültraviyole ışınlarının mikrobisid tesiri birçok faktöre göre değişmektedir:

Ültraviyole hâsıl eden lâmbanın kudreti;

Lâmbanın tesir ettiği mesafe;

Ültraviyoleye mâruzîyet müddeti;

*Sterilize edilecek havanın haiz olduğu şartlar.* Bu şartlar da şunlardır: a) mm<sup>3</sup>deki patojen mikrop sayısı; b) hava tabakalarının durgunluk veya hareket derecesi; c) rutubet derecesi (ültraviyole ışınları kuru havada daha iyi tesir eder gözükmemektedirler); d) havada muallâkta bulunan toz miktarı. Havadaki tozun fazlalığı ışınların tesirine engel olabilir (WELLS).

2° **Ültraviyole lâmbalarının yerleştirilme şekilleri.** — HOLLAENDER, BUTTOLPH). — Ültraviyole lâmbaları, başlıca, aşağıdaki üç şemaya göre yerleştirilmektedirler:

a) *Odanın üst üçte bir kısmının irradiye edilmesi.* — Bu usulde lâmbalar ışınlarını tavana verecek gibi yerleştirilirler. Bu ışınlardan bir kısmı tavandan aşağıya doğru aksetmektedirler. Böylece odanın ancak üst kısmındaki hava bakterisid tesir yapacak kadar ultraviyole ışını alabilmektedir. Bunun için, mümkün olduğu kadar sık sık, oda havasının bütün tabakalarını ışınlarla temasa getirecek vantilâsyon tertibatı da kurmak lâzımdır.

b) *Ültraviyole ekranları.* — En ziyade hastanelerde kullanılmakta olan bu usul koridor ağzlarına ve koğuşlardaki tecrit bokslarının kapılarına, buralarda «perde» teşkil edecek tarzda, ultraviyole lâmbaları yerleştirmekten ibarettir. Maksat da buralardan geçecek olan havayı sterilize etmektir.

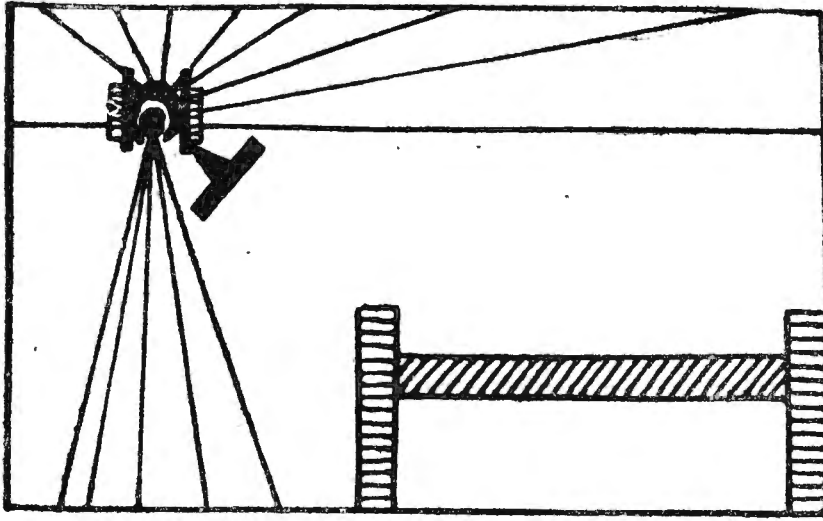
Aşağıdaki şemada görüldüğü üzere her iki çeşit tesisatı bir arada kurmak kaabildir. Lâmbanın bir tarafına konacak küçük bir levha ile hastanın yatak veya beşiğine ultraviyole ışınları gelmesi önlenir.

c) *Hava getiren mecraların ultraviyole ile irradiye edilmeleri,* — Odada bulunan kimselerin ultraviyoleye mâruz kalmamaları gibi bir faikiyeti olan bu usul er-konşining[\*] tertibatlı modern yapılar için elverişli ve ümitbahşır.

[\*] Teknik dilimizde İngilizce telâffuzıyla er-konşining (air-conditioning) diye geçmiş olan bu terim, havayı kontrola tâbi tutarak mesken içine istenen hararet ve rutubet derecesinde vermeğe ait usulü göstermektedir. Fransızcası «conditionnement de l'air» veya «climatisation» dur (mütercim.).

d) Son zamanlarda HOLLAENDER ile yardımcıları, en ziyade enfekte bulunan hava tabakalarına jermisid tesir yapmak üzere, *odu tabanlarını irradiye eden tesisatı* tecrübî olarak incelemişlerdir. Bunun tehlikesi taban sathı üzerine düşen ışınların çok şiddetli bir inikâsa uğramaları ihtimalinden ileri gelmektedir.

3° **İrradiasyon tehlikeleri.** — İrradiye edilen koğuşlarda uzun müddet ultraviyole ışınlarına mâruz kalmanın tehlikesi hakkında yayınlanan donneler azdır. ROBINSON, New-Jersey hastanelerinden birinde, hastaların her gün 24 saat süre ile yapılan irradiasyo-



(Şekil: 11)

na 4 aydan fazla mâruz buldukları halde eritem veya konjonktivit şöyle dursun, vazifevî teşevvüş bile göstermediklerini bildirmektedir.

HOLLAENDER, hava tazelemenin kusurlu olmasından dolayı, durgun halde kalan bir atmosferin uzun müddet ultraviyole ile irradiye edilmesi sonucu, bir miktar, toksik ozon husule gelmesi ihtimali üzerine dikkati çekmektedir.

4° **İrradiasyon dozajı.** — İnsana zarar vermeden havayı sterilize etmeğe yetecek ultraviyole ışını miktarı «Council of Physical Therapy of the American Medical Association» tarafından şöyle târif edilmiştir: Sekiz saatlik irradiasyonda 5 erg/cm<sup>3</sup>/saniye kıymetinde ve 24 saatlik irradiasyonda 1 erg/cm<sup>3</sup>/saniye kıymetinde ultraviyole ışını miktarı. Buna ilâve olarak bir hava tabakasının dezenfekte edilmesi için 250-500 saniye zaman lâzım olduğu ve müddetteki bu farkın hava cereyanının sürati ve tabakayı lâmbadan ayıran mesafeden ileri geldiği bildirilmektedir.

5° Klinik sonuçlar. — Birçok müellif neticelerin elverişli olduğunu bildirmişlerdir.

a) *Okullarda:* WELLS, WELLS ve WILDER 2 okula alçak tazyikli cıva buharı lâmbaları koyarak dersanelerdeki havanın üst üçte bir kısmını irradiye etmişlerdir. 4 yıl esnasındaki neticeler ultraviyoleli dersanelerde kabakulak ve kızamık bulaşmasının önemli derecede azaldığını göstermektedir. İrradiye edilmeyen dersanelerde ise tek bir çocuğun su çiçeğine tutulması salgın çıkmasına sebep olmaktadır.

b) *Ameliyathanelerde:* HART ameliyat yaralarının havadan mikrop kapmaması için en basit ve en tesirli usulün ameliyat sahasını ultraviyoleye tutmak olduğunu iddia etmektedir. 5,000 ameliyat vakasında ultraviyole irradiyasyonu, ameliyat olanlara da, operatörlere de hiç bir zarar vermemek üzere, yara enfeksiyonunu aşağıdaki nisbetlerde azaltmıştır:

	Enfeksiyon nisbeti %	
	Ültraviyole Yapılmadan	Ültraviyole yapıınca
Göğüs müdahaleleri ve meme ameliyatları	%32	% 0,35
Ortopedik müdahaleler . . . . .	%17,0	% 0,74
Kraniyotomi ve laminektomi . . . . .	% 9,0	% 0,22
Fıtık ameliyatları . . . . .	% 8,2	% 0,00
Tiroidektomi . . . . .	% 1,8	% 0,00

c) *Hastane koşullarında.* — MELMUND ve Mc KHAN, BOSTOND'da bir hastanede ağız ultraviyole ile ekranlanmış bokslarda korunmakta olan 150 çocuktan ancak %2,7 sinin farenks florasında patojen mikrop bulmuşlardır. Ultraviyole irradiye edilmeyen k.s.m.lardaki 224 çocukta ise bu nisbet %12,5 dur.

ROBERTSON ve DOYLE bir süt çocuğu hastanesinde koşulların a) bölmesiz; b) bölmeli; c) bölmeli ve ultraviyole ile himayeli olmasına göre 18 ay zarfında çıkan enfeksiyonları ağırlık ve çokluk bakımından kıyaslamışlardır. Neticeler şöyledir:

1 inci devre: Mart 1939 - Temmuz 1940				Enfeksiyonların şiddet derecesi: Kasım 1939 - Temmuz 1940			
	Bebekler sayı	Enfekte olanlar sayı	Enfekte olanlar %		Ağır	Orta	Hafif
Ültraviyole boksları	51	5	10	Ültraviyoleli bokslar	0	4	1
Şahit grup .....	26	11	42	Şahit grup .....	0	8	3

2 nci devre: Ağustos 1940 - Nisan 1941				Enfeksiyonların şiddet derecesi: Ağustos 1940 - Nisan 1941			
	Bebekler sayı	Enfekte olanlar Sayı	Enfekte olanlar %		Ağır	Orta	Hafif
Ültraviyoleli bokslar	43	5	12	Ültraviyoleli bokslar	1	4	0
Bölmeler .....	44	22	50	Bölmeler .....	9	10	3
Şahit grup ..	61	26	43	Şahit gruplar .....	11	6	9

Aynı müellifler ultraviyole irradiyasyonu sayesinde erken doğan çocukların hastanede enfeksiyon kapma tehlikesinin %50 nisbetinde azaldığını bildirmektedirler.

BARENBERG, GREENE ve yardımcıları bir çocuk hastanesinde patlak veren su çiçeği salgınından bahsetmektedirler. Salgın, irradiye edilen koğuşlardan mâda, bütün koğuşlara yayılmıştır. Diğer taraftan irradiyasyon hastanede kalma esnasında başgösteren teneffüs cihazı âfetlerinin nisbetini de düşürmektedir.

Ültraviyolenin teneffüs cihazı âfetlerinin hastane koğuşlarında yayılmasını önlemekten yana gösterdiği elverişli tesir BROOKS, WILSON ve BLAKFAN; WHEELER ve JONES; ROSENSTERN; SAUER MINSK ve ROSENSTEIN tarafından da teyit edilmiştir.

Amerikalıların çalışmaları İngiltere'de ANDREWES ve yardımcıları; EDWARD, LUSH ve BOURDILLON tarafından tâhrik edilmiş olup ultraviyole ışınlarının bakterisid tesirini bunlar da teyit etmektedirler.

6° **Netice.** — Yukarıda özetlenen tecrübî ve klinik müşahedeler havanın ultraviyole ışınlarıyla sterilize edilmesinin müessiriyeti ve meydana getirebilecekleri klinik sonuçların önemi hakkında bir çok deliller ortaya koymaktadır. Bununla beraber, uzun süreli irradiyasyonların tâlî tesirlerini meydana çıkarmak ve bunların hoş gitmez sonuçlarından sakınma usullerini kesin şekilde bulmak üzere, tecrübî araştırmalara devam etmek münasip olur. Havanın tozlu olması halinde ultraviyole ışınlarının tesir etmemesi usulün bir mahzuru olarak kalmaktadır.

## B. — ZEMİNİN VE YATAK TAKIMLARININ YAĞLANMASI

Havanın patojen mikroplarla kontamine olmasının en önemli âmillerinden biri hasta koğuşunda yerlerin süpürülmesi ve yatak takımlarıyla perdelerin silkelmesiyle yerinden kalkan tozlardır.

EDWARD'ın bir hastanenin çocuk koğuşunda yaptığı incelemeler 270 hastadan 75 inin boğazında çok virülan streptokoklar bulunduğunu, koğuşun muhtelif yerlerinden toplanan tozların her gramının milyonlarca streptokoku havi olduğunu ve bunların da gerek kültür, gerek seroloji bakımından çocukların farenksinden tecrit olunanların aynı olduklarını göstermiştir.

Şu halde hastane koğuşlarının temizlenmesi veya hastaların yataklarının yapılması sırasında toz kalkmasına engel olacak tedbirleri incelemenin önemi vardır. Bu hususta Van den ENDE ve LUSH, 1940 da, zeminin ve yatak takımlarının yağlanmasını (hulage) teklif etmişlerdi.

a) Tasfiye olunmamış mayî parafin ile *zeminin yağlanması*, her vakit, tek başına havanın kontaminasyonunu azaltmağa yeter gözükmektedir.

Van den ENDE ve LUSH'un şöyle bir tecrübeleri vardır: Zemini linoleomla örtülü bir hastane koğuşunda bu müellifler, emolitik streptokokla fazla derecede kontamine olan, bir haylıyı silkelemişler ve ağız açık olarak koydukları Petri kutularında ortalama 86 koloni bulmuşlardır. Aynı tecrübe zemini parafinle yağlanmış bir koğuşta tekrarlanırsa kutu başına takriben 4 koloni elde edilmektedir.

WRIGHT, CRUISHANK ve GUNN'ın klinik bakımdan yaptıkları müşahedeler evvelki müelliflerin aldıkları tecrübî neticeleri teyit etmemektedir: Kızamıklı çocukların yattığı bir koğuşta zemi-

nin yağlanması tâlî streptokok enfeksiyonları sayısında önemli bir azalma yapmamıştır. Buna karşı ANDERSON, BUCHANAN ve Mac PARTLAND kışlaların bazı koğuşlarının zemini yağlanmak sonucu bunlarda yatan askerler arasında teneffüs cihazı âfetlerinin, yağlanmamış koğuşlardaki erattan, 4 kere daha az çıktığını görmüşlerdir.

b) **Yatak çarşafı ve battaniyelerin yağlanması** daha sabit neticeler verir gözükmektedir. Bunu enfeksiyonun hastane koğuşundaki yayılma tarzı da izah etmektedir: Üst teneffüs yolları mikropları → öksürük ve aksırıkla yatak takımları üstüne sıçramak → battaniye ve çarşaf sallanınca havaya geçmek → tozla birlikte yere inmek → yer süpürülünce tekrar havaya kalkmak. Yatak takımlarının yağlanması mikropları muhaceretlerinin başlangış safhasında hareketten alıkoymaktadır.

Yatak takımlarını yağlamak hususunda kullanılan muhtelif mayiler şunlardır:

I. % 30 nisbetindeki «White spirit» (petrol distilasyonundan kalan hafif mahsul) de eritilen medisinal üil dö parafin.

Yatak takımı bu mahlût içinde 5-15 dakika tutulduktan sonra su alıcı (hydro-extracteur) bir cihazdan geçirilir. Mayinin fazlası santrifügasyonla mahlûta iade edilir. Yatak takımları açık havada veya ısıtma odasında kurutulur. Maalesef bu usulün pahalı âletler gerektirmek dolayısıyla, maliyet fiyatı yüksektir; yangın tehlikesini de bertaraf edememektedir.

II. — Tam olarak rafine edilmemiş üil dö parafinin (huile blanche) «White spirit» deki mahlûtü.

Bu mahlûlün maliyet fiyatı çok daha düşüktür.

III. — Aşağıdaki iki formülden birine göre suda hazırlanan zeyt emülsiyonları:

	<u>Veznen miktar</u>	<u>Veznen miktar</u>
Huile de ricin sulfonée . . . . .	210 kısım veya	225 kısım
Huile blanche . . . . .	105 „	175 „
% 25 «esters-sels» mahlûlü . . . . .	105 „	70 „
Cétyl-alcool . . . . .	30 „	70 „
Crésilique asid . . . . .	50 „	70 „

Bu iki mahlût 1 kısmı 4 kısım suya katılmak şartıyla kolayca emülsiyon vermektedir. Emülsiyon, terkibine giren, crésilique asid dolayısıyla sade tozları tesbit etmekle kalmamakta bakterisid

tesiri de bulunmaktadır. Bu usul I ve II inci paragraflarda anlatılan usullerin mahzurlarını izale etmektedir.

IV. — İngiliz çamaşırhaneleri araştırma lâboratuvarları huile blanche'in sudaki emülsiyonunun kullanılmasını ve buna bir de *satih emülsifikatörü* katılmasını teklif etmektedirler. Bu emülsifikatörlerin esası da yünlüler için elektrik hamulesi menfi cétylpyridine bromürü, pamuklular için uzun zincirli uzvî alkollelerin elektrik hamulesi müsbet bir sülfat müştakıdır. Bunlardan maksat zeyitin hayvanî ve nebatî lifler üzerine tesbit edilmesidir. Bu ameliye hastane çamaşırhanelerinde de başından sonuna kadar tatbik edilebilir (tafsilât için asıl makalelere bakmalıdır).

Yağlama iyi yapılırsa kullanılan müstahzar ne olursa olsun yatak takımları, yağlanmamış takımlardan, manzara bakımından fark etmezler.

Yağlanmış takımlar hastaları da rahatsız etmemekte olup yağlanmamış takımlar gibi yıkanabilir ve otoklava konabilirler.

Yağlanmış yatağ takım ve örtüleri kullanılırsa *hastane koğuşları havasının kontamine olması* önemli derecede azalmaktadır. Verden ENDE ve THOMAS 16 yataklı bir koğuştaki dokuz hastada çıkan bir amigdalit salgını esnasında bir süpürge darbesiyle 500,000 den 1 milyona kadar streptokokun havaya kalktığını ve bunlardan 70,000 tanesinin koğuş havasında muallâkta kaldıklarını hesap etmişlerdir. Yağlanmış yatak takımları kullanmakla koğuşta açık tutulmakta olan kanlı jeloz kutularında streptokok kolonileri üremesi % 93 nisbetinde azalmıştır. WRIGHT, CRUSHANK ve GUNN kızamıklılara mahsus bir hastanede yağlanmış yatak takımları ve zeminin faydasını, şahit koğuşlarla kıyaslıyarak, incelemişlerdir. Yalnız zeminin yağlanması, sülfamidlere dayanıklı bir streptokoktan ileri gelen, hastane enfeksiyonunun (contagion croissée) kesretini, tatbik edildiği 3 hafta müddet esnasında, önliyememiştir. Yatak takımları ile, battaniyelerin yağlanması ise, tatbik edildikleri 9 hafta müddetle, göze çarpıcı sonuçlar vermiştir:

*Tecrübe tatbik edilen koğuşlarda:*

Süpürme veya yatak yapmaktan sonra alınan hava nümunelelerinde streptokok emolitik kolonileri hemen hemen tamamıyla kayıp olmuşlardır.

Tecrübe esnasında husule gelen streptokok enfeksiyonları nisbeti 59 hastada 11 vaka, yâni % 18,6.

Orta kulak iltihapları nisbeti: 79 kızamıklıda 2 vaka, yâni % 2,8.

*Şahit koğuşlarda:*

Tecrübe müddeti esnasında husule gelen streptokok enfeksiyonları nisbeti: 41 hastada 30 vaka, yâni % 73,3.

Orta kulak iltihapları nisbeti: 49 kızamıklıda 7 vaka, yâni % 14,3.

Yatak takımları yağlanmış odalarda bile % 13,6 nisbetinde enfeksiyon çıkması mikropların eşyalar ve bilhassa oyuncaklarla bulaşması ile izah olunmaktadır. Müellifler bunlarda fazla miktarda streptokok bulmuşlardır.

Hülâsa hastane yatak takımlarının yağlı maddelerle işbâ edilmesi, hastalar için zararsız ve tâlî enfeksiyon sayısını takdiri kabil derecede azaltan basit bir usul gibi gözükmektedir.

### C. — HAVANIN SİS, BUHAR VEYA AEROSOLLERLE STERİLİZE EDİLMESİ

Antiseptik sislerin ilgi uyandırması 1938 de TAILLAT'ın çalışmalarının, ipokloritler veya fenol müştakları gibi bazı antiseptik maddeler sis veya aerosol halinde dağıtılırlarsa havadaki mikrop-lara karşı öldürücü tesirler yaptıklarını göstermesiyle başlamıştır. TRILLAT ve DAUTREBANDE mekteplerinin araştırmalarından müstakil olarak muhtelif İngiliz ve Amerikan müellifleri de bu çalışmalara devam ederek yeni antiseptiklerin önemini meydana koymuşlardır. Glikoller bu antiseptiklerin başında gelmektedir.

Yayınlanan çalışmalar muhtelif maddelere ait olup bunları gözden geçireceğiz.

1° **İpoklorit dö sud.** — Bu maddenin müessirliği muhtelif müelliflerce tasdik olunmaktadır: MASTERMAN ipoklorit mahlûllerinin hastane koğuşları veya içinde insan oturan başka yerlere ince zerrelere halinde püskürülmesine elverişli bir atomiseur (Dynamy-sor) târif etmiştir. BOURDILLON, LIDWELL ve LOVELOCK ak-sırıkla kontamine olan havanın dezenfeksiyonuna ait yüz güldürücü neticeler bildirmekte, fakat havanın yeteri kadar nemli olmasıyla içinde fazla miktarda uzvî madde bulunmasının antiseptik tesire mâni olduğuna işaret etmektedirler. EDWARD ve LIDWELL bu gazin 1 hacmi 2 milyon havaya karıştığı zaman grip virüsüne karşı müessir olduğunu göstermişlerdir.

2° **Résorcinol.** — PULVERTAFT ve WALKER résorcinol'ün, evvelce TRILLAT tarafından da bahsedilmiş olan, değerini teyit etmektedirler.

Hem ANDREWES, hem de TWORT ve yardımcıları bir résorcinol müştakı olan *hexyl-résorcinol*'ü ele alarak *propylène-glycol*'de temdid edilmiş olarak (9 kısım *propylène-glycol*'de 1 kısım *hexyl-résorcinol*) kullanmışlardır. Harp esnasında rezorsin müstahzarlarının az bulunması bu maddenin, tecrübî müessirliğine rağmen, lâboratuvarın sınırlı çevresi dışında kullanılmasına elvermemiştir.

3° **Glikoller.** — ANDREWES ve TWORT tarafından basit muhalliller adedilen *glikollerin* atmosfere ince zerreler halinde püskürülünce özel bir bakterisid hassa gösterdikleri ve evvelce kullanılan müstahzarlara nazaran toksikliği, lezzeti ve kokusu olmamak ve teneffüs yollarını tahriş etmemek gibi üç başlı bir üstünlükleri olduğu ROBERTSON ile mektebi tarafından meydana konmuştur.

a) **Glikollerin seçilmesi.** — ROBERTSON tecrübelerini *propylène-glycol* ve *tri-éthylène-glycol* ile yapmıştır. Ethylene ve trimethylène - glycol gibi diğer glikoller, bakterisid olmakla beraber, evvelkiler gibi zararsız değildirler.

b) **Bakterisid hassa.** — Havaya beyaz stafilokok pülverize ettikten sonra jelozla dolu bir Petri kutusunu derhal açmakla ROBERTSON ve yardımcıları bu mikroptan 2,000 kadar koloni elde etmektedirler. Pülverizasyondan 30 dakika sonra da üremeğe kabiliyetli bakteri sayısı hâlâ 500 den fazladır. Eğer havaya bir *propylène-glycol* aerosolü püskürülürse daha ilk saniyeden itibaren sterilizasyon husule gelmekte, jeloz sathında hiç bir koloni ürememektedir. Bu sterilizasyon 30 dakika sürer.

*Propylène-glycol*'un bu müessirliğinin pnömokoka, emolitik streptokoka ve emolitik stafilokoka karşı da aynı olduğu isbat edilebilir. *Tri-éthylène-glycol* de buna benzer sonuçlar vermektedir. A grip virüsüyle işbâ edilmiş bir atmosferde tutulan fareler muntazaman bronkopnömoniden ölürler. Glikollerin pülverizasyonu ise bunları tamamiyle korumaktadır.

Bu glikollerin tesir etmelerine gereken *konsantrasyonlar pek hafiftir*. *Propylène-glycol* 5-10 milyon metre küp havada 1 gr. nisbetinde bulunmakla tesir eder. *Tri-éthylène-glycol*'un ise yüzlerce milyon metre küp havada 1 gr. nisbetinde bulunması yeter (ROBERTSON, CHALLINOR ve DUGUID). BIGG, JENNINGS ve FRIED çok geniş sahalardaki bütün mikroorganizmleri derhal yok

etmek için havanın metre kübünde 0,2 mg. propylène-glycol veya 0,005 mg. tri-éthylène-glycol bulunmasının kâfi olduğunu tahmin etmektedirler.

Bakterisid tesir *atmosferin özel rutubet şartlarında* kendini daha güzel göstermekte olup rutubetin % 40 - % 60 aarsında bulunması en muvafık şartı teşkil etmektedir (ROBERTSON ve yardımcıları; BIGG, JENNINGS ve FRIED).

c) **Glikollerin tesir mekanizması.** — Bu maddelerin tesirini iki vakıa karakterize etmektedir: Bakterisid tesirin anî olması ve hafif bir konsantrasyonda husule gelmesi.

ROBERTSON ve yardımcıları glikollerin, aerosol zerrecikleri mikropolar arasında, temas husule gelmesi sonucu tesir ettiklerini düşünmektedirler. Fakat o vakit basit bir matematik ameliyesi bütün mikropların aerosol zerreciklerine temas etmeleri için saatler geçeceğini gösterir. Bu sebeple kendileri glikollerin *tebahhur ettiklerini* kabul etmektedirler. Böyle olunca glikoller anî olarak gaz halinde yayılabilir. Onun için bu müellifler «glikol aerosolü» yerine «glikol buharı» demeyi tercih etmektedirler.

Glikol buharlarının tesiri de igroskopik zerreciklerde (toz ve mikroplar) ve duvarlarla odanın diğer sathları üzerinde derhal tekâsüf etmeleriyle izah olunmaktadır. Tekâsüf bakteri sathlarında yeter derecede bir konsantrasyona erişince bakterisid tesir de husule gelmektedir.

d) **Toksiklik.** — Bu glikoller pek hafif dozda tesir etmekle beraber toksiklik dereceleri yine hesaba katılmalıdır. 10 milyon metre küb havada 1 gr. glikol bulunması halinde bile bu atmosfer içinde yaşayan bir kimsenin 24 günde nefesle 1 gr. dan fazla glikol almış olacağı basit bir hesaplama meydana çıkar.

Bereket versin propylène - ve tri-éthylène-glycol'ün toksikliği pek azdır. Glikollerin uzviyette kolayca metabolize oldukları ve sıçanın bu maddelere, gerek yiyeceğine karıştırılmaları gerek verid yoluyla enjekte edilmeleri halinde, pek güzel dayandığını HANZLICK (ROBERTSON tarafından zikredilmektedir) meydana koymuştur. Buna karşı éthylène-glycol karaciğer ve böbreklere toksik tesir eder.

ROBERTSON ve yardımcıları sıçanlarla maymunları, hiç bir vazifevi bozukluk ve belli başlı uzuvlarında istolojik bir âfet gözükmezsin, propylène-glycol ile işbâ edilmiş atmosfer içinde 18 ay-

dan ve tri-éthylène-glycol ile işbâ edilmiş atmosferde bir yıldan fazla süre ile tutmağa muvaffak olmuşlardır.

e) **Ateş alma hali.** — Hava sterilizasyonunda kullanılan kon-santrasyonlarda gerek propylène-, gerek tri-éthylène-glycol hiç bir ateş alma ve patlama tehlikesi göstermemektedirler (BIGG, JEN-NINGS ve FRIED).

f) **Propylène veya tri-éthylène-glycol ile hava sterilizasyonu ter-tibatı.** — Yukarıda bildirilen tecrübelerde glikoller, pek basit ter-tibatla, atmosfer içine tebahhur ettirilmişlerdir. Bunlar şöyledir:

Glikolle doldurulan Petri kutuları odada bir gece açık bırakılır (ROBERTSON);

Glikolle doldurulan ve 80° C. da ısıtılan Petri kutuları yarım saat açık bırakılır (ROBERTSON);

Kızgın demirin ucuna glikol damlatan bir dispozitif tavandan 3 kadem (90 santimetre) aşağıya yerleştirilir. Husule gelen buhar küçük bir elektrik vantilâtörüyle oda içine yayılır. Havadaki glikol buharını sabit nisbette tutmak için 24 saatte 350 cm<sup>3</sup> mayi lâzımdır (HARRIS ve STOKES);

Havayı, 64° C. da ısıtılmış mayî glikol içinden, çalkalaya çalkalaya geçirmeğe yarar bir dispozitif en iyi usul gibi gözükmemektedir. Glikol buhariyle yüklü olan bu hava dezenfekte edilecek odaya sevk olunarak oradaki havanın yerini almaktadır (ROBERTSON). Havanın geçtiği yola çekilmiş olan levhalar damlacıkların hepsini tutmakta ve yalnız buharı bırakmaktadırlar (BIGG ve yardımcıları).

g) **Klinik sonuçlar.** — Atlantic City'de çocuklara mahsus bir nekahathanede 1941-42 ve 1942-43 kışları eşnasında glikol buharları tatbikinden elde edilen klinik sonuçları HARRIS ve STOKES bildirmişlerdir. Bu müessesede bulunanların miktarı nisbeten sabit olup koşullarda yatan çocuklar da, umumiyetle, yataklarından kaldırılmamakta idiler. Bunun neticesi olarak doğrudan doğruya temasından ileri gelen kontaminasyon azdı. Tecrübe her koşulu 3 hafta vaporizasyona tâbi tutmak ve ondan sonra havayı aynı müddet dezenfeksiyonsuz bırakmak suretinde yapılmıştır. Bütün salgın tenefüs hastalıkları devresinde bu şekilde tecrübeye devam edilmiştir. Neticede açık kutuları havaya arz etmek usulü glikollü atmosferde üreyen koloni sayısının önemli derecede azaldığını göstermektedir. İlk etüdlerinde HARRIS ve STOKES vaporize edilmiş koşullarda,

şahit koşullardaki 16 vakaya karşı ancak 2 tane akut teneffüs yolları enfeksiyonu çıktığını görmüşlerdir. Daha geniş ölçüde yapılan ikinci etüplerinde müellifler glikol buhariyle muamele edilen koşullarda 5 tane teneffüs yolları enfeksiyonu tesbit etmişlerdir. Glikol buhariyle muamele edilmeyen koşullarda ise bu miktar 100 idi.

**h) Netice.** — Glikol buhariyle hava dezenfeksiyonu usulü pek ilgi değer gözükmemektedir. Bununla beraber usul henüz tecrübe devresini tamamlamış değildir. Bu devreden çıkması için de geniş kapalı yerlere buhar yayabilecek pratik cihazlar ve atmosferdeki glikol konsantrasyonunu otomatik şekilde kontrol edebilecek âletler yapılması lâzımdır[\*].

Glikol vaporeizasyonu usulüne diğer hava sterilizasyonu vasıtaları da teşrik edilebilir. Bilhassa yatak takımlarıyla zeminin yağlanması da bu usulle beraber tatbik olunabilir.

**4° Laktik asid.** — Bu fasıla nihayet vermek üzere son zamanlarda LOVELOCK, HOWELL ve RAYMOND'un laktik asid kullanılması teklifinde bulduklarını bildirelim. Bu maddenin pülverizasyonu havaya kadem mikâbında ( $0,028 \text{ cm}^3$ ) 0,1 mg. nisbetinde bulunmak üzere yapılırsa, atmosfer rutubetinin geniş ölçüdeki değişiklikleri karşısında da tesir etmek gibi bir üstünlük göstermesi gerekmektedir.

## BİBLİYOGRAFİ

### A. — Genel Bilgiler

1. AEROBIOLOGY. Amer. Assoc. for the Advancement of Science, Smithsonian Institution Building, Wash., 1942, 1. cilt, 289 sahife.
2. ANDREWES, C. H., ve yardımcıları (1940), «Control of airborne infection in Air Raid shelter and elsewhere», *Lancet*, 2, 770.

[\*] Not. Bu fasıl yazıldıktan sonra iki yeni çalışma elimize gelmiş bulunmaktadır: a) BGG. E & JENNINGS, B. H. (1944), *J. Industr. Hyg. and Toxicol.*, 26, 307; b) JENNINGS, B. H. & BIGG, F. C. W. (1944, *Heating, Piping and Air-Conditioning*, 6, 358.) Bu iki makalede odalara müayyen konsantrasyondaki glikol buharlarıyla havayı, glikol buharlarını ayrıca rutubetlendirmeğe hacet kalmadan, vermeğe elverişli bir cihaz târif edilmektedir.

Bu cihaz binanın hava tazeleme boruları tertibatına bağlı olup buharlar binanın muhtelif odalarına bu borular vasıtasıyla sevkedilmektedir. Bu tertibat glikol buharlarını en elverişli konsantrasyona — havanın litresinde 0,003-0,005 mg — getirmeğe ve %30-%60 derece gibi müsait bir rutubetle beraber bulundurmağa yaramaktadır.

3. EDITORIAL, «Control of airborne infection» (1944), *Lancet*, 1, 825.
4. JENNISON, M. W. «Atomising of mouth and nose secretion into the air as revealed by high-speed Photography», in *Aerobiology*, 1942, S: 156.
5. STUART MUDD, «Current progress in sterilization of the aire», (1944), *Amer. J. Publ. Health*, 34, 578.
6. WELLS, W. F. & WELLS, M. W., «Air-borne infection as a basis for a theory of contagion», in *Aerobiology*, 1942.

B. —Ültraviyole irradiyasyonu

7. BARRENBERG, L. H., GREENE, D., GREENSPAN, L. & GREENSBERG, B., in *Aerobiology*, 1924, S: 233.
8. BROOKS, G. L., WILSON, U. & BLAKFAN, K. S., in *Aerobiology*, 1942, S: 228.
9. BUTTOLPH, L. J., in *Aerobiology*, 1942, S: 171.
10. COUNCIL ON PHYSICAL THERAPY A. M. A. (1942), *Journ. Am. Med. Ass.*, 118, 298.
11. DEL MUNDO, R. & Mc KHANN, C. F. (1941), *Amer. J. Dis. Child.*, 61, 213.
12. EDWARD, D. G., LUSH, D. & BOURDILLON, R. B. (1943), *J. Hygiene*, 43, 11.
13. HART, D., in *Aerobiology*, 1942, S: 186.
14. HENLE, W., SOMMER, H. E. & STOKES, J. Jr. (1942), *J. Pediatr.*, 21, 577.
15. HOLLAENDER, A., in *Aerobiology*, 1942, S: 156.
16. HOLLAENDER, A. (1943), *Amer. J. Publ. Health*, 33, 980.
17. HOLLAENDER, A., du BUY, H. G. & WHEELER, S. M. (1944), *Science*, 99, 130.
18. LURIE, M. B. (1944), *J. Exper. Med.*, 79, 559.
19. RENTSCHLER, H. C., in *Aerobiology*, 1942, S: 166.
20. ROBERTSON, E. C. & DOYLE, M. E., in *Aerobiology*, 1942, S: 223.
21. ROBERTSON, E. C., DOYLE, M. E. & TISDALE, F. F. (1943), *Journ. Amer. Med. Ass.*, 121, 908.
- 21a. ROBINSON, F. W., in *Aerobiology*, 1942, S: 181.
22. ROSENSTERN, I., in *Aerobiology*, 1942, S: 242.
23. SAUER, L. W., MINSK, L. D. & ROSENSTEIN, L. (1942), *Journ. Amer. Med. Ass.*, 118, 1271.

24. SOMMER, H. E. & STOKES, J. Jr. (1944), *J. Pediatr.*, 21, 569.
25. WELLS, W. F. (1942), *Arch. Phys. Ther.*, 23, 143.
26. " " " (1943), *Amer. J. Publ. Health*, 33, 1436.
27. " " " WELLS, M. F. & WILDER, T. S. (1942), *Amer. J. Hyg.*, 35, 97.
28. WELLS, W. F. & ZAPPASODI, P. (1942), *Science*, 96, 277.
29. WHEELER, S. M. & JONES, T. D. in *Aerobiology*, 1942, S. 237.

C. — Vaporizasyon ve aerosoller

30. BIGG, E., JENNINGS, B. H. & FRIED, S. (1944), *Amer. J. Med. Sci.*, 207, 361.
31. BIGG, E., JENNINGS, B. H. & FRIED, S. (1944), *Amer. J. Med. Sci.*, 207, 370.
32. BOURDILLON, R. B., LIDWELL, D. M. & LOVELOCK, J. E. (1942), *Brit. Med.*, 1, 42.
33. CHALLINOR, I. S. W. & DUGUID, J. P. (1944), *Edinb. Med. J.*, 51, 280.
34. EDWARD, D. G., diğerleri ve LIDWELL, O. M. (1943), *J. Hygiene*, 43, 196.
35. HARRIS, T. N. & STOKES, J. Jr. (1942), *Amer. J. Med. Sci.*, 204, 430.
36. HARRIS, T. N. & STOKES, J. Jr. (1943), *Amer. J. Med. Sci.*, 206, 631.
37. LOVELOCK, J. E., LIDWELL, O. M. & RAYMOND, W. F. (1944), *Nature, Lond.*, Janv. 1, 20.
38. MASTERMAN, A. T. (1944), *J. Hygiene*, 41, 44.
39. PERSONNEL OF NAVAL LABORATORY RESEARCH UNIT No. 1. (1944), *U. S. Nav. Med. Bull.*, 42, 1288.
40. POLVERTAFT & WALKER (1939), *J. Hygiene*, 39, 696.
41. ROBERTSON, O. H., BIGG, E. MILLER, B. F. & BAKER, Z. (1941), *Science*, 93, 213.
42. ROBERTSON, O. H., BIGG, E. PUCK, T. T., MILLER, B. F. & BAKER, Z., in *Aerobiology*, 1942, S: 271.
43. ROBERTSON, O. H., BIGG, E., PUCK, T. T. & MILLER, B. F. (1942), *J. Exper. Med.*, 75, 593.
44. ROBERTSON, O. H., PUCK, T. T. LEMON, H. D. & LOOSLI, C. G. (1943), *Science*, 86, 142.
45. ROBERTSON, O. H., HAMBURGER, M. Jr., LOOSLI, C. G.,

- PUCK, T. T., LEMON, H. M. & WISE, H. (1944), *J. Amer. Med. Ass.*, 126, 993.
46. TRILLAT, M. A. (1944), *Bull. Acad. Med., Paris*, 119, 64.
47. TWORT, C. C., BAKER, A. H., FINN, S. R. & POWELL, E. O. (1940), *J. Hygiene*, 40, 253.
48. TWORT, C. C. & BAKER, A. H. (1942), *J. Hygiene*, 42, 266.

D. — *Yatak takımları ve zeminin yağlanması*

49. ANDERSON, P. H. R., BUCHNAN, J. A. & Mac PORTLAND, J. J. (1944), *Brit. Med. J.*, 1, 616.
50. EDWARD, D. G. ve diğerleri (1944), *J. Hygiene*, 43, 246.
51. HARWOOD, F. C., POWNEY, J. & EDWARDS. C. W. (1944), *Brit. Med. J.*, 1, 615.
52. THOMAS, J. S. & Van den ENDE, M. (1941), *Brit. Med. J.*, 1, 953.
53. Van den ENDE, M., LUSH, D. & EDWARD, D. D. (1940), *Lancet*, 2, 133.
54. Van den ENDE, M., EDWARD, D. G., diğerleri & LUSH, D. (1941), *Lancet*, 1, 716.
55. Van den ENDE, M. & SPOONER, E. T. G. (1941), *Lancet*, 1, 751.
56. Van den ENDE, M. & THOMAS, J. C. (1941), *Brit. Med. J* 2, 755,
57. WRIGHT, J., CRUCKSHANK, R. & GUNN, W. (1944), *Brit. Med. J.*, 1, 611.

## D ö r d ü n c ü K ı s ı m

### MUHTELİF TEDAVİ VASITALARI

#### I. — ASİD AMİNELER VE PROTEİN İDROLİZALARI

Karbon idratlarla yağlar enerjetik besinler (gıda) oldukları halde proteinlerin, her şeyden önce, dokuları (nesicler) onaran besinler oldukları malûmdur. Proteinler arasında, amino-asidler gibi, azotlu bazı basit maddelerin hayvanî uzviyetin gıdaı muvazenesini sağlamak için elzem olduklarını klasik tecrübeler meydana koymuş bulunmaktadır.

Son yıllarda ROSE ve yardımcıları bu meseleyi tekrar ele alarak malûm 22 amino-asid arasından 10 *tanesinin* hayvan gıdasında bulunmasının elzem olduğunu isbat etmişlerdir. Bu amino-asidler şunlardır: Lizin (lysine), triptofan (tryptophane), fenilalanin (phénylalanine), lösin (leucine), izolösin (isoleucine), treonin (thréonine), metiyonin (méthionine), valin (valine), istidin (histidine) ve arjinin (arginine). Bunlardan ilk sekizi, aynı müelliflere göre, insanda azot muvazenesi sağlamak bakımından elzemdir. Bundan mada valin, lösin, izolösin ve treonin ancak tabiattaki levojir şekillerinde buldukları vakit müessir olup geri kalan üç asid amine ise sentezle elde edilen rasemik müstahzarlar (levojir ve dekstrojir izomerleri havi olan) halinde iken de gıdaı kıymeti haizdirler.

İnsan uzviyetinin azot müvazenesi bakımından açık verdiği klinik durumlarda protein eksliğini, fazla fazla asid amine vererek, tamamlamak cazip bir keyfiyet teşkil etmekte olduğundan ROSE ve yardımcıları 10 esas asid amineyi havi mahsullerin damar içinden enjekte edilmelerini salık vermekteydiler. Ancak böyle bir müstahzar yapmak güç olduğu gibi, maliyet fiyatı da çok yüksektir. Diğer taraftan başka esası mahiyette addedilen asid amineilerin tamamlayıcı bir rol oynayıp oynamadıklarını ve yalnız sınırlı miktarda asid amine kullanmanın tedbirli sayılamıyacağını düşünen müellifler de (ALBANES & IRBY; BAUER & BERG; GAUNT) yok değildir.

*Protein idrolizaları* ve bilhassa kazein hakkında yapılan incelemeler de azot muvazenesinde açık gösteren hallerin tedavisi bakımından pratik bir çözüm yolu gösterir gibidirler. Son zamanlarda kimya veya maya idrolizi usulüyle hazırlanan bu müstahzarlar, anafilaktik hassası bulunmayıp müşterek vasfı azot müvazenesinin açık vermesi olmak üzere - erişkinlerle süt çocuklarında bağıgösteren - bir çok tıbbî ve cerrahî vakalarda verid içi enjeksiyon veya ağız yoluyla kullanılmağa elverişli, hemen hemen saf asid aminelerle polipeptidler mahlûtundan ibarettir. Kristalize olmuş saf bir asid amine mahlûlünün enjeksiyonuna nazaran protein idrolizasının enjeksiyonu bazı tahammülsüzlük reaksiyonları husule getirmek gibi, bir mahzur göstermektedir (MADDEN, WOODS ve yardımcıları). Protein idrolizalarını MARTIN ve THOMPSON 1943 de ve GAUNT 1944 de toplu bir halde pek mükemmel şekilde gözden geçirmişlerdir. Biz de onlardan bol bol faydalanmaktayız.

#### A. — PROTEİN İDROLİZALARININ HAZIRLANMASI

İdrolize edilecek protein ve tatbik olunacak idroliz usulü idrolizada bulunması istenen esasî asid aminelere göre değişir. Gerçekte de her asid amine her proteinde bulunmadığı gibi, bazı idroliz usulleri de ameliye esnasında şu veya bu asid amineyi tahrip etmektedirler. Tam olmayan bir protein idrolizası azot muvazenesini düzeltmek bakımından rolünü ifa edemez. ELMAN ve WEINER insana, triptofan ve kültürlü asid amineleri (metyonin veya sistin) ihtiva etmeyen, kazein idrolizaları enjeksiyonuyla azot blançosunu düzeltmek kabil olmadığını; fakat bu iki asid aminenin ilâvesiyle müsbet bir azot blançosu elde edildiğini göstermişlerdir. Aynı müellifler köpekte, idrolizanın verid içi enjeksiyonundan 3 saat sonra, tamamlayıcı mahiyette triptofan ve sistein (veya metiyonin) tatbikinin bir tesiri olmadığını; fakat bu asid aminelerin idroliza ile beraber verilirlerse fayda ettiklerini göstermişlerdir.

**Başlıca idroliza usulleri şunlardır:** a) kimyevî usul, b) anzimli usul. Biz ilk önce kazein idrolizalarını gözden geçireceğiz

1° **Kimya usulü.** — 1939 da ELMAN ve WEINER kazeinin *asid kloridrikle* elde edilen idrolizasını tarif etmişlerdir. Bu hamızî idroliz triptofan ve metiyonini tahrip ettiğinden müstahzara bu maddelerin ilâvesi gerekir. ALTSCHULER ve yardımcıları triptofanı % 1,8 ve sistini % 1,5 nisbetinde ilâve etmektedirler. Bu müellifler,

bu şekilde tamamlanmış bulunan, kazein idrolizasının tavşana verid içi enjeksiyonla assimile edilebileceğini isbat etmişlerdir.

1942 de WHITE ve ELMAN, triptofanı tahrip etmeyen asidlerle idroliza hazırlamak üzere, bir usul tarif ettiler. Bu usulde kazein normal sülfürik asid mahlûlünün % 2,6 lık bir mahlûlünde, 6 saat süre ile kaynatılmaktadır. Nihai mahsulde, kazeindeki triptofanın % 80 i ve asid amine halinde mevcut azotun % 35 - % 40 ı bulunmaktadır.

1941 de SAYHUN hamzî idrolizde bazı asid aminelerin harap olmasını, ameliyeye alkalen bir idroliz ilâvesiyle, önlemek kabî olduğunu göstermişti. Yalnız bunda triptofan sağlam kalmakla beraber metiyoninle sistin harap olmaktaydı. Bundan mâda alkalen idrolizin asid amineleri rasemik şekilde serbest hale geçirmek gibi bir mahzuru da vardı. SAYHUN aç bırakılan köpekleri, böyle bir asid alkalen idroliza tatbikiyle, azot muvazenesi halinde tutmağa muvafak olduğu iddiasındaydı. MADDEN ile yardımcıları ise bu idrolizayı assimile edilebilir hale getirmek üzere triptofan ve sistein ilâvesine mecbur olmuşlardı. Asido-alkalen idroliza tedavide insana tatbik edilmiş değildir.

**2° Anzimli usuller.** — Anzimli usullerin idrolize tâbi tutulan proteinlerdeki bazı asid-amineleri tahrip etmemek gibi büyük bir kârlı tarafları vardır.

Bu çeşit ilk idroliza, 1940 da, MUELLER ve yardımcıları tarafından hazırlanmıştır. Bu usulde, yıkanmış kazein *taze domuz pankreası* ekstresi veya küçük küçük parçalar halindeki domuz pankreası tasiriyle hazma (digestion) arzolanmakta ve asid amine miktarı artık artmaz hale gelinceye kadar hazıma devam olunmaktaydı. Bundan sonra idroliza kaynatılmakta, süzülmekte, şarbonla rengi alınmakta, konsantre edilmekte ve nihayet ince tabaka halinde pülverize edilerek kurutulmaktadır. Birleşik Devletlerde Mead Johnson & Co. lâboratuvarları tarafından «Amigen»[\*] adı altında çıkarılan ve Büyük Britanya'da Herts Pharmaceutical Ltd tarafından yapılmakta bulunan müstahzar soluk krem renkli ince bir toz halinde olup suda kolayca eriyerek sarı renkli mahlûl vermektedir. % 5 lik mahlûllerin pH sı takriben 5,5 - 5,8 dir. Müstahzarda mec-

[\*] Not. Bu lâboratuvarlar Amigen'i şu şekillerde ticarete çıkarmaktadırlar: a) 450 gram basit veya aromatize tozu havi kutular; b) % 5 lik dekstroz mahlûlündeki Amigen'den 125 cc., 500 cc. veya 1000 cc. ü havi şişeler; c) %10 luk Amigen mahlûlünden 125 cc. veya 500 cc. ü havi şişeler.

mu azotun takriben % 12 si bulunmaktadır. Bu azotun % 55 - % 60 ı asid amine halinde olup geri kalan % 40-% 45 i molekül ağırlığı az polipeptidlerden ibarettir. Müstahzarda, proteinlere ait karakteristik kimya reaksiyonlarının menfî çıkmasından ve hayvanlarda anafilaksi şoku meydana getirmenin (müstahzarın tavşana verid içi ve kobaya verid altından enjeksiyoniyle) imkânsızlığından anlaşıldığı üzere, proteinlerle proteozlar bulunmamaktadır. Bu hayvanlar daha önce, kaymağı alınmış süt enjeksiyoniyle, hassaslandırılmış oldukları halde de müstahzar kendilerinde allerjik reaksiyonlar husule getirememektedir. Nihayet, bu şekilde hazırlanan kazein idrolizası köpeğe yüksek dozda enjekte edildiği halde de zararlı reaksiyonlar meydana getirememektedir. Müstahzar insana verildiği - verid içi enjeksiyon veya ağız yoluyla - zaman da gerek büyüklerde gerek süt çocuklarında, azot muvazenesini tutabilecek kabiliyette bulunmuştur

MADDEN ve yardımcıları kazeini asid vasatta, takriben 40° C. hararete *papaïne*'in tesirine tâbi tutmak suretiyle bir idroliza hazırlamışlardır. CLOWES'e göre bu müstahzarda, molekül ağırlıkları 500 civarında olmak üzere, asid amineliğe ait son safhaya henüz erişmemiş olan azotlu maddeler bulunmaktadır. BEATTIE ve yardımcıları böyle bir müstahzarı, *papaïne*'den sonra, tripsinin anzimatik tesirine arz ederek hazminin tamamlanmasını temin kabil olduğunu göstermişlerdir.

1942 de COX ve yardımcıları *lactalbumine* veya *öküz seromu proteinlerinden*, evvelkilere benzer, idrolizalar elde etmek mümkün olduğunu gösterdiler.

Mayalı usullerin büyük faydaları esasî asid amineleri tahrip etmemelidir. Mahzurları ise uzun sürmeleri, 5-7 gün devam etmelidir. Bu süre esnasında vasatı steril halde tutmak güçtür. Halbuki vasatın bakteri kontaminasyonuna uğraması ateşli reaksiyonlar husule getirmekle suçlandırılmaktadır.

## B. — PROTEİN İDROLİZALARININ TATBİK ŞEKİLLERİ

Protein idrolizaları *verid içi* veya *ağız yoluyla* kullanılırlar.

Verid yolunun faydası, ağızdan bir şey almaları imkânsız veya kontr endike olan kimselere, verid içi enjeksiyonları veya daimî şekilde glikoze veya fizyolojik serum tatbiki gibi verilebilmekten ötürüdür. Bu iki mahlûle asid amine ilâvesi, ilk defa olmak üzere, *parenteral yoldan tam bir beslenme* teminine imkân vermiştir.

Ağızdan alabilecek halde bulunanlara bile bazı müellifler asid amineleri verid yolundan vermeği tercih etmektedirler. Çünkü, EL-MAN taratından meydana konulduğu üzere, uzviyetin azot muvazenesini sağlamağa gerekli bütün asid aminelerin aynı zamanda doluşma (deveran) girmeleri lâzımdır. Halbuki proteinlerin hazım olunması esnasında asid aminelerin bir kısmı öbür kısmından önce serbest hale geçmekte (SCHMIDT), bundan başka asid aminelerin barsak cidarından geçmeleri bir dereceye kadar yavaş olmaktadır (ZETZEL ve BANKS).

Ağız yoluyla verilmek halinde idrolizalardaki asid aminelerin uzviyete, muadil miktarını et veya plazma ile temine imkân olmıyan, önemli derecede azot vermek gibi bir faydaları vardır (COTUI ve yardımcıları).

Son zamanlarda HARTMANN ve yardımcıları protein idrolizalarının (Amigen) *deri altı yolundan* kullanılmalarına dair bir usul tarif etmişlerdir.

**1. Verid içi enjeksiyonu.** *Enjekte olunacak mahlûllerin hazırlanması* neşriyatta birbirinden pek farklı değildir. Mahlûller taze distile edilmiş su ile, hazırlanma bitince, % 2,5 protein idrolizası ve % 10 *glükozu* havi olmak üzere soğukta hazırlanmaktadır. Sonra mahlûl Berkefeld süzgecinden süzülerek ateş yükseltebilen (pyrétoğène) maddeleri alınmakta ve otoklavda 30 dakika 3 kiloluk bir tazyik altında tutulmaktadır. Amigen - glikoz mahlûlünün otoklava konması bazan karamelizasyona sebep olduğundan bazı müellifler asid amine ve glikoz mahlûllerini ayrı ayrı hazırlıyarak, Y şeklinde bir tüble, aynı zamanda enjekte etmeği tercih etmektedirler.

Asid amine - glikoz mahlûlünün *enjeksiyonu* saatte 300-500 cm<sup>3</sup> vermek üzere yapılmaktadır. Amigen muhtevası % 5 - % 10 gibi daha yüksek konsantrasyonda bulunan mahlûller enjekte etmek de kabildir. Yalnız o vakit enjeksiyon daha ağır yapılmalı ve saatte 200 cm<sup>3</sup> ü aşmamalıdır. HARTMANN ve yardımcıları 6,5 derecelik bir nihaî pH temin etmek üzere % 1 laktik asid veya % 5 laktat dö sudu havi distile su ve yahut 1/30 normal laktat dö sud mahlûlünü havi Ringer mahlûlü gibi tampon maddeleri ilâve ederek, daha alkalenleştirilmiş bir mahlûl enjeksiyonunu tercih etmektedirler. Müellifler bu şekilde yapılan daimî enjeksiyonun hızını vücut ağırlığının her kilosu başına dakikada 0,01 gr. asid amine düşmek üzere düzenlemektedirler.

Asid amine ve glikoz mahlûlüne muhtelif maddeler ilâvesin-

den faydalanmak kabildir; Madenî tuzlar (ELMAN; LANDESMAN ve WEINSTEIN; GARDNER ve TRENT) veya suda eriyen vitaminler gibi (LANDEMAN) ve WEINSTEIN; GARDNER ve TRENT).

Uzviyetin ne miktar asid amineye tahammül edebileceği neşriyattaki bazı misallerden anlaşılmaktadır. ELMAN bir vakaya, 23 gün süre ile, günde 80 gr. idroliza verebilmiştir. ELMAN ve yardımcıları da, 8 saatlik bir enjeksiyon devresinde, yanlılıkla 200 gr. idroliza alan bir şahsın hiç bir reaksiyon vermeyip çok büyük fayda gördüğünü bildirmektedirler. GARDNER ve TRENT, bir-biri arkası sıra 14 gün % 3 lük bir mahlûlden günde 2 litre enjekte etmişlerdir. MESSINGER % 5 lik mahlûlden 500 cm<sup>3</sup> ü bir çok hastaya 14-16 gün süre ile tatbik etmiştir. CLARK ve BRUNSCHWIG; 17 gün süre ile, verid yolundan protein idrolizaları, glüköz ve yağ alan bir şahısta vücut ağırlığını ve azot blançosunu muhafaza etmeğe muvaffak olmuşlardır. Nihayet TAYLOR ile yardımcıları yanmış bir şahsı, günde 500 gr. hesabiyle 42 gün protein idrolizası vererek, başarıyla tedavi etmişlerdir. Bu vak'ada idrolizanın 300 gr. 1 düodenom tübiyle ve 200 gr. 1 verid yoluyla tatbik edilmiştir. Şu halde uzviyetin kabul ettiği protein idrolizalarının miktarı pek yüksek olabilir.

İlk denenen müstahzarlarda tahammülsüzlük reaksiyonları olup bunlar lehafatta (téguments) sıcaklık veya yanık hissi, baş veya bel ağrısı, titreme veya ateş, kusma veya bulantı ve enjekte edilen veridte trombo-flebit husulünden ibarettir. Hep birden istihsal edilecek ticarete sevk edilmiş aynı müstahzarın bazı araştırmacılar elinde (SHOHL ve yardımcıları; SHOHL ve BLACKFAN) yüksek nisbette arızalar çıkardığı halde başkaları tarafından (FARR ve Mac FAYEN; FARR ve yardımcıları) fazla miktarda enjekte edilebildiğini görmek dikkat değer bir keyfiyettir. Bu farklar mahiüllerin, enjekte edilmezden önce başka başka şekillerde hazırlanmalarıyla izah edilmektedir. İdrolizada bulunabilen ve mikrop kontaminasyonundan ileri gelen ateş yükseltici (pyrétogène) maddeleri, itina ile süzerek, atmak lâzımdır. Diğer taraftan mahlûlü pek konsantre halde enjekte etmemelidir. Bu iki ihtiyat tedbiri alınırsa bulantı ve kusma şeklindeki reaksiyonlarla yüz konjestiyonu, baş ağrısı veya karın kramplarından da sakınılmış olur[\*]. Trombo-flebite raslan-

[\*] Kristalize asid aminelerden ibaret bir mahlûtu verid yoluyla köpeklere enjekte eden S. C. MADDEN, G. H. WHIPPLE ve yardımcıları (J. Exper. Med.,

ması da mutad glüköz enjeksiyonlarında görülenlerden fazla değildir (ELMAN ve yardımcıları; BARDNER ve TOENT; LANDESMAN ve WEINSTEIN). Protein idrolizalarının anafilaksi yapmadıklarını evvelce de bildirmiştik. Bu cihet iki ticarî müstahzarın muayenesiyle de (HOPPS ve CAMPBELL) tahakkuk etmiştir. ELMAN ve yardımcıları verid içi enjeksiyondan sonra yalnız iki ürtiker vakası görmüşlerdir. Bu iki şahıs da bir çok maddelere karşı hassasiyet kazanmış bulunuyorlardı<sup>[1]</sup>.

Nihayet ELMAN ile yardımcılarının, BRUNSCHWIG ile yardımcılarının ve HOPPS ile CAMPBELL'in, hastalıkları ilerleyerek, ölen hastalarda yaptıkları *otopsileri* de bildirelim: Vakaların hiç birinde kazein idrolizasının verid içi enjeksiyonuna atfedilebilecek bir âfet görülmemiştir.

Verid yoluyla asid amineler *uzviyet tarafından derhal kullanılmaktadır*. GOETSCH ve yardımcıları normal köpeğe veriddan enjekte edilen azotun %30 undan fazlasının beş dakikadan az zamanda plazmadan dokulara (nesiçler) geçtiğini meydana koymuşlardır. Enjekte edilen asid aminelerin idrarda birazıcık bulunmaları yalnız enjeksiyonun pek çabuk yapıldığı hallere inhisar etmektedir (ALTSHULER ve yardımcıları; TAYLOR ve yardımcıları; ELMAN ve DAVEY).

**II. Derialtı enjeksiyonlar.** — HARTMANN ve yardımcıları % 5 Amigen ve % 5 glüköz mahlûlünü süt çocuklarına, elverişsiz, reaksiyonlar çıkmaksızın, enjekte etmişlerdir. Bu çocuklardan bazılarına günde 500 cm<sup>3</sup> mahlûl tatbik edilmiş ve bu hal, arkası arkasına, günlerce sürmüştür. cm<sup>3</sup> ünde 40 kalori ihtiva eden mahlûller 3-8 saatte rezorbe (reşf) olmaktadır (aşağı yukarı barsaktan kana geçmek üzere sarfedilen zamanın aynı).

%8 Amigen ve %7 glüközü ihtiva etmek üzere daha kuvvetli olarak hazırlanan mahlûller yerel (mevziî) sertlik yapmakta ve birkaç günde rezorbe olmaktadır. Daha konsantre mahlûller ise hiç rezorbe olmamaktadırlar.

Deri altından imtisas kabiliyetleri pek ağırlaşmış bulunan atrepsik (beslenememek yüzünden kuruyakalmış) veya ipotrepsik ço-

---

145, 81, 439 ve 82. 77) mahlûtta glutamik asid veya aspartik asid bulununca kusma geldiğini meydana koymuşlardır.

[1] Son zamanlarda CURRERT, HIMSA ve COHENS (J. Amer. Med. Ass. 1945. 28, 732) verid içi protein idrolizası enjeksiyonu sonucu ölümle neticelenen bir şok hâdisesi bildirmişlerdir.

cuklarda fazla konsantre mahlûller kullanmanın faydası yoktur. Bu gibi hallerde fazla konsantre mahlûlün uzviyetteki mayiatı enjeksiyon yerine çekmek gibi bir mahzuru bile vardır.

**III. Ağızdan verme.** — Bazı müellifler bu hususta, bilhassa süt çocuklarına protein idrolizası vermek üzere, muhtelif formüller tek-lif etmişlerdir.

Böylece SHOHL ve yardımcıları, Nutramigen adıyla ticarete çıkarılan bir Amigen müştaki kullanmışlar olup bunun terkibi şöyledir: %20 asid amine; %42,3 dekstro - maltoz; % 18 zeytin yağı; % 10 arorot nişastası; % 3 toz halinde bira mayası ve % 3,5 u kalsiyom glükonat olmak üzere %6,7 mâdenî tuzlar. Bu mahlûtta silme dolu bir kahve kaşığı miktarı 18 kaloriye tekabül etmektedir. Dört kahve kaşığı Nutramigen 180 cm<sup>3</sup> suya katılırsa %2,8 asid amine, %2,8 yağ, %8,5 karbon idrat ve %0,8 mâdenî tuzları havi bir mahlûl husule gelmektedir.

MAGNUSSON İsveç mamulâtından mayalı bir idroliza (Stockholm'de Bitrum firması tarafından hazırlanan «Aminosol») kullanmakta olup bunda %80-85 nisbetinde, serbest asid bulunmaktadır. Kendisi buna nihaî mahlûlde %25 asid amine, %25 glüköz ve %1,5 mâdenî tuz bulunmak üzere glüköz ve mâdenî tuz katmaktadır.

HARTMANN ile yardımcıları da, yukarıda tarif etmiş olduğumuz Amigen - glüköz - mâdenî tuz tamponları mahlûlünü doğrudan doğruya tatbik etmektedirler.

Yanmış erişkin şahıslarda COTUI ve yardımcıları 22-66 gr. azota tekabül eden dozda Amigen'i, 24 saatte, ağızdan vermektedirler.

### C. — KLİNİK TATBİKAT VE SONUÇLARI

Protein idrolizaları şu hususlarda kullanılmaktadırlar: Azot besisizliği (dénutrition azotée) hallerinin tedavisinde; ağızdan beslenmeleri imkânsız veya kontr endike olan şahısların beslenmesinde; ameliyat öncesi ve sonrası tedavisinde; yanmış kimselerdeki azot ziyayı hallerinin tedavisinde; süt çocuğundaki akut su kaybetme (désydratation) ve atrepsilerde; şok veya kanamalardan sonra kan plazmasını yeniden terkip etmekte ve nihayet ipoproteinemi ile beraber bulunan bazı böbrek, karaciğer ve barsak hastalıklarında.

Hayvan tecrübelerinde olduğu gibi bu hallerin hepsinde de enjekte edilen veya ağızdan verilen asid amineler uzviyet tarafından azot bilânçosunu ıslah etmek veya müsbet kılmakta kullanılmakta-

dırlar. Bu hal kendisini, klinikte, vücut ağırlığının eksilmemesi ve hattâ artması ve genel durumunun salâh bulmasıyla gösterir.

1° **Beslenememe halleri.** — ELMAN ve WEINER ilerlemiş kanserler, bilhassa meri ve mide kanserleri — hususiyle pilor darlığı yapanlar — gibi neoplazma kaşeksisine beslenme imkânsızlığı da katışan hallerde protein idrolizalarının verid içi enjeksiyonlarında ki faydayı göstermiş bulunmaktadırlar. Böyle tedavi edilen 35 vakadan 20 si kimya bakımından etüd edilmiş ve bunlarda azot bilânçosunun tekrar müsbetleştiği görülmüştür. Vakaların hepsinde de göze çarpıcı derecede olan, zayıflama durmuş ve genel durum önemli derecede salâh göstermiştir. Neoplazmadan ileri gelen ve ameliyatı imkânsız bulunan *barsak tıkanmalarında* da buna benzer neticeler elde edilmiştir.

KRISHNAN ve yardımcıları Hindistandaki *açlık hallerinin* ağız yoluyla tedavisinde çok güzel sonuçlar elde etmişlerdir. Bu neticeler bugünkü harbin sebep olduğu sefalet yüzünden *ilerlemiş besisizlik halleri* veya *açlık ödemi* gösteren kimselerin protein idrolizalariyle tedavisi imkânları bakımından geniş ufuklar açmaktadır[\*].

2° **Ağız yoluyla beslenmenin imkânsızlığı halleri.** — Ameliyat edilmiş bir *hançere kanseri* vakasında CLARK ile BRUNSCHWIG ameliyatlı şahsın vücut ağırlığı ile azot bilânçosunu, kendini tamamiyle parentral yoldan beslemek şartıyla, 17 gün idame etmeğe muvafak olmuşlardır. Bu hastaya verid yoluyla kazein idrolizası, glüköz

[\*] KRISHNAN ve yardımcılarının vakalarında verid içi glüköz, fizyolojik serum, bütün unsurlarını havi kan enjeksiyonları hayal kırıcı sonuçlar vermişti. Buna karşı idrolize edilmiş proteinlerle glüközü havi mahlûllerin enjekte edilmesi ölüm nisbetini, önemli derecede düşürmüştür. Gerekli enjeksiyon sayısı da azaltılmış olup azamî üç seferden ibaretti. Kendilerine protein idrolizaları enjekte edilen şahıslar ağızdan gıda ve mayiat alabilecek kadar canlanıyorlardı. Bu müellifler, verid içi olmak üzere 5,000 defa kadar protein idrolizası enjekte etmişler olup bunlarda görülen reaksiyon nisbeti pek azdır ve hiç biri ciddi değildir. Kullanılan idroliza papaine ile hazırlanmıştı.

Buna karşı JANET-VAUGHAN (*Lancet*, 1945, 1, 723 ve *Brit Med. J.*, 1945, 1, 818), A. C. F. BURGER ve H. R. SANDSTEAD ve Sir J. DRUMMOND (*Lancet*, 1945, 2 282), F. M. LIPSCOMB (*Lancet*, 1945, 2, 313) Alman kamplarından kurtarılan sürgünlerden ağır derecede besisizlik gösterenlere ait az sayıdaki bir vaka serisinin protein idrolizalariyle tedavilerinden alınan ilk sonuçları yayırlanmış bulunmaktadırlar. Bu üç etüd daha ziyade, elverişsiz sayılacak hükümler vermektedirler: Ağızdan verilen idrolizaları, fena tadları yüzünden, hastalar almamaktadır. Verid içi enjeksiyonlar ise, besisizlik yüzünden adale lifleri bozulmuş olan bu kimselerde, hacimlerinin fazlalığı dolayısıyla miyokard defayyansı arızalarına sebep olmak tehlikesi göstermektedirler.

ve emülsifiye edilmiş yağlar veriliyor; vitaminlerle karaciğer eks-tresi de adale içine enjekte ediliyordu.

HARTMANN ile yardımcıları *tetanoza* tutulmuş 6 yaşında bir çocuğu 14 gün sıra ile, münhasıran, verid içi daimî damla (perfusion intraveineuse) tatbik ederek beslemişlerdir. Bu suretle çocuğu %33,5 Amigen, %3,5 glüköz ve  $\frac{1}{2}$  Ringer mahlûlünü havi 20,750 cm<sup>3</sup> mahlûl ile bütün unsurlarını havi 370 cm<sup>3</sup> kan verilmiştir. Bundan mâda çocuğa B vitamini kompleksi ile C vitamini de enjekte ediliyordu. Besleyici mahlûl çocuğun kilosuna başına günde 23 kalori vermekteydi. İkinci hafta sonunda çocuğun beden ağırlığı ancak 250 gram azalmış bulunuyordu.

3° **Ameliyattan önce ve sonraki tedavi.** — Mühim cerrahî müdahaleler hastaya belirli derecede azot kaybettirmekte olup bu halin sebepleri şunlardır: a) Ameliyattan sonra hastanın aç bırakılması; b) Ameliyat esnasında dokuların (nesiçler) tahrip edilmesi; c) Ameliyattan sonraki ateş yükselmeleri. Böylece mide rezeksiyonu, kolesistektomi veya gastro - anterestomi ameliyatları olan 40 hasta da BRUNSCHWIG, CLARK ve CORBIN azot bilânçosunu ve ameliyattan sonraki 10 gün zarfında azot ziyasını 40-166 gr. arasında bulmuşlardır.

Bu sebeple bazı hekimler ameliyata hazırlık ve bilhassa ameliyat sonrası devirlerinde sade verid içi klâsik glüköz enjeksiyonu yapmakla kalmıyarak glüköz ve kazein idrolizasını havi mahlûller tatbik etmişlerdir. BRUNSCHWIG, CLARK ve CORBIN ameliyat edilmiş hastalara şu mahlûllerin enjekte edilmesini salık vermektedirler: a) Sabahleyin %10 nisbetindeki kazein idrolizası mahlûlünden 1,500 cm<sup>3</sup> ve %10 glüköz mahlûlünden keza 1,500 cm<sup>3</sup>; b) Öğleden sonra %10 nisbetinde glüközü (veya dekstrozu) havi 1,500 cm<sup>3</sup> fizyolojik serom. Böyle yapmakla hastalarda ameliyat sonrası devresinde azot ziyası olmasını önlemektedirler. ALTSHULER ile yardımcıları; MESSINGER; ABBOTT ve MELLORS ameliyatlı hastalarda ve bilhassa mide ameliyatı olmak dolayısıyla uzun müddet ağız yoliyle gıda almalarına imkân bulunmayanlarda besi muvazenesini tanzim bakımından kazein idrolizaları enjeksiyonunun faydasını teyit etmektedirler.

4° **Yanık tedavisi.** — Ağır yanıklarda birçok faktörlere bağlı olmak üzere azot ziyası vardır: a) Yanmış kısımdaki sızıntı ve akıntılardaki mayi kaybı; b) nekrozlu dokulardan plazma kaybı; c)

emoglobinüri şeklinde azot ziyayı; d) iştahsızlık dolayısıyla az kalori ve azot alınması; e) hormonal mekanizmanın bozulması dolayısıyla pek muhtemel olarak bir «anti - anabolique»[\*] safha husule gelmesi (COTUI ve yardımcıları).

Bu muazzam azot ziyayı kendini şu şekilde gösterir:

1 — *İdrarla fazla miktarda azot atılması.* Bu miktar vücuda giren azottan, her gün, 25-45 gr. fazla olabilir (LUCIDO; BROWNE; COPE ve yardımcıları; TAYLOR ve yardımcıları).

2 — LUCIDO; COPE ve yardımcıları ilâh.. tarafından meydana çıkarıldığı üzere *belirli bir ipoproteinemi hali* husulü. Vücudunda geniş yanıklar bulunan bir şahısta TAYLOR ile yardımcıları plazmadaki mecmu protein miktarının litrede 31 gr. a düştüğünü bildirmişlerdir. Diğer bir yazıda da TAYLOR ile yardımcıları vücudunda yanık bulunan 81 kişiden 40'ında ipoproteinemi olduğunu bildirmektedirler. Yanık yerler vücudun bütün sathının %10-7,50'sini tutarsa ipoproteinemi hali gösterenlerin nisbeti de %75'i bulmaktadır.

3 — *Belirli derecede zayıflanmak.* TAYLOR'un, yukarıda bahsi geçen, hastası üç haftada ağırlığından 55 libre (22 kg.) kaybetmiştir. Bu müelliflerin tetkik ettikleri ikinci seride hastaların ağırlık kayıpları bazan yanmazdan önceki ağırlıklarının %30'una varmaktadır. 1943'de Amerika Birleşik Devletleri'ndeki Cocanut Grove felâketinde 109 yanık vakasını tedavi eden CLOWES, LUND ve LEVENSON, bütün vücut sathının %10'undan fazlasını tutmak üzere, üçüncü derece yanığı olanların her şeyden önce güç bir tegaddi meselesi arzettiklerini bildirmektedirler.

Ağır yanıklarla ihtilâl eden besisizlik hallerinin tedavisi, eğer azot ziyayı ağızdan munzam protein vermek veya mükerrer plazma transfüzyonu yapmakla telâfi etmek istenirse, pek güçtür. Çünkü verilmesi gereken miktarlar hastanın hazım kaabiliyetini veya transfüzyonda mütad dozları nisbet kabul etmez derecede aşmaktadır. Buna karşı protein idrolizaları uzviyetin azota olan fazla ihtiyacını karşılamağa yetecek miktarda azotlu madde temin etmektedirler. Bu ciheti belirtmek üzere, fazla derecede yanmış, üç haftaya azot muvazenesini düzenlemek için ağız yoluyla verilmesi gereken kazein idrolizaları, muadilleri olan et ve plazma ile birlikte, cetvel halinde, COTUI ve yardımcıları tarafından yayınlanmıştır.

[\*] Basit maddelerin canlı hüceyre tarafından daha mürekkep mahsuller haline getirilmesine ait metabolizma ve assimilasyon safhalarının meydana gelmemesi hali (mütercim).

Vakalar	Yanmazdan önceki vücut ağırlığı (kg.)	Yanmış Vücut sathı (%)	İdroliza (Günlük azot miktarı gr.)	Protein (gr.)	Muadilleri		Azot müvazenesi
					Plazma (cc)	Et (gr.)	
1	56,3	10	35	208,73	3644	1093	Kâfi .....
2	55,45	40	24	130	2500	750	Gayri kâfi .....
			25,6	160	2650	300	Gayri kâfi .....
3	65,9	50	33,6	210	3500	1050	Muvazene idame edilmektedir .....
			42,2	263,75	4400	1318,75	Sür'atli artış .....
			27,44	171,5	2570	857,5	Gayri kâfi .....
			36	225	3750	1125	Muvazene idame edilmektedir .....
			49,5	309,4	5160	1485	Orta derecede artış .....
	66	412,5	6875	2062,5	Sür'atli artış .....		

Bu miktarlarda et yedirmenin veya bu hacimde plazma enjekte etmenin imkânsız olduğu aşikârdır. Halbuki çok daha az miktarda fakat azotça onlara muadil asid aminenin idroliza şeklinde enjeksiyonu, ağır derecede yanmış olan, bu üç şahısta beslenme meselesini halletmiştir.

5° **Basit şokun ve kanama şokunun tedavisi.** — Şokta ve kanama hallerinde kan kütlelerinin telâfisi bakımından plazma transfüzyonunun muazzam değeri bugünün çok iyi bilinen vakıalarındandır.

Bazı *tecrübî olaylar* asid amineleri havi protein idrolizalarının, kendilerinden hiç kalmamacasına kan alınmış veya uzun müddet aç bırakılarak ipoproteinemi haline düşürülmüş olan, hayvanlarda plazma proteinlerinin telâfisine yardım etmek suretiyle aynı rolü oynayacaklarını ispat eder gibi görünmektedirler.

Köpeklerde yapılan birçok tecrübeler, ipoproteinemi haline getirilmiş hayvanlarda, idrolizaların enjeksiyon veya ağızdan alınma sonucu *kan proteini nisbetini arttırdıklarını* göstermektedir. Aynı çeşit idrolizalar tesir bakımından da aynı kudrette gözükmektedirler.

Böylece ELMAN; ELMAN ve WEINER asid kazein idrolizalarının triptofan ve metiyonin ilâve edilmedikçe plazma proteinlerini yeni baştan husule getiremediklerini meydana koymuşlardır. MAD-DEN ile yardımcıları da alkalino - asid idrolizaların triptofan veya

sistin ilâve edilmedikçe plazma proteinlerini meydana getiremediklerini görmüşlerdir. Buna karşı mayalı idrolizaların, ister pankreas usaresiyle (ELMAN, CAARNAS ve DAVEY) veya papaine ile hazımdan (MADDEN ve yardımcıları) ileri giden kazein idrolizası olsun, ister laktalbomin veya serom proteinlerinin mayalı idrolizası olsun (COX ve yardımcıları), değerleri vardır.

Plazma albüminlerini yeniden meydana getirmek bakımından protein idrolizaları Rose'ın esasî amino - asid mahlûlünün enjeksiyonuna karşı belirli derecede üstün bulunmaktadırlar. Zira plazma proteinlerinin husulünde esaslı rol oynayan *sistin* (ROBSCHUIT - ROBBINS, MILLER ve WHIPPLE; MADDEN ve yardımcıları) Rose mahlûlünde bulunmamaktadır.

Vücut kilosu ve saat başına 10 cm<sup>3</sup> kan kaybetmek üzere kanamaya tâbi tutulan anesteziye edilmemiş köpeklerde, plazma veya protein idrolizası enjeksiyonu, *bizzat şok esnasında* ömrü uzatmak bakımından birbirine benzer neticeler vermektedir. ELMAN ve LISHER'in tecrübelerinde sağ kalma süreleri şöyledir: Tedavi edilmeyen veya kendilerine yalnız glüköz mahlûlü enjekte edilen köpeklerde 3,7 saat; sitratlî serom veya plazma alan köpeklerde 4,5 saat; kazein idrolizası tatbik edilen köpeklerde 5,5 saat ve heparin'li plazma enjekte edilen köpeklerde 6,0 saat. Benzer şartlarda Rose'ın kristalize asid amine mahlûlünün enjeksiyonu ömrü 4,2 saatten fazla uzatmamaktadır (ROSE).

Şu halde protein idrolizaları kullanılmasının şokun ve kanamalardan sonraki ipoproteinemi hallerinin tedavisinde faydalı olduğu tecrübî bakımdan, büyük ölçüde, ispat edilmiş bulunmaktadır.

*İnsanlarda* protein idrolizaları enjeksiyonu ile, cerrahî müdahale veya yanıklardan ileri gelmek üzere ipoproteinemi halinde bulunan hastalarda, serom albüminlerinin artırılmasına imkân hâsıl olmuştur (GARDNER ve TRENT; MESSINGER; ABBOTT ve NELLORS; TAYLOR ve yardımcıları).

Bununla beraber şok veya kanama sonrası anemilerinin tedavisinde kan plazması yerine kazein idrolizası kullanmak muhakkak endike gözükmemektedir. Çünkü plazmanın osmotik (hulûl) kudreti yüksek olmak gibi bir üstünlüğü bulunmakla dolaşımında (deveran) daha uzun müddet kalmaktadır.

6° **Tıbbî âfetler.** — Kazein idrolizaları lipoid nekroz, ülserli kolit ve bazı ikterijen epatitlerin tedavisinde kullanılmıştır.

a) **Lipoid nekroz.** — FARR ve arkadaşları birçok nekrozlu ço-

cuğu verid içi kazein idrolizası enjeksiyonuyla tedavi etmişlerdir. Bu tedavi, enjeksiyon esnasında duyulan sıcaklık hissi müstesna, hiç bir tahammülsüzlük arızasına meydan vermemiştir.

Bu müellifler hastaların bu usulde azotu, lipoid nekrozda tavsiye olunan ipoproteinik rejimdekinden daha kolay olarak, vücutlarına sindirebildikleri kanaatindedirler.

Bu müelliflere göre hastalık esnasında, mikrobiyen ihtilâtlara tetabuk etmek üzere, «nefrotik krizler» husule gelmekte ve bu esnada azot bilânçosu menfileşmektedir. Bu krizler gelmezden önce plazma asid amineleri nisbetinde ânî bir düşüş görülür. İdroliza tatbiki azot bilânçosunu düzelterek enfeksiyona karşı daha iyi bir dayanıklılık sağlamaktadır. Böylece tedavide asid amine kullanmak sayesinde pnömokoktan ileri gelen ölüm nisbeti % 60 dan sıfıra inmiş ve başka mikroplardan ileri gelen 9 nekrotik kriz de savuşturulmuştur.

Buna karşı verid içi idroliza enjeksiyonu, klinikteki aşikâr faydasına rağmen, hastalığın yaptığı ipoproteinemiye tesir edememektedir.

b) **Ülserli kolit.** — ELMAN ile WEINER; HARTMAN ile yardımcıları ve MESSINGER tedavisi meçhul olan bu âfete tutulmuş hastaların fena durumunu, kazein idrolizaları enjeksiyonuyla, düzeltmişlerdir.

c) **Epatitler.** — ALTSHULER ile yardımcıları karaciğer hücreleri âfeti bulunan kimselerin idroliza şeklinde tatbik olunan asid aminelerden faydalanamayacakları fikrinde olmakla beraber LANDSMAN ve WEINSTEIN bu kanaatin zıddını taşımaktadırlar. BEATTIE ve MARSHALL papaine hazmına tâbi tutmak suretiyle elde edilen idrolizaların frengililerin arsenik sonrası ikterlerinin tedavisindeki yararlığını göstermişlerdir (karaciğer hastalarında protein rejimi bahsine bakıla).

7° **Süt çocuğu ve çocuk hastalıkları.** — Süt çocuklarıyla çocuklara mahsus birçok patolojik durumların tedavisinde protein idrolizaları endikasyon bulmaktadırlar. Kazein idrolizasının bunlardan bazılarında ne mahiyette kullanıldığını aşağıda bildirmekteyiz:

a) Çocuklarda *meri darlığı* hallerinde veya *bademcik çıkarılması* üzerine gıda olarak (HARTMAN ve yardımcıları).

b) Süt çocuğunda *barsak envajinasyonu* veya *pilor darlığı* hallerinde geçici gıda olarak (HARTMAN ve yardımcıları). Çocuklara,

müdahaleden önce, verid yoliyle 550 cm<sup>3</sup> Ringor mahlûlü, 400 cm<sup>3</sup> %10 glüköz mahlûlü, 100 cm<sup>3</sup> %10 amigene ve 80 cm<sup>3</sup> kan verilmektedir. Müdahaleden sonra da ağız yoliyle, ilk 12 saat zarfında, iki saatte bir 30 cm<sup>3</sup> amigen - glüköz - tampon tuzları alırlar. İkinci 12 saat zarfında bunun miktarı 45 cm<sup>3</sup> e çıkarılmakta ve daha sonra asidleştirilmiş süt verilmektedir.

c) *Basilli dizanteri* veya *çocuk kolerasında* yiyeceğe başlama gıdası olarak (HARTMAN ve yardımcıları). Bu hastalara bir taraftan verid yoliyle, yukarıda bildirilen şekilde, Ringer, glüköz - amigen ve bütün unsurlarını havi kan ve diğer taraftan da ağız yoliyle, azar azar, amigen - glüköz - tampon tuzları (süt çocuğunun yaşına göre iki saatte bir, 15-45 cm<sup>3</sup>) verilir. Çocuğun tehlikesizce sütle beslenebilmesine kadar bu tedavi 1-5 gün devam eder.

d) *Akut glomerülo - nefrit* nekahetinde veya *nefrit ödemleri* tedavisinde.

e) *Erken doğan çocuklara* tamamlayıcı gıda olarak (MAGNUS-SON). Erken doğan çocukların beslenmelerinin ne kadar güç olduğu malûmdur. Çünkü kalori ihtiyaçlarının fazla olmasına karşı hazım hususunda tahammülleri azdır. MAGNUS-SON, basit azotlu cisimler olan, kazein idrolizalarının erken doğan çocukların mide usaresi tarafından, nisbeten fazla miktarda, hazmedebileceğini ve bunların beslenmesinin yol açtığı iki başlı güçlüğün bu suretle önlenebileceğini meydana koymuştur. Bu müellif erken doğan çocukları %25 asid amine, %25 glüköz ve %1,5 mâdenî tuz ihtiva eden bir «Aminosol», glüköz ve tuz mahlûtiyle beslemek sayesinde ağırlıklarının çabuk çabuk arttığını görmüştür. Kalori bakımından aynı değerde olmakla beraber, idroliza yerine, hazmedilmemiş kazeini havi bulunan mahlûtlar ise vücut ağırlığını hiç artırmamaktadırlar.

f) Son zamanlarda F. W. HELERICK ile N. M. ABELSON (*J. Pediatr.*, 1944, 25, 400) pek ilgi değer bir müşahede bildirmişlerdir. Müşahede, Hirschprung hastalığı[\*] sonucu, *atrepsiye* uğrayan ve sindirim borusu (hazım borusu) istirahate terkedilerek beslenmesi *parentral yolla tam ve muvazeneli bir tağaddi* vasıtasıyla temin edilen 5 aylık bir süt çocuğuna aittir. Önemli cihet yalnız glüköz, tuz ve proteinleri değil, *emülsifiye edilmiş yağları* da havi bulunan devamlı verid damlası (perfusion veineuse continue) yapılmış olmasındır.

Verid yoliyle her gün tatbik edilen doz 150 cm<sup>3</sup> %50 glüköz;

[\*] Konjenital ipertrofik kolon genişlemesi (mütercim).

150 cm<sup>3</sup> %10 asid amine; 180 cm<sup>3</sup> %10 yağ emülsiyonu ve 120 cm<sup>3</sup> fizyolojik seromdu. Her gün enjekte edilmekte olan 600 cm<sup>3</sup> mayı 4 kilo 150 gram gelen çocuğun gıda ihtiyaçlarını şu suretle dindirmektedir: Karbon idratlardan 300 kalori, proteinlerden 60 kalori ve yağlardan 160 kalori.

Parentral beslenme, arızasız olarak, 5 gün sürdükten sonra çocuk tedricen artırılmak üzere ağız yoluyla beslenmeğe başlanmıştır. 17 hafta yattığı hastaneden taburcu edildiği vakit ağırlığı 2,860 gr. artmıştı.

g) *Süte tahammülsüz veya kronik ekzematlı süt çocuklarına gıda olarak (HILL)*. Protein idrolizalarının allerji yapmamak has-saları dolayısıyla bu müellif bu gibi hallerde süt çocuklarını, bir kahve kaşığı miktarı 38 kaloriye tekabül eden ve yukarıda târif edilmiş bulunan, «Nutramigen» ile beslemektedir. Bu gıda ile vücudun libresi (450 gr.) başına 60 kalori vermek ve A, C, D vitaminleri de ilâve etmek suretiyle bu müellif 34 süt çocuğunu iyi bir gıdaî muvazenede tutmuş ve ekzemalarında da büyük büyük salâhlar elde etmiştir. Kendisi süt çocuklarının sütsüz rejimleri bakımından, şimdiye kadar bulunmuş olan, en iyi gıdayı kazein idrolizalarının teşkil ettiğine inanmakta ve bu tedavinin soya fasulyesi unu ile hazırlanan rejime üstün olduğunu bildirmektedir.

## NETİCE

Saf veya protein idrolizası halindeki asid aminelerin çeşitli kullanılış tarzları anlatmış bulunuyoruz. Anafilaktik olamayan, sin-dirim borusu tarafından kolayca hazmedilen, verid içi enjeksiyon-dan sonra dokular tarafından muhafaza ve asimile edilen bu mad-deler erişkinlerin besisizlik halleri ve ameliyat sonrası arızalarıyla ağır derecede yanan kimselerin tedavisinde olduğu gibi erken doğan atrepsik, allerjik veya sinririm borusunun ağır hastalıklarına tutulmuş bulunan çocukların tedavisinde de büyük hizmetler edecek mahiyettedirler.

## BİBLİYOGRAFİ

1. ABBOTT, W. F. & MELLORS, R. C. (1943), *Arch. Surg., Chicago*, 46, 277.
2. ALBANESE, A. A. & IREY, (1943), *Science*, 38, 286.

3. ALTSHULER, S. S., HENSEL, H. M., & SAYHUN, M. (1940), *Amer. J. Sci.*, 200, 239.
4. ALTSHULER, S. S., HENSEL, H. M., HECHT, P. & PURSLEY, R. (1942), *Arch. Int. Med.*, 70, 749.
5. ALTSHULER, S. S., SAYHUN, M., SCHNEIDER, H. & SATRIANO, E. (1943), *J. Amer. Med. Ass.*, 121, 143.
6. BAUER, C. D. & BERG, C. P. (1943), *J. Nutrition*, 26, 51.
7. BEATTIE, J., HERBERT, P. J., WECHTEL, C. & STEELE, C. W. (1944), *Brit Med. J.*, 1, 209.
8. BEATTIE, J. & MARSHALL (1944), *Lancet*, 1, 403.
9. BROWNE, J. S. L. & MACEY, J. M. Jr. (1942), COTUI tarafından zikredilmek dolayısıyla.
10. BRUNSCHWIG, A., CLARK, D. E. & CORBIN, N. (1941), *Ann. Surg.*, 115, 1091.
11. BRUNSCHWIG, A., CLARK, D. E. & CORBIN, N. (1943). *Military Surgeon*, 22, 413.
12. CLARK, D. E. & BRUNSCHWIG, A. (1942), *Proc. Soc. Exper. Biol.*, 49, 329.
13. CLOWES, G. H. A. (1942), «Blood Substitutes and Blood Transfusion», Mudd. S. A. Thalheimer, W., Editors, C. C. Thomas (Springfield, III.)
14. COTUI, WRIGHT, A. M., MULHOLLAND, S. H., BARCHAM, I. & BREED, F. S. (1944), *Ann. Surg.*, 119, 815.
15. COPE, O., NETHAMSON, I. I., ROURKE, G. M. & WILSON, H. (1943), *Ann. Surg.*, 117, 937.
16. COX, W. M., MUELLER, A. J. & KEMMERER, K. S. (1942), *Federation Proc.*, 1, 107.
17. ELMAN, R. (1937), *Proc. Soc. Exper. Biol.*, N. Y., 36, 837.
18. ELMAN, R. (1939), *Proc. Soc. Exper. Biol.*, N. Y., 40, 421.
19. ELMAN, R. (1940), *Ann. Surg.* 112, 594.
20. ELMAN, R. (1945), *J. Amer. Med. Ass.*, 128, 659.
21. ELMAN, R., CHERNAS, R. & DAVEY, H. &. (1943), *Arch Surg.*, Chicago, 47, 216.
22. ELMAN, R. & LISCHER, C. E. (1943), *J. Amer. Med. Ass.*, 121, 498 ve (1943), *Ann. Surg.*, 113, 225.
23. ELMAN, R., SACHAR, L. A., HORWITZ, A. & WOLFF, H. (1942), *Arch Surg.* Chicago, 44, 1064.
24. ELMAN, R. & WEINER, D. O. (1939), *J. Amer. Med. Ass.* 112, 796.

25. ELMAN, R., WEINER, D. O. & BRADLEY, E. (1942), *Ann. Surg.*, 115., 1160.
26. FARR, L. E. (1940), *J. Pediatr.*, 16, 679.
27. FARR, L. E., EMERSON, K. & FUTCHER, P. H. (1940), *J. Pediatr.*, 17, 595.
28. FARR, L. E. & MAC FAYDEN, D. A. (1939), *Proc. Soc. Exper. Biol.*, N. Y. 42, 444.
29. GARDNER, C. E. & TRENT, J. C. (1942), *Surg. Gynecol. Obstetr.* 35, 657
30. GAUNT, W. E. (1943), *Chem. and Industr.* 62, 127.
31. GAUNT, W. E. (1944). *Nutf. Abstracts and Rev.*, 13, 501.
32. GOETTSCH, E., LYTTLE, J. D., GRIM, W. M & DUNBAR, P. (1942), *J. Biol. Chem.*, 144, 121.
33. HARTMANN, A. F., MEEKER, C. S., PERLEY, A. M. & GINNIS, H. G. (1942), *J. Pediatr.*, 20, 308.
34. HARTMANN, A. F., LAWLER, H. J. & MEEKER, C. S. (1944), *J. Pediatr.*, 24, 371.
35. HILL, L. W. (1941), *J. Amer. Med. Ass.*, 116, 2135.
36. HOPPS, H. C. & CAMPBELL, J. A. (1943), *J. Lab. Clin. Med.*, 26, 1203.
37. KRISHNAN, K. V., NARAYANAN, E. K. & SANKARAN, G. (1944), *Indian Med. Gaz.*, 79. 158 ve 160,
38. LANDESMAN, R. L. & WEINTEIN, V. A. (1942), *Surg. Gynecol. Obstet.*, 47, 300.
39. LUCIDO, J. (1940), *Ann. Surg.* 111, 640.
40. MADDEN, S. C., CARTER, S. C., KATTUS, A. A., MILLER, L. L. & WHIPPLE, G. H. (1942), *J. Exper. Med.*, 27, 277.
41. MADDEN, S. C., WOODS, R. R., SHULL, F. W. & WHIPPLE, G. H. (1944), *J. Exper. Med.*, 79, 607.
42. MADDEN, S. C., ZELDIS, L. S., HENGERER, A. D., ROWE, A. P., TURNER, A. P. & WHIPPLE, G. H. (1941), *J. Exper. Med.*, 73, 727.
43. MADDEN, S. C., ZELDIS, L. J., HENGERER, A. D., MILLER, L. L., ROWE A. P., TURNER, A. P. & WHIPPLE, G. H. «Blood Substitutes and Blood Transfusion» (1942), Mudd. S. & Thalheimer, W., Editors, G. S. Thomas (Springfield, III.)
44. MAGNUSSON, J. H. (1944), *Nature, London*, 154. 91.
45. MARTIN, G. J. & THOMPSON, M. R. (1942), *Medience*, 22, 73.
46. MESSINGER, W. J. (1943), *Arch. Int. Med.*, 72. 91.

47. MULLER, A. J., FICKAS, D. & COX, W. M. (1943), *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 72, 110.
48. MULLER, A. S., KEMMERER, K. S., COX, W. M. & BARNES, S. T. (1940), *J. Biol. Chem.*, 134, 573.
49. ROBSCHUIT1ROBBINS, F. S., MILLER, I. L. & WHIPPLE, G. H. (1943), *J. Exper. Med.*, 77, 375.
50. ROSE, W. C. (1937), *Science*, 86, 298 ve (1938), *Physiol. Rev.*, 18, 109.
51. ROSE, W. C., HAINES, W. J. & JHNSON, J. E. (1942), *J. Biol. Chem.*, 144, 683.
52. ROSE, W. C., HAINES, W. J., JOHNSON, J. E. & WARNER, D. T. (1943), *J. Biol. Chem.*, 148, 457.
53. SAYHUN, M. (6941), *Proc. Soc. Exper. Biol.*, N. Y., 48, 14.
54. SCHMIDT, C. L. A., (9438), «Chemistry of the Amine Acides and proteins», C. C. Thomas (Springfield.III.).
55. SHOHL, A. T. (1943), *J. Clin. Investig.*, 22, 257.
56. SHOHL, A. T. & BLACKFAN, K. D. (1940), *J. Nutrition*, 20, 305.
57. SHOHL, A. T., BUTLER, A. M., BLACKFAN, K. D. & Mac LACHLAN, E. J. (1939), *J. Pediatr.*, 15, 469.
58. TAYLOR, F. H. L., LEVENSON, S. M., DAVIDSON, C. S., ADAMS, M. A. & MacDONALD, H. (1943), *Science*, 97, 423.
59. TAYLOR, F. H. L., LEVENSON, S. M., DAVIDSON, C. S., BROWDER, H. C. & LUND, C. C. (1943), *Ann. Surg.*, 118., 215.
60. TAYLOR, F. H. L., LEVENSON, S. M., DAVIDSON, C. S. & DAMS, M. A, (1943), *New England J. Med.*, 229, 855.
61. WHITE, A. & ELMAN, R. (1942), *J. Biol Chem.*, 149, 797.
62. ZETZEL, L. & BANKS, B. M. (1941), *Amer. J. Digest. Dis.*, 8, 21.

## II. — KAN PIHTILAŞMASINA MÂNİ OLAN YENİ İLÂÇ: DICUMAROL

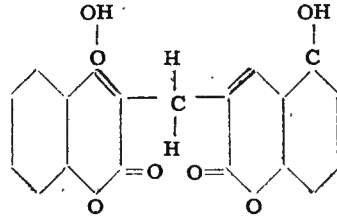
### SALİSİLİK ASİDDEN İLERİ GELEN KANAMA ARIZALARI

Tababet veya cerrahî alanında kanın aşırı derecede pıhtılaşmasından ileri gelen arızaları önlemek veya iyi etmeğe elverişli bir pıhtılaşmaya mâni (anticoagulant) madde bulmak üzere birçok gayretlere girişilmiştir. Birleşik Devletler'de damar tromboz ve enfarktüslerinin tedavisinde *héparine* kullanılmaktadır. Bu madde, *in vivo* ve *in vitro* olarak, pıhtılaşmaya karşı tesir etmekte ve pıhtılaşma müddetini uzatmak suretiyle tesirini derhal göstermektedir. Héparine verid yolundan başka suretle kullanılmamakta olup tesirinin kontrolü güç ve maliyet fiyatı pek yüksektir. Bu sebeple daha kullanışlı olan başka maddeler bulmak lâzım geliyordu.

### A. — DICUMAROL

Veterinerler mevaşide bazan ölüm derecesine varan fakat etyolojisi meçhul bir kanama hastalığını uzun zamandanberi bilmekteydiler. 1931 de Kanada'da SCHOFIELD ve Birleşik Devletler'de RODERICK bu âfetin, içindeki bir çeşit çürümüş yonca (tatlı yonca, *Mellilotus albus*) yeteri kadar ayıklanmayan, saman yemekten ileri geldiğini göstermişlerdir. Yoncadaki kimyevî madde de, 6 yıllık çalışma sonucu, 1941 de Prof. LINK ile yardımcıları tarafından tecrit edilmiş olup bunlar adı geçen maddenin kimyevî formülünü bildirmişler ve kendini de, terkip yoluyla, meydana getirmeğe muvaffak olmuşlardır.

Bu yeni cisim *méthylène - bis - (hydroxycoumarin)* olup açık formülü (formule développée) şöyledir:



Bu madde billûrî bir beyaz toz olup suda pek az erimekte fakat alkalen mahlûllerde daha ziyade münhal bulunmaktadır. Şimdi kendine *dicoumarol* veya *dicumarol* adı verilmektedir.

Dicumarol yalnız *in vivo* olarak tesir eden, pıhtılaşmaya mâni bir maddedir. İnsanda ve hayvanda protrombini tahsisen azaltmakta ve bunun arkasınca kanın pıhtılaşma hassası azalarak bazan bu hal kanama derecesine varmaktadır. Dicumarol'ün yaptığı emostaz bozukluklarının iç mekanizması henüz tamamiyle bilinmemektedir. Yeni madde, damar trombozlarını önlemek veya tedavi etmek üzere, ağız yoluyla kullanılmıştır. Bu ilâcın tatbiki gayet nazik bir iş olup pek sıkı şekilde lâboratuvarla kontrol edilmedikçe kullanılmaz.

### I. — HAYVANLARDAKİ TECRÛBÎ İNCELEMELER

BOLLMAN ve PRESTON, BINGHAM ve yardımcıları ve ROSE ile yardımcılarının incelemeleri hayvanlara (köpek, tavşan, sıçan veya fare) dicumarol tatbiki neticesi kandaki protrombinin, gitgide, azaldığını meydana koymuştur. Böyle bir dicumarol tatbikine, yeteri kadar uzun süre ile, devam olunursa kanın pıhtılaşma müddeti de uzamakta ve nihayet hayvanlarda ölümle neticelenen ve mevaşideki kanama hastalığını noktası noktasına meydana getiren mün-teşir kanamalar başgöstermektedir. Tecrübî vakıalardan üçünün öne-mi vardır:

a) Dicumarol aşgarî 24 saat süren, bir *latans devresinden* önce tesirini göstermemektedir;

b) *Kandaki protrombinin azalması uzun müddet münferit bir hâdise halinde kalmaktadır*; Quick usulü ile (protrombinemik endeks veya müddet) ölçülen protrombin azalmasıyla pıhtılaşma ve kanama müddetlerindeki değişiklikte hiç bir müvazat bulunmaz (LALICH);

c) Kanama neticesi ölen hayvanlarda, kan birikmeleri müstes-na, *ahşada hiç bir ağır âfet yoktur*. Karaciğer ve böbrekler tabii durumda olup bazı müelliflerce görülen akciğer ödemi ve karaciğerdeki sınırlı santro - epatik (centro - hépatique) nekrozlar istisnâ mahiyetteki müşahedelerdendir. Kapillerler, arteriyoller ve küçük ve-ridlerdeki genel genişleme sık görülen bir hal teşkil etmektedir.

Bu hallere nazaran dicumarol'ün karaciğerde protrombin husulüne mi mâni olduğunu veya protrombini, husule geldikçe, tahrip mi ettiğini kesin olarak tesbite imkân yoktur.

Tecrübî incelemeler, kanama yapamıyacak kadar az müddet tatbik olunan dozdaki, dicumarol'un damarların ezilmesinden, oléate d'ethanol - amine gibi sklerozan bir mahlûl enjeksiyonundan veyâ damara cam kanül geçirmekten ileri gelen *trombozlara karşı koruyucu tesir* gösterdiğini meydana koymuştur. Böbrek arteri köllarından birinin bağlanmasıyla ileri gelen böbrek enfarktüslerine karşı ise dicumarol da, héparine gibi, faydasız kalmaktadır.

Nihayet K avitaminozu çeken veya kendilerinde, önceden, karaciğer veyahut böbrek âfetleri meydana getirilen hayvanlarda dicumarol'un protrombinemiye daha ziyade azalttığı da ispat olunmuştur (BOLL ve PRESTON). Aynı müellifler dicumarol'un tesirlerini K vitamini tatbikiyle nötrale etmenin kaabil olmadığını ve bundan ötürü K vitamini vermekle protrombin eski nisbetine yükseltmek ve meydana getirilmiş olan kanamaları dindirmek imkânsızlığını da göstermişlerdir. Buna karşı bu gibi vaziyetlerde bütün unsurlarını havi taze kan transfüzyonu yapmanın faydası vardır.

## II. — DICUMAROL'UN İNSANDAKİ FARMAKOLOJİSİ

Dicumarol'un insana tatbikine, ilk önce, 1941 de MEYER, BINGHAM ve AXELROD; PRANDONI ile WRIGHT ve BUTT ile ALLEN ve BOLLMAN tarafından teşebbüs olunmuştur.

İnsanda görülen hâdiseler de hayvanlardaki müşahedeleri yakından takip etmektedirler. Pıhtılaşma hâdiselerini tadil etmek için insana asgarî 100 mg. dicumarol tatbik etmek lâzımdır. Erişkin (kâhil) bir kimseye 300 mg. gibi ortalama bir doz ağızdan verilecek olursa şu haller görülür:

a) **Kandaki protrombin.** — İlk 24 saat zarfında protrombinde hiç bir azalma olmaz. Latans devresi 72 saati bulabilir. Sonra Quick usulüyle ölçülen protrombin müdedti (veya protrombinemi endeksi) uzayarak normal olan 10 saniyeyi aşır 15-25-35 saniyeye varır. Bu suretle endeks dolaşımdaki (deveran) protrombin miktarının gitgide azaldığını göstermektedir. Eğer tek doz dicumarol yapılmışsa protrombin müddetinin uzaması 22 saat sürer ve sonra yavaş yavaş normale döner. Dicumarol birkaç gün üstüste yapılmışsa protrombinin kanda azalması, yalnız ilâcın tatbik olunduğu müddetçe değil, daha birkaç gün devam eder.

Dicumarol'a karşı ferdi hassaslık şu bakımlardan pek büyük değişiklik göstermektedir: I) Protrombineminin azalma sürati; II)

protrombinin indiği en düşük seviye; III) pıhtılaşmaya mâni olmak hassasının devamı. Bazı kimseler dicumarol'a karşı dayanıklıdırlar (BINGHAM ve yardımcılarının serisindeki şahısların % 20 si; IVANS; DOUTHWAITE de aynı nisbeti vermektedirler). Bazı kimselerde ise protrombin, kanamalara sebep olacak bir seviyeye inmek gibi, tehlikeli bir azalma göstermektedir. Bu sebeple protrombineminin nasıl bir seyir gösterdiğini QUICK usulüyle sıkı sıkıya takip etmek lâzımdır. Kritik nokta protrombin müddetinin 35 saniyeye varacak kadar uzaması gibi gözükmekte olup bu hal normal protrombin nisbetinin %25 ine tekabül etmektedir. WRIGHT ile PRANDONI ve SHAPIRO ile yardımcıları, dicumarol tedavisi esnasında, fizyolojik seromla %25 veya %12 nisbetinde sulandırılan plazmaya QUICK usulü tatbik etmek suretiyle protrombin değışikliğinin daha hassas şekilde tatbikini tavsiye etmektedirler.

Kan pıhtılaşması mekanizmasındaki bozukluk uzun bir zaman zarfında protrombin azalmasından başka bir delil göstermez.

b) **Pıhtılaşma müddeti.** — Gerçekte de pıhtılaşma nisbeti kandaki protrombin nisbeti önemli derecede azalmadan uzamamaktadır (DAVIDSON ve MACDONALD). Bununla beraber muntazaman ölçülmesi lâzımdır. Çünkü bu müddet 25 dakikayı aşacak olursa kanamalar başgösrebilir.

c) Kanama müddeti ise pek değışmektedir. Bu müddet bazan normal kalmakta, bazan uzamakta olup protrombineminin azalmasıyla kulak memesine yapılan ponksiyon arasında bir bağıntı bulunmamaktadır.

d) Keza kan pıhtısının tekemmüşüyle de arada bir bağıntı bulunmayıp küreyvat dayanıksızlığının (fragilité globulaire) ölçülmesi de, umumiyetle, normal rakamlar vermektedir (WRIGHT ve PRANDONI).

Bu dört hâdise arasında bağımsızlık o derecededir ki, dicumarol'un peteşı ve hattâ kanama yapmak üzere protrombinemiye pek aşığı bir seviyeye düşürdüğü görülür de öbür üç reaksiyon yine normal miktarlar verirler. Şu halde ilâcın tesirini yalnız QUICK endeksinin kontrol edebileceği aşikârdır.

e) Nnihayet dicumarol tatbiki esnasında *al yuvarların, ak yuvarların ve trombositlerin* sayısı değışmez (WRIGHT ve BRANDONI). Bir enfeksiyon hali bulunmamak şartıyla alyuvar sedimantasyonu normaldir.

f) **Karaciğer ve böbrek vazifeleri.** — Muhtelif reaksiyonlarla bu

vazifeler hakkında yapılan araştırmalar daima normal rakamlar vermiş olup glisemi tecrübeleri de böyledir (WRIGHT ve BRANDONİ). Buna mukabil sirozlarda veya akut (hâd) epatitlerde karaciğer âfeti şahsı dicumarol tatbikine karşı çok hassas kılmaktadır.

Bahse son vermek üzere *verid yoliyle* enjekte edilen dicumarol'un da, latans müddeti de dahil olmak üzere, aynı neticeleri verdiğini bildirelim. Bu hal latans safhasının mide-barsak yolundan geç imtisas vaki olmasından ileri geldiğini göstermektedir (BINGHAM, MEYER ve POHLE).

### III. — TESİR MEKANİZMASI

Yukarıdaki müşahedelerden anlaşıldığı üzere dicumarol kan protrombini üzerine seçme etki yapmakta ve ferdî hassasiyet değişikliği dolayısıyla kontrolü güç olan bu tesir bir derece gecikme ile meydana gelmektedir. Diğer taraftan ilâç *in vitro* olarak pıhtılaşmaya mâni olmamaktadır. O dicumarol'un bütün bu vasıfları héparine'in zıddınadır.

Hayvândaki tecrübeler ve insandaki vaziyet dicumarol'un tesir mekanizmasını henüz tamamiyle aydınlatmağa elvermemektedir. Hayvan karaciğerinde âfet bulunmaması ve insandaki vazifevî reaksiyonların tamlığı dolayısıyla bu maddenin karaciğer hücrelerini zehirleyerek tesir etmesi pek muhtemel değildir (BINGHAM ve yardımcıları).

LAM'ın kanaatine göre héparine, vücudu dolaşmakta olan, kandaki protrombinin trombin haline gelmesine engel olarak, âni şekilde, kanın pıhtılaşmasına mâni olmaktadır. Buna karşı dicumarol yeniden protrombin husule gelmesine mâni olmakta, fakat dolaşımdaki protrombini nötrale edememektedir. Latans devresinin sebebi de bu hal olmalıdır. Şimdi anlaşılması icap eden şey yeniden protrombin husulünü ilâcın nasıl bir vetire ile durdurduğudur. Bu hâdisenin karaciğer seviyesinde meydana gelmesi muhtemel gözükmektedir. Yalnız bundan ötesi bilinmiyor.

Bu ilâç hakkında yapılan ilgideğer müşahedeler kanın pıhtılaşma mekanizmasının da gerçekte, şimdiye kadar kabul olunmuş olan tarzdan, daha kompleks olduğunu gösterir gibidirler.

### IV. — DICUMAROL'UN TOKSİKLİĞİ

Dicumarol'un ağızdan alınmasına vücut pek iyi dayanmakta olup bulantı ve baş ağrısı tamamiyle istisnaidir.

İlâcın tehlikesi, bazan öldürücü derecede olan, *kanama arızalarına* yol açabilmesinden ileri gelmektedir.

a) **Kanamaların sıklık derecesi.** — ALLEN ve yardımcıları tedavi ettikleri 374 vakada 31 kanamaya rastlamışlar olup bunlardan 17 si hafif, 9 u orta ve 5 tanesi de, ikisi ölmek üzere, ağırdır. BARKER 623 cerrahî vakayı dicumarol ile tedavi etmiştir. Bunlardan 35 inde (%5,3) pek hafif ve 20 sinde (%2,3), kan vermeyi gerektiren, kanamalar husule gelmiş ve biri de ölmüştür. BINGHAM ve yardımcıları 100 vakada iki kanamaya rastlamışlar olup bunlar da kaabili tedavi idiler. LEHMANN dicumarol'un tedavi maksadiyle kullanılması halinde %9 ve profilaktik olarak kullanılması halinde %8,8 nisbetinde kanama yaptığını görmüştür. Yalnız bunların hepsinde kanama hafiftir. WASSERMANN ve STATS'ın tedavi ettikleri 71 hastada (1 ölüm vakası vermek üzere) 8 kanama vakası çıkmıştır. WRIGHT ve PRANDONI'nin çok yüksek dozlarla tedavi ettiği 20 şahıstan 8 inde kanama olmuştur.

Şu halde kanama nisbeti yüksek olabilir ve kanama ağır bir şekil alabilir.

b) **Kanamanın husule geldiği yerler.** — İlâç ameliyat olmuş hastalara verilmiş olup bilhassa böl damarlı bir granülasyon dokusu varsa, kanama ameliyat yarası hizasında başgösterebilir. Kanama ameliyat edilen içi boş ağızda da olabilir. Rastlanmış olan diğer kanamalar arasında şunları sayalım: Ekimoz ve peteşi, burun kanaması, diş etleri kanaması, emoptizi, mide - barsak kanaması, idrardan kan gelmesi, beyin kanaması ilâh...

c) **Tehlikeli devre.** — Protrombin düşük miktarlara inmişse birkaç gün sonra kanama çıkmasından korkulur. Kanamalar tedavi esnasında husule gelmektedir. Fakat dicumarol kesildikten günlerce sonra da meydana geldikleri görülmüştür.

d) **Kanamalara karşı korunma ve tedavi çareleri.** — Protrombininin çok düşmesine mâni olmak veya kanama komplikasyonlarını tedavi etmek üzere *K vitamini* kullanılmıştır. LEHMANN; BINGHAM ve yardımcıları; WRIGHT ve PRANDONI bu vitaminde dicumarol'un sebep olduğu kanamalara karşı ne koruyucu, ne de iyi edici hiç bir hassa olmadığını söylemektedirler. Bu cihet tecrübi müşahedelere de uygun düşmektedir. Bilvesile şunu da söyleyelim ki *K vitamini* yalnız dicumarol'dan ileri gelen ipopotrombine miye tesir etmemektedir. Buna karşı TOWSEND ve MILL sentetik

K vitamininin bir derece tesirli olduğunu kabul etmektedirler. DAVIDSON ve Mac Donald da pek yüksek dozda menadione (sentetik K vitamini) ile dicumarol'un tesirini nötralize etmeğe muvaffak olmuşlardır (500 mg. dicumarol'a karşı 350-400 mg. K vitamini kullanılarak). Nihayet son zamanlarda BARKER ile yardımcıları K vitamininin tesirsiz gibi gözükmemesinin küçük dozda verilmesinden ileri geldiğini bildirmişlerdir. Bu müellifler 37 vakadan 35 inde, ve-rid yoluyla 64 miligram bisulfite de menadione vermek suretiyle, dicumarol'un şiddetli tesirlerini tashihe muvaffak olmuşlardır.

*Bütün unsurlarını havi kanın verilmesi* ise protrombin müddetinin pek fazla uzamasından ileri gelen arızaları telâfi etmekte ve kanamaları geçirmektedir. Bununla beraber CRAWFORD ve NAS-SIM dicumarol'dan ileri gelip üstüste yapılan kan vermelerden müteessir olmayan kanamalara raslamışlardır.

e) **Kanama tehlikesi** protrombineminin pek ziyade azalmasından ileri gelmektedir. Bu sebeple elde lâboratuvar vasıtaları bulunmadıkça bu ilâcın tatbiki katiyen caiz değildir. Gerçekte de her gün protrombin müddetiyle pıhtılaşma müddetini ölçmek ve ilâcın dozlarıyla tatbik miktarlarını bu iki biyolojik sâbiteyi, *emniyet sınırları* içinde tutacak gibi, düzenlemek lâzımdır. Bu sınırlar da protrombin müddetinin 35 saniyeyi (yani normal protrombin nisbetinin % 25 ini) ve pıhtılaşma müddetinin 20 dakikayı aşmalarına asla müsaade etmemektedirler. Bu konudaki yayınlara bakılacak olursa bu işin her vakit kolay başarılamıyacağını itiraf etmek lâzımdır<sup>[\*]</sup>.

[\*]. Not. Son zamanlarda HURN, BARKER ve MAGATH (J. Lab. Clin. Med., 1945, 30 432) plazma protrombinini ölçmek usulleri hakkında önemli bir irtikadî çalışma yayınlamıştır.

QUICK usulü (QUICK, STANLEY-BROWN ve BANCROFT. 1935, Amer. J. Med. Sci., 190, 500) halen kabul edilmekte bulunan nazariyeye dayanmaktadır. Bu nazariyeye göre kanın pıhtılaşması, aşağıda denklemlerde (muadele) özetlenen, iki safhada olmaktadır:

1. Protrombin + tromboplastin + Kalsiyom = trombin.
2. Trombin + fibrinojen = fibrin.

Şu halde deneyin amacı — reaksiyondaki biricik değişken (mütehavvil) ad-edilen — protrombinin muayyen bir plazma kütlelerinde ne miktarda bulunduğu ölçmek olup bunu sabit bir protromboplastin ve kalsiyom klorür karşısında pıhtılaşma müddetinin saniyesiyle tâyin etmektedir.

Gerçekte ise lâboratuvarda kullanılan muhtelif tromboplastinler yalnız hazırlanma şekillerine göre, farklı tesirler göstermekle kalmamakta, aynı usulle elde edilen tromboplastinde bile bu tesir nümüneden nümüneye değişmektedir.

Böylece MAYER, BINGHAM ve AXELROD protrombin dozajı yaptıkları za-

## V. — KONTR ENDİKASYONLAR

Kanama tehlikesine yol açmak dolayısıyla dicumarol'un kullanılmaması icabeden hastalıkları saymak artık güç olmayacaktır.

a) *Kanama yapan (hémorragipare) hastalıklar;*

b) İkterler, karaciğerin kronik âfetleri, K vitaminsizlikleri, besisizlik ve kaşeksi halleri gibi *protrombineminin azalmasına* sebep olan haller;

c) *Böbrek âfetleri;*

d) Bazı müelliflerin, héparine ile sülfamidlerin bir arada tat-

---

man «B» tromboplastini denen bir tromboplastin kullanmışlardır. Bu madde tavşan beyninden asetona çekilen ekstrenin daha sonra kurutulmasıyla elde ediliyordu (tâdil edilmiş QUICK usulü J. Amer., Med. Ass., 1938, 110. 1658). Ticarî bir müstahzar olarak «Bacto-tromboplastine Difco» adını taşıyan bu tromboplastinde plazmaprotrombinin normal miktarına tekabül eden, protrombin müddeti 9,5-10,5 saniye arasındadır. Eğer protrombin müddeti uzayarak 18 saniyeye varırsa plazmada normal miktarın % 30 u kadar protrombin kalmış demektir. Müddet 21 saniye ise bu miktar % 20 ve 35 ise ancak % 10 dur. Dicumarol'un biyolojik tesirini kontrol hususunda bu tromboplastinler kullanılacak olursa protrombin müddeti 19 saniyeyi aşmayan bir emniyet sınırı içinde tutulmalıdır.

Buna mukabil HURN, BARKER ve MAGATH «A» tromboplastini denen daha az faal bir tromboplastini kullanmayı tercih etmektedirler. Bu madde asetolla muamele etmeksizin kurutulmuş olan tavşan beyninden istihsal olunmaktadır (QUICK, STANLEY-BROWN ve BANCROFT'un esas usulleri). Bu tromboplastinle yapılan QUICK deneyi — Amer. J. Clin. Path., (1939), Techn. Suppl., 3, 187 deki klasik MAGATH tekniğine göre yapılmak şartıyla — normal protrombin müddetini 17-19 saniye olarak verir. Bu müddetin 27, 35 ve 60 saniyeye varması normal protrombin miktarının % 30, % 20, % 10 a indiğine delâlet etmektedir. Bu usulün faydası daha hassas olması ve plazma protrombininin tehlikeli azalmalarını daha kolay meydana çıkarmasıdır. Dicumarol tedavisi esnasında, «A» tromboplastiniyle ölçülen, protrombin müddeti 35 saniyeyi aşmamalıdır.

Böyle muhtelif usullerle elde edilen sonuçların birbirlerine uymamaları, değeri yalnız tatbik edilen ölçü usulüne tâbi bulunan, protrombin müddetinde özel bir mâna bulunmadığını anlatmaktadır. Şu halde tehlikeli yanlışlıklara meydan vermemek için aşağıdaki hususları gözden kaçırmamak esastır:

a. Bütün lâboratuvar çalışanları, kanın pıhtılaşmasına mâni olucu maddelerle, tedavi edilen hastalardan alınan plazma nümunelerinde protrombin miktarını tâyin etmezden önce muhtelif derecede sulandırılmış normal plazma serisine göre bir kurb hazırlamalıdır. Bu kurb sulandırılmış plazmalardaki protrombin nisbetleriyle pıhtılaşma hâdisesinin husul müddetini gösteren saniye miktarı arasındaki bağıntıyı belirtmeğe elverişli bulunacak ve bu ölçülerde kullanılan tromboplastine tâbi (fonksiyon) olacaktır.

b. Elde edilen sonuçlar, muhtelif araştırmacıların müşahedeleri arasında bir kıyaslamaya müsaade etmez üzere, tercihan plazma protrombininin yüzde nisbeti cinsinden ifade edilmelidir.

bikinin denenmesine dair nazarı düşüncelerden ilham almak fakat bir başarı da elde etmemek üzere, sülfamidlerle dicumarol'u bir arada vererek tedavi etmek istedikleri *habis batî (lente) andokardit* (ALLEN ve yardımcıları);

e) Nihayet şu hususlarda da dicumarol tatbikinin kontr endikasyonları vardır: Arteriyoskleroz ve hipertansiyon; ilâcın tatbikinden 2 hafta sonraya kadar ameliyat yapılması ihtimali; *gebeliğin sonu* ve *doğurmaktan* sonraki ilk 2 gün; *ülserli âfetler, açık yaralar* ve kanayabilecek gibi kabarık *granülasyon* muntakaları bulunması ve nihayet *mide kanseri*.

## VI. — DICUMAROL'UN TEDAVİDE KULLANILAN DOZLARI VE VERDİĞİ SONUÇLAR

1° *Dozlar*. — Dicumarol tedavisinin daimî bir nezarete ihtiyaç gösterdiği ve şahıstan şahısa farklı cevaplar verdiği gözönüne getirilirse *ağırlığa göre doz* vermeğe imkân yoktur. Bununla beraber BINGHAM ile yardımcıları başlangıç dozunun vücut kilosuna başına günde 5 mg. ve sonraki dozların da kilo başına günde 15 mg. olmasını tavsiye etmektedirler.

Aşağıdaki hususlar bütün müelliflerce kabul edilmiş bulunmaktadır:

a) Dicumarol *ağızdan* verilmelidir;

b) Dicumarol gerek korumak gerek tedavi etmek için kullanılmış olsun dozları hep aynıdır;

c) *Mutad miktarlar*, yaşa ve cinse bakılmaksızın, ilk gün 300 miligram tek bir doz ve ertesi gün de 150 veya 200 miligramlık ikinci bir doz vermekten ibarettir. Sonraki dozların önemleri ve tekrarlanmaları, tamamiyle kandaki protrombin miktarının ve pıhtılaşma müddetinin ölçülmesine tâbidir;

d) *Nazarî bakımdan* protrombini gitgide azaltarak, 2-3 günde, başlangıçtaki miktarının % 25 ine kadar indirmek ve 7-9 gün bu düşük seviyede tuttuktan sonra, tromboz ve amboli tehlikesi atlatılınca, muntazaman normal miktarlara yükseltmek istenmektedir;

e) *Pratikte* ise bu kadar ahenkli bir protrombin kurbu elde etmek hayli zordur. Dicumarol vermeğe başlanmazdan önce protrombin ve pıhtılaşma müddetlerini ölçmek faydalıdır. İlk dicumarol dozunu tatbik ettikten 24 saat sonra bu iki lâboratuvar deneyini yapmak ve her gün tekrarlamak ise *elzemdır*. Nihayet bunlara, ilâc ke-

sildikten bir kaç gün sonraya kadar, devam etmek de *ihtiyata muvafıktır*. En iyi tatbik usulü her iki kan sabitesini ölçmeden müteakip dicumarol ddbzu vermemektir. Eğer protrombin müddeti 35 saniyeye müsavi veya bu müddetten fazla çıkarsa artık dicumarol vermemelidir. Şayet protrombin müddeti 30 saniyeden azsa 150-200 miligramlık ikinci bir doz da verilir. % 35 nisbetinde sulandırılmış plazmada bu müddetler 90 ve 70 saniyedirler (WRIGHT ve PRANDONI). Bazı hallerde ikinci gün ilâç vermeğe hacet yoktur. Bazı dayanıklı vakalarda ise (tromboflebitle beraber iperprotrombinemi bulunması halinde olduğu üzere) QUICK endeksi birinci dozda değişiklik göstermezse yeniden 30 miligram vermek lâzımdır. Her gün yapılan bu muayeneler sayesinde dicumarol'u 2-3 günlük fasılalardan daha sık tekrarlamak kabildir. Genel olarak ortalama bir tedavi 3-5 veya 6 kere ilâç almakla yapılmaktadır.

Yukarıda bildirilen şekle göre hareket etmekle tedavi usullerinin arızalarını asgariye indirmek mümkündür[\*].

**2° Dicumarol'un koruyucu olarak kullanılması.** — Dicumarol'u tecrübe eden bazı müellifler cerrahî müdahalelerden sonra, pıhtılaşmaya karşı kanın gösterdiği aşırı temayül yüzünden, husule gelen tromboflebit arızalarına karşı, bir profilaksi temin etmek istemişlerdir. İlâçtan damar cerrahisinde de, koruyucu mahiyette olmak üzere, faydalanılmıştır. Elde edilen sonuçların başlıcaları şunlardır :

Arter veya verid trombozlarıyla ameliyat sonrası ambolilerini önlemek veya husule gelmiş bulunan damar içi trombozların yayılmasına engel olmak düşüncesiyle dicumarol tatbikine ait olmak üzere ALLEN ve yardımcıları, 1942 de, 368 vakalık bir istatistik yayınlamışlardır. Komplikasyonsuz vakalarda, ameliyattan 24 saat sonra akciğer amboli ve enfraktüsüyle ameliyat sonrası flegmasya teşhisi konunca derhal dicumarol'a başlamışlardı. Tedaviye de hasta yerinden kalkabilinceye kadar, yani 7-21 gün, devam olunmaktaydı. Sonuçlar hakkında, tromboflebit veya amboli arızaları gösteren ameliyatlı hastaların sağ kalma veya yeni yeni komplikas-

---

[\*] Ağızdan küçük dozda verilen dicumarol, verid ve bilhassa adale yoluyla tatbik edilen, héparine'in pıhtılaşmaya mâni olucu tesirini uzatmak bakımından faydalı bulunmuştur. İlâçların bu şekilde birleştirilmeleri RHODAS, J. E., WALKER, J. & PANZER (Northwest Med., 1943, 42, 182); WALKER & RHOADS, J. E. (Surgery, 1944, 15, 859) ve WALKER, J. (Surgery, 1945, 17, 54), tarafından tavsiye olunmuştur.

yonlara uğrama ihtimallerini bildirmek üzere, BARKER, HYGAARD ve WALTERS (*Proc. Mayo. Clin.*, 1941, 16, 17) tarafından yayınlanan istatistiklere göre, hüküm verilmiştir. ALLEN ile yardımcıların elde ettikleri neticeler aşağıda cetvel halinde bildirilmektedir.

*Dicumarol tatbiki üzerine verid trombozları ve akciğer ambolilerinin zuhur derecesi*

Teşhis	Vak'a sayısı	Yeniden tromboflebit veya amboli husesule gelmesi		Yeniden amboli husesule gelmesi		Yeniden öldürücü amboli husesule gelmesi	
		Tahmin edilen	Vukua gelen	Tahmin edilen	Vukua gelen	Tahmin edilen	Vukua gelen
Ameliyattan sonraki amboli veya enfarktüsler . . . . .	17	29	2*	20	1*	13	0
Ameliyattan sonraki tromboflebitler . . . . .	45	15	1	9	0	3	0
Eski ameliyat komplikasyonu olan flebit veya amboli . . . . .	13	5	0	3	0	1	0
Karın yoluyla yapılan isterektomi	124	6	0	3	0	0,9	0

\*Protrombinemi yeteri kadar indirilmemiştir.

Hülâsa dicumarol verilenlerde 4 tane yeni ve tedavisi kabil arıza görülmüş olup bunlardan üçü protrombin müddeti, yeteri kadar indirilmemiş bulunan, hastalardan baş göstermiştir.

BUTSCH ve STEWARD 1942 de ameliyat olmuş 130 hastaya, adam başına üçer seferden ceman 700 miligram olmak üzere, dicumarol vermişler ve bunlarda hiç bir tromboz veya amboli olmamıştır. Çıkan arızalar topu topu 2 küçük ve 1 önemli ematomden ibaret olup bu sonuncusu cerrahî olarak boşaltılmıştır.

1943 de LEHMANN, ameliyat edilen 17 hastaya ilacı koruyucu mahiyette olmak üzere tatbik etmiştir. Vakalar şöyleydi: 37 tane isterektomi süpravajinal; 16 tane salpenjektomiyle müterafik isterektomi; 93 tane salperenjektomi veya ovariyektomi; 18 laparotomi ve 7 tane rahim prolapsüsü. Hastalara ceman, oratlama olmak üzere, 1 gr. dicumarol verilmekteydi. Kanama arızaları % 8,8 nisbetinde görülmüş olup hafiftirler. Bütün seride bir tek fahz önü

flebitle bir tane hafif amboli vardır. LEHMAN, tromboz başlangıcında, daha ilk doz dicumarol'un verilmesiyle, ateşin azaldığını bildirir ve bunun, ameliyattan sonra çıkıp izah edilemeyen ateşli hallerin teşhisine yardım edebileceğini söylemektedir.

1943 de BARKER ile yardımcıları, 1941 de ALLEN, BARKER, WRIGHT tarafından yayınlanan serileri bunlara yeni vakalar ilâve ederek ele almışlardır<sup>[1]</sup>. Bu tarihte rakamlar şu miktarlara varmış bulunmaktadır:

Teşhis	Vak'a sayısı	Yeniden tromboflebit veya amboli husule gelmesi		Yeniden amboli husule gelmesi		Yeniden öldürücü amboli husule gelmesi	
		Tahmin edilen	Vukua gelen	Tahmin edilen	Vukua gelen	Tahmin edilen	Vukua gelen
		Ameliyattan sonraki amboli veya enfarktüsler . . . . .	91	40	2	27	1
Ameliyattan sonraki tromboflebitler . . . . .	64	20	2	12	0	4	0
Eski ameliyat komplikasyonu olan flebit veya amboli . . . . .	20	8	0	4	0	2	0
Karın yoluyla yapılan isterektomi	181	7	0	3	0	1	0
Diğer müdahaleler . . . . .	121	?	0	?	0	?	0

[1] BARKER ve yardımcıları, 1945 de yayınlanan son istatistiklerinde ameliyat sonrası devresinde dicumarol tedavisi gören cerrahi müdahale serisindeki damar trombozu veya öldürücü akciğer embolisi miktar ve nisbetini bir şahit serisiyle kıyaslamaktadırlar. Pıhtılaşmaya mâni olucu tedavinin sonuçları, aşağıdaki cetvelden anlaşılacağı üzere, pek göze çarpıcı mahiyettedir:

	Şahit grup		Dicumarol grubu	
	Vaka sayısı	%	Vaka sayısı	%
Ameliyattan sonraki tromboflebitler . . . . .	95	10,6	4*	2,9
Akciğerin öldürücü embolileri . . . . .	51	5,7	0	0,0
Hasta miktarı . . . . .	897	100	138	100

\*. Bunlardan ikisinde kandaki protrombin % 30 u geçiyordu

Diğer taraftan, dicumarol almış bulunan, 1,000 cerrahi vakada kanama arızaları nisbeti hafif kanamalar bakımından % 3,9 a ve transfüzyona lüzum gös-

Hülâsa evvelce ameliyat üzerine verid trombozu arızasına uğradıkları bilinen 175 kişide, dicumarol sayesinde, sadece 4 arıza çıkmış olup bunlardan da üçünde protrombin seviyesi yeteri kadar inmemiştir. 181 i karın yoluyla yapılan isterektomi olmak üzere ameliyat edilen diğer 302 kişide ise ameliyattan sonra hiç tromboz komplikasyonu görülmemiştir.

Kendilerinde yüksek nisbette flebit ve emboli çıkması muhtemel olan 500 hastalık kadar bir grupta da binnetice bu komplikasyonları, pratik bakımdan, sıfıra indirmek kabil olmuştur.

LAN arter bağlama ameliyelerinde ilâcı koruyucu olarak kullanmanın faydasını belirtmektedir. ECKSTAM; WASSERMANN ve ZUCKER; STATS ilâh.. da az sayıdaki hastalardan mürekkep serilerde, profilaktik olarak, dicumarol kullanmağa elverişli sonuçlar elde etmişlerdir.

Yayınlanmış bulunan belli başlı profilaktik sonuçlar bunlardır. Şimdi iş dicumarol'un bütün cerrahî müdahalelerden sonra mı verileceği ve yahut OCHSNER'in düşündüğü üzere (BUTSCH ve STEWARD'ın tebliğlerinin münakaşası) evvelce *damar trombozu arızası* geçirmiş olanlarla embolilere karşı *ailevî istidat* gösterenlere tahsis olunacağı meselesine kalmaktadır.

**3° Dicumarol'un tedavide kullanılması.** — Damar trombozlarında yeni arızalar çıkmasını önlemek üzere dicumarol kullanmakla elde edilen sonuçları tekrar ele alacak değiliz. Tromboz yapıcı damar âfetlerinin tedavisinde görülen belli başlı vakıaları yazmakla yetineceğiz.

a) **Flegmasyalar.** — Bir çok müellifler bu hastalıkta dicumarol sayesinde ağrının çabucak kaybolduğunu, hastalığın tekâmül devresinde kayda değer bir kısalma elde edildiğini ve komplikasyonların sıklığında önemli bir azalma hasıl olduğunu bildirmektedirler. Böylece LEHMAN'ın tedavi ettiği 100 hastada hastanede kalma süresi mecmuu 3 haftayı geçmemektedir. Halbuki pıhtılaşmaya mâni olucu tedaviden önce bu ortalama müddet 5-8 hafta idi. Protrombin nisbeti % 20-30 a düşünce bu hastalarda hararetin inmesi ve ödemin azalmasıyla beraber bir subjektif salâh da görülmektedir. DAVIŞ ve PORTER lohusalığa ait 43 flegmasya vaka-

---

çere daha önemli kanamalar bakımından % 2,5 a düşmüş bulunmaktadır Arıza nisbetinde görülen bu azalma müelliflerin ilâcı kullanmak hususunda elde ettikleri tecrübeden ileri gelmektedir.

sında dicumarol sayesinde hastanede kalma devresini kısaltmışlar (28 gün yerine 19 gün) ve amboli zuhurunu azaltmışlardır (% 9 yerine % 4). ZUCKER'in dicumarol ile tedavi ettiği 9 phlegmatia alba dolens vakasında bir tek amboli bile olmamıştır. Bu hastalarda, protrombinin, istenen seviyeye indiği zamana tetabuk etmek üzere, 48 inci saatten itibaren ağrı kayboluyordu. Hastalığın mecmu tekâmül müddeti de 14 günü geçmemekteydi.

b) **Sathî tromflebitler.** — Bu âfetler dicumarol'un tesiriyle çabucak iyileşme yoluna girer gözükmektedirler. BUTSCH ve STEWARD tedavinin beşinci gününden itibaren ağrının verid etrafındaki şişin zail olduğunu görmekte ve bu müddetten sonra hastaları ayağa kaldırmaktadırlar. Vakalardan ikisinde, ilâcın tesirinin kaybolduğu zamana tetabuk etmek üzere 2 hafta sonra nüküs görülmüştür. WRIGHT ve PRANDONI de 10 vakada iyi sonuçlar almışlardır. Fakat protrombin nisbeti normale çıkınca muhacir şekillerde (forme migratrice) nüküs olması ihtimalini onlar da bildirmektedirler. LEHMANN 32 vakayı, ortalama 6,5 günde, iyi etmiş; bir tek nüküs çıkmıştır.

c) **Diğer verid trombozları.** — *Yüz veridi*, retina (şebekiye) *merkez veridi* ve lenfatik lösemi esnasında *karaciğer veridiyle mezanter veridlerinde* görülen trombozların tedavisinde de elverişli sonuçlar alınmış bulunmaktadır.

d) **Amboli ve enfarktüsler.** — Ameliyat sonrası ambolilerinde ALLEN ve yardımcılarıyla BARKER tarafından elde edilen güzel sonuçları yukarıda bildirmiştik. WASSERMANN ile STATS 17 akciğer amboli veya enfarktüsünde dicumarol tedavisinden fayda gördüklerini bildirmektedirler. BUTSCH ve STEWARD kendilerinde akciğer enfarktüsü bulunan iki hastaya, emoptizileri de olduğu halde, dicumarol vermişler ve tehlikeli arızaların tekerrür etmesini önlemişlerdir.

e) **Arter trombozları.** — Dicumarol bacaklardaki *akut* (hâd) *arteritlerde*, *trombo-anjeit obliterantlarda*, *akut koroner trombozunda*, *akciğer arteri tıkanıklıklarında* ve *beyin arterleri trombozunda* başarıyla denenmiş gözükmektedir. Bu vakalar umumiyetle sadece bildirilmekle kaldığından bizim de daha fazla tafsilât vermemize imkân yoktur.

f) **Nihayetlerin gangreni.** — Diyabetten, tromatizmadan ileri gelen veya donuklarla beraber bulunan bazı arteritlerle ihtilât eden

gangrenlere ait 11 vakada BRAMBEL ve LOKER, âfetin genişlemesine mâni olmak suretiyle, iyi neticeler aldıklarını bildirmektedirler. Buna karşı BUTSCH ile STEWART 2 arterit obliterant vakasında gangreni izaleye muvaffak olamamışlardır. DE BAKEY ve OCHSNER gibi bazı müellifler de tromboz bir kere meydana geldikten sonra, thrombus'ün harekete geçmesi ve amboli ihtimalleri dolayısıyla, pıhtılaşmaya mâni olucu tedavinin tehlikeli olup olmayacağını sormaktadırlar. Kendileri cerrahî müdahalenin erişebileceği sathî trombozlarda veridin kalbe yakın kısmının bağlanmasının (icabediyorsa flebografi yaparak), dicumarol ile genel tedavi tatbikine nazaran tehlikesinin azlığı ve müessirliğinin çokluğunda haklı olarak ısrar etmektedirler.

## NETİCE

Ağızdan alınmakla tesir eden ve kanda protrombin husulü üzerine müessir olabilen pıhtılaşma giderici yeni bir maddenin hassalarını bildirmiş bulunuyoruz. Bu madde ameliyat sonrası ve lohusalıktaki verid trombozlarından korunmak hususunda olduğu gibi tromboz yapıcı muhtelif damar âfetlerinin tedavisinde de ilgi değer sonuçlar vermiş gözükmektedir. Yalnız ilâç tehlikelidir ve tatbik edildiği sırada, kan pıhtılaşması hakkında tekrar tekrar incelemeler yapılmak suretiyle, kontrol edilmelidir.

### B. -- SALİSİLAT DÖ SUD VEYA ASPİRİNDEN İLERİ GELEN KANAMA ARIZALARI

HUENER ve LINK dicumarol'dan ileri gelen tecrübî ipoprotrombinemiye inceledikleri sırada, 1941 de, bu maddenin hayvan uzviyetinde tecezzi ederek nihayet salisilat dö suda müncer olması gibi hayret verici bir keşifte bulunmuşlardır. Bu müşahede salisilat dö sud veya asid asetil-salisilik (aspirin) tedavisi esnasında görülen bazı arızaları aydınlatmış ve bir takım pratik neticelere varılmasına yaramıştır.

1° **Hayvanlarda yapılan tecrübî inceleme.** — LINK ve yardımcıları salisilat dö sudun protrombinemiye olan tesirini sıçanda tahkik etmişlerdir. Bu müellifler kendilerinde K vitamini eksikliği bulunan hayvanlarda ipoprotrombinemi hali meydana getirmeğe mu-

vaffak olmuşlardır. Bu hayvanlarda bir tek salisilat dozu kan protrombinini muntazaman azaltmakta ve dozlar tekrarlanınca, mevaşideki yonca hastalığını husule getirmek üzere, klinik kanamalar görülmektedir. Koruyucu tarzda verilen K vitamini, salisilat dö sud uzun zamandanberi tatbik edilmiş dahi olsa, kanamaların zuhurunu önliyebilir.

Yüksek doz salisilat dö sudun kandaki elektrolit denkleşmesine olan tesirini inceleyen RAPOPORT ile yardımcıları bu madde ile zehirlenen tavşanlardan kalp ponksiyonuyla kan alınacak olursa hayvanların perikard kanamasından öldüklerini kaydetmektedirler.

2° **İnsandaki klinik ve tecrübî bulgular.** — Son zamanlarda COBURN akut eklem (mafsal) romatizmasında, 100 cm<sup>3</sup> kanda 400 mikrogramdan[\*] yüksek konsantrasyonda salisilat bulunmasını sağlayacak (24 saatte verid yoluyla 10-20 gr. salisilat) gibi, pek yüksek dozda salisilat dö sud tatbikiyle kalp komplikasyonlarını önlemenin kabil olduğunu göstermekle Birleşik Devletler'de büyük bir ilgi uyandırmış bulunuyordu. Tam o sırada salisilat dö sud'un kanama arızaları yapabileceğinin öğrenilmesi ise bir ihtiyat tepkisi uyandırdı.

Yüksek dozda *salisilat dö sud* kullanılmasının kanama arızalarına yol açtığı çok zaman önce BINZ tarafından; salisilat dö metille zehirlenmek halinde müközlerde kanama görüldüğü 1926 da WETZEL ve NOURSE tarafından; *asid asetil-salisilik* alınması üzerine mide kanamaları veya melena zuhuru 1938 de DOUTHWAITE ve LINTOTT ve 1939 da HURST ve LINTOTT tarafından bildirilmiş bulunuyordu. Bu kanamalar aspirinin mide-barsak müközündeki yerel (mevziî) tahrişi neticesi şeklinde yorumlanmışlardı.

HONIGSBERGER *aspirin* almaktan ileri gelen üç burun kanaması vak'ası bildirmiştir. ASHWORTH ve Mc KEMIE ölümle biten iki ansefalit vakasından bahsetmektedirler. Bunlardan birincisi 20 yaşındaki bir kadına aittir. Akut eklem romatizmasına tutulmuş olan bu kadına, COBURN usulü üzere, verid yoluyla, günde 30 gr. salisilat dö sud verilmişti. 7 inci gün bu hasta ansefalit alâmetleri göstererek ölmüş ve otopside perikard, akciğerler, pankreas, periton altı doku ile beynin beyaz ve sincabî cevherlerinde peteşiler bulunduğu görülmüştür. İkinci vaka dört kere 0,17 gr. aspirin alar. 5 aylık bir süt çocuğuna aittir. Bu çocuk müközite çıkarmamak üzere *dispné* tablosu göstererek ateş yüksekliği ve ihtilâçla çabucak

[\*] Mikrogram, gramın milyonda biridir (mütercim).

ölmüştü. Otopsisinde akciğerlerle beyinde nokta nokta kanamalar görülmüştür. Çocukta protrombinemi ölçülmüş olmamakla beraber yukarıda adı geçen müellifler kabahati aspirinin kanama yapıcı hassasında bulmaktadırlar.

Son zamanlarda TROLL ve MENTEN salisil maddeleriyle yapılan tedavi neticesi 4 kanama vakası bildirmektedirler. Vakalardan, 7 yaşında bir çocuğa rektom yoluyla 4,8 gr. salisilat dö sud verilmesinden çıkan, bir tanesi burun kanaması ve hezeyana sebep olmuş fakat çocuk iyileşmiştir. İkinci vaka ölümle neticelenmiş olup, solunum (teneffüs) yollarının alelâde bir hastalığında, huile de wintergreen içmek sonucu meydana gelmiştir. Keza ölümle nihayetlenen diğer iki vaka da, biri 9,7 gr. diğeri 10 gr., aspirin almakla meydana gelmiş ve bunlardan yalnız birincisinde, ilâcı yuttuktan sonra, purpura zuhur etmiştir. Ölümle biten üç vakanın otopsisinde seröz (mıslı) zarlar ve erntersitsiyel (hilâli) doku kapillerinde kanama görülmüştür. Müellifler, 1945 e kadar yayınlanmış olan, salisilat zehirlenmelerini de toplu olarak gözden geçirmektedirler.

MEYER ile HOWARD ve SHAPIRO, REDJSH ve CAMPBELL salisilat dö sudla tedavi edilen hastalarda *protrombinemi müddetinin* (QUICK metoduyla mecmu plazmada veya, daha iyisi, % 12,5 nisbetinde sulandırılmış plazmada ölçülen) *uzadığına sık sık* raslamışlardır. Yukarıda bahsi geçen raporda RAPOPORT ile yardımcıları bir salisilat dö sudla tedavi edilen, romatizmalı 15 şahıstan 8 inde protrombinemi müddetinde önemli bir uzama bulmaktadırlar. Son zamanlarda FASHENA ve WALKER 9 yaşındaki bir romatizmalı çocukta, 5 günde 8 gr. salisilat dö sud almakla, salisilat esidozu çıktığını bildirmektedirler. Çocukta kan protrombini ölçülünce normal seviyeden beş kat aşağı olduğu anlaşılmıştır. Bunun üzerine müellifler 6-11 yaşındaki başka 6 çocukta, 4-7 gün süre ile, vücut kilosu başına 0,15 gr. a müsavi veya bu miktardan yüksek salisilat dö sudun tesirini denemişler ve vakaların hepsinde protrombin müddetinin uzadığını görmüşlerdir.

Yukarıda adı geçen bütün müellifler salisilat veya aspirinin kan pıhtılaşmasında husule getirdiği bozuklukların yalnız QUICK usuluyla protrombinemi ölçmek sayesinde meydana konabileceğini, *pıhtılaşma* veya *kanama müddetlerini* ölçmenin pek değeri olmadığını belirtmektedirler.

Salisilat cisimlerinin kanın pıhtılaşmasına nasıl bir *mekanizma* ile tesir ettikleri tamamiyle aydınlatılmış değildir. Salisilat ih-

timal karaciğerin protrombinojenik vazifesine tesir etmektedir (SHAPIRO ve yardımcıları). Akut romatizmanın seyri esnasında sık görülen damar âfetleri kan ter kibine (crase sanguine) ait teşvüşleri kolaylaştırmaktadır (FASHENA ve WALKER).

Salisilattan ileri gelmek üzere hayvanla insanda görülen ipoprotrombinemiler arasında bazı *farklar* vardır. Salisilat dö sudla tedavi edilen insanlarda, her şeyden evvel, önceden husule gelmiş bir K ipovitaminozu bulunması nadiren meydana konmuştur. Sonra protrombinemi azalması, salisilat tedavisinin devamına rağmen, kendi kendine düzelir gözükme ktedir (FASHENA ve WALKER). Bu konuncu müellifler kandaki salisilat dö sud konsantrasyonu ile protrombin seviyesi arasında muayyen bir bağıntı bulmamaktadırlar.

Hayvanla insandaki bulguları, iki noktadan görülen, pek ilgi değer *benzeyişler* birbirlerine bağlamaktadırlar:

a) Kan protrombininin azalması salisilatın kuvvetyli dozlar üzerinden ve bilhassa *uzun süre* ile verilmesi halinde daha sık görülmektedir.

b) K *vitamini* faydalı bir muhalif (antagoniste) tesir göstermektedir (MEYER ve HOWARD; FASHENA ve WALKER). SHAPIRO bir gram salisilat dö sudun ipoprotrombinemik tesirini nötralize etmek için bir miligram sentetik K vitamininin (ménadione) kâfi olduğunu bildirmektedir.

Şu halde gelecekte kuvvetli veya uzun süreli salisilat dö sud dozları verilecek olan kimselere *koruyucu mahiyette olmak üzere K vitamini tatbik etmek* elzemdir.

## BİBLİYOGRAFİ

### A. — *Dicumarol*

1. ALLEN, E. V., BARKER, H. W. & WAUGH, J. M. (1942), *J. Amer. Ass.*, 120., 1009.
2. BARKER, N. W., ALLEN, E. W & WAUGH, J. M. (1943), *Proc. Mayo. Clin.*, 18, 102.
3. BARKER, N. W. & PRIESTLY, J. T. (1942), *Surgery*, 12, 411.
4. BARKER, N. W. (1944), *Minnesota Med.*, 27, 102.
5. BARKER, N. W., CROMER, H. E., HURN, M. & WAUGH, M. (1945), *Surgery*, 17, 207.

6. BINGHAM, J. B., MEYER, O. O. & PHOLE, F. S. (1941), *Amer. J. Med. Sci.*, 202, 563.
7. BINGHAM, J. B., MEYER, O. O. & HOWARD, B. (1943), *Amer. J. Med. Sci.* 205, 587.
8. BOLLMAN, J. L. & PRESTON, F. W. (1942), *J. Amer. Med. Ass.*, 120, 1025.
9. BOLLMAN, J. L. (1944), *Proc. Mayo. Clin.*, 12, 248.
10. BRAMBEL, C. E. & LOKER, F. F. (1944), *Arch. Surg.*, 48, 1.
11. BUTSCH, W. L. & STEWART, J. R. (1942), *J. Amer. Med. Ass.*, 120, 1025.
12. BUTT, H. R., ALLEN, E. V. & BOLLMAN, J. L. (1941), *Proc. Mayo. Clin.*, 16, 388.
13. CAMPBELL, H. A. & LINK, K. P. (1941), *J. Biol. Chem.*, 138, 21.
14. CRAWFORD & NASSIM (1941), *Lancet*, 2, 404.
15. DALE, D. U. & JACQUES, L. B. (1942), *Canad. Med. Ass. J.*, 46, 546.
16. DAVIDSON, C. S., MacDONALD, C. M. & MacDONALD, H. (1943), *Amer. J. Med. Sci.*, 205, 24.
17. DAVIDSON, C. S. & MacDONALD, H. (1943), *New England. J. Med.*, 229, 353.
18. DAVIS, A. & PORTER, M. (1944), *Brit. Med. J.*, 1, 718.
19. DE BAKEY, M. (1943), *Surgery*, 13, 456.
20. DOUTHWAITE, A. H. (1944), *Guy's Hosp. Gaz.*, 58, 31. vjâ
21. ECKSTAM, E. E. (1944), *Minnesota Med.*, 27, 455.
22. EDITORIAL (1944), *Lancet*, 2, 412.
23. EVANS, K. A. (1942), *Surg. Clinics, N. A.*, 22, 945.
24. GEFTER, W. I., KRAMER, D. W. & REINHOLD, J. G. (1944), *Amer. Heart J.*, 28, 321.
25. LALICH, J. J. & COPLEY, A. L. (1943), *Surgery*, 13, 316.
26. LALICH, J. J. & COPLETT, A. L. (1943), *Arch. Surg.*, 46, 224.
27. LAM, C. R. (1943), *Michigan State Med. Soc. J.*, 42, 763.
28. LEHMANN, J. (1942), *Lancet*, 1, 318.
29. LEHMANN, J. (1943), *Lancet*, 1, 611.
30. MEYER, O. O., BINGHAM, J. B. & AXELROD, V. H. (1943), *Amer. J. Med. Sci.*, 204, 11.
31. MURRAY, R. A. & LSSIMORE, N (1944), *Lancet*, 2, 405.
32. RICHARD, C. S. & CORTELL, R. (1942), *Proc. Soc. exper. Biol. N. Y.*, 50, 237.
33. ROSE, C. L., HARRIS, P. N. & CHEN, K. K. (1942), *Proc. Soc. Exper. Biol.*, N. Y., 50, 228.

34. SHAPIRO, S., REDISH, M. M. & CAMPBELL, H. A. (1943), *Amer. J. Med. Sci.*, 205, 208.
35. STOHLMAN, M. A., HUEBNER, C. F. & LINK, C. F. (1941), *J. Biol. Chem.*, 138, 513.
36. TOWNSEND, S. R. & MILLS, E. S. (1942), *Canad. Med. Ass. J.*, 46, 214.
37. WAKIN, K. G., CHEN, K. K. & GATCH, W. P. (1943), *Surg. Gynec. and Obstetr.*, 76, 323.
38. WASSERMANN, L. A. & STATS, D. (1943), *Amer. J. Med. Sci.*, 206, 466.
39. WRIGHT, T. I. S. & PRANDONI, A. (1942), *J. Amer. Med. Ass.*, 120, 1015.
40. ZUCKER, H. D. (1944), *J. Amer. Med. Ass.* 217[\*].

B. — *Salisilat dö sūd ve aspirin*

41. ASHWORTH, C. T. & Mc KEMIE, J. F. (1944), *J. Amer. Med. Ass.*, 126, 806.
42. COBURN, A. F. (1943), *Bull. John. Hopkins Hosp.*, 73, 435.
43. EDITORIAL (1944), *J. Amer. Med. Ass.*, 124, 777.
44. EDITORIAL (1943), *Lancet*, 1, 49 ve 419.
45. FASHENA, G. J. & WALKER, J. U. (1944), *Amer. J. Dis. Child.*, 68, 369.
46. HONIGSBERGER, M. (1943), *Brit. Med. J.*, 2, 57.
47. HUEBNER, C. F. & LINK, K. P. (1941), *J. Biol. Chem.*, 138, 329.
48. LINK, K. P., OVERMAN, R. S., SULLIVAN, W. R., HUEBNER, C. F. & SCHELL, L. D. (1943), *J. Biol. Chem.*, 147, 463.
49. MEYER, O. O. & HOWARD, B. (1943), *Proc. Soc. Exper. Biol.*, N. Y., 53, 234.
50. RAPOPORT, S., WING, M. & GUEST, G. M. (1943), *Proc. Soc. Exper. Biol.*, N. Y. 63, 40.
51. SHAPIRO, S. (1944), *J. Amer. Med. Ass.*, 125, 546.
52. SHAPIRO, S., REDISH, M. H. & CAMPBELL, H. A. (1943), *Proc. Soc. Exper. Biol.*, N. Y., 53, 351.
53. TROLL, M. M. & MENTON, M. L. (1945), *Amer. J. Dis. Child.*, 69, 37.

---

[\*] Cilt sayısı aslında da yoktur (mütercim).

### III. — ALLOKSAN DİYABETİ

Tecrübi diyabet Von MERING ve MINKOWSKI tarafından, *cerrahi müdahale ile pankreası çıkarmak* suretiyle, meydana getirilmişti. Daha yakın bir tarihte YOUNG (1939), *ipofiz ön fussy ekstrisini* mükerreren enjekte ederek, tecrübi diyabet husule getirmeye muvaffak olmuştur. Pek son zamanlarda da üçüncü bir usul meydana gelmiş bulunmaktadır; bu da, Langerhans adacıkları hücrelerinde seçme nekroz yapan, alloksan (alloxan) adlı maddeyi verid içi enjekte ederek hayvanda diyabet hali husule getirmekten ibarettir. Son zamanlarda JOSLIN, bu konuya tahsis edilmiş olmak üzere, genel bir hulâsa yayınlamıştır.

1° İlk tecrübeler: **Pankreas adacıklarında hayvanın ölümüne sebep olmak üzere nekroz husulü.** — Tavşana verid yoluyla alloksan enjekte edilecek olursa öldürücü bir ipoglisemi husule geldiğini JACOBS daha 1937 de görmüştü. Bu müellif bu muameleye tâbi tutulan hayvanlarda istolojik muayeneler yapmış değildir. Bu öldürücü ipogliseminin pankreastaki Langerhans adacıkları hücrelerinin seçme bir nekroza uğramaları sonucu meydana geldiğini göstermek şerefi 1943 de DUNN, SHEEHAN ve Mac LETCHIE'ye nasip oldu.

*Alloksan* kimya bakımından bir asid mezoksalik üreididir. Alloksan pürinlere ve bilhassa asid ürike pek yakın olan bir maddedir. Kendinde bulunan dört karbonil (carbonyle) grubu sayesinde bu madde kimya bakımından pek faal olup hem mürcî (reducteur), hem de muhammız (oxydant) olarak tesir etmektedir. Alloksan suda kolayca erimekte ve hafif asid bir mahlûl vermektedir. Alloksan irca (reduction) olunmakla alloxantine cismine inkılâp etmekte, oksidasyon sonucu olarak da acide parabanique maddesini vermektedir.

DUNN, SHEEHAN ve Mac LETCHIE'nin ilk deneyleri tavşanlara vücut ağırlığının kilosu başına 100 mg. alloksan düşmek üzere, bu maddenin suda %2 nisbetindeki mahlûlünü verid yoluyla yarım

saatte enjekte etmekten ibaret bulunuyordu. Enjeksiyona tâbi tutulan tavşan ertesi güne fena bir duruma düşüyor ve az sonra solunumu (teneffüs) sathileşip belirli bir ipotermi göstererek komaya giriyordu. O vakit 100 cm<sup>3</sup> kanda üre miktarı 101 mg. ı bulduğu gibi glisemi de 59 mg. çıkıyordu (normal miktar 100 cm<sup>3</sup> de 100 - 140 mg. dır). Tecrübenin 28 inci saatinde kesilen hayvanın otopsisini pankreasın yalnız Langerhans adacıklarına münhasır kalan âfet'ler göstermekteydi. Müellifler bunu şöyle anlatmaktadırlar:

«İneblerin dokusu (tissü des acini) normal gözükmekte olup kanalcıklar içinde bir kaç eozinofil hüceyre bulunmaktadır. Langerhans adacıkları tamamiyle anormal haldedirler. İçlerinden birçoğunun merkezî hüceyreleri tam nekroz halinde olup çevrelerindeki hüceyrelere ya tam halka veya ay şeklinde olmak üzere sağ kalmışlardır. Ölmüş hüceyrelere protoplazmaları tipik bir pıhtılaşma nekrozu manzarası göstermekte olup ekseriya hücrevî kısımları tek bir kütle halinde birbirlerine karışmıştır. Nüveler bazofil boyalara karşı bütün alâkalarını kaybetmişlerdir ve eozinofil boyaları protoplazmadan daha kuvvetli olarak almaktadırlar. Sınırları, tıpkı inhilâl (lyse) halinde bulunuyorlarmış gibi, iyice belli değildir. Çevredeki canlı hüceyrelere nüveleri normale benzemektedir. Yalnız protoplazmaları bazan şişkin olup eozinofil boyalarla anormal bir renk almaktadırlar. Bu hüceyrelere bazılarında nüveler küçülmüş ve iperkromatik olmuşlardır».

Yukarıda adları geçen müellifler aynı tecrübeler esnasında tavşanların bazan 28 inci saatten önce öldüklerini görmüşlerdir. Fakat bu her zaman böyle olmuyordu. Yalnız vücut ağırlığının kilosuna başına 300 mg. lık bir *alloksan* dozu verilince erişkin tavşanlar muhakkak surette ölmekte ve karakteristik arazlar göstermekteydiler. Diğer taraftan müellifler *nihâi ipoglisemiden* önce bir *iperglisemi safhası* geldiğini de görmüşlerdi. Bu devrede, enjeksiyondan iki saat sonra, kan şekeri 100 cm<sup>3</sup> kanda 380 mg. ı bulmakta ve sonra 3 üncü, 5 inci saatler arasında 100 mg. a, 50 mg. a ve hattâ 30 mg. a inmekteydi. İperglisemiyle birlikte glikozüri görmemişlerdi.

DUNN, KIRKPATRICK, Mac LETCHIE ve TELEER tavşanlara verid yoluyla *alloksan* enjeksiyonu üzerine Langerhans adacıkları hüceyrelere nekroz husule gelmesi hakkındaki ilk müşahedelerini ikinci bir makalede de teyit etmekteydiler. Bunlara *pankreasın inbeî dokusunun*, tamamiyle nekroze olmuş adacıkların çevrelerinde bile, istolojik bakımdan sağlam kaldıklarını tasrih ediyorlardı. Böbrek üstü bezleri, timüs, tiroid ve ipofiz gibi diğer uzuv veya do-

*kulardaki istolojik âfetlerin önemsizliği* üzerinde de ısrar etmekteydiler. Bu araştırmacılar asid oksalik, üramin ve guanidin gibi cisimleri de, pankreasta âfet husule getirmeksizin, denemişlerdir. Adacıklarda nekroz yapabilen biricik başka madde *styryl-quinoléine* n° 90 dır. Nihayet kendileri aynı âfetlerin *sıçan ve farelerde* de meydana getirilebileceğini göstermişlerdir.

**2° Devamlı bir tecrübî diyabet devresinin husule getirilmesi.** — BAILEY ve BAILEY alloksan enjeksiyonundan sonra husule gelen ipoglisemi safhasının, eğer hayvana mükerrer olarak dekstroz enjekte edilirse, geçici mahiyette kaldığını ispat etmişlerdir. Böylece hayvanı canlı olarak muhafaza etmek ve devamlı bir diyabet durumunun teessüs ettiğini görmek kaabil oluyordu. Bu müelliflerin yaptıkları tecrübeye tavşanlara, vücut ağırlığının kilosu başına, 200 mg. alloksan enjekte edilmekte olup bu miktar 3 doz halinde ve 15 dakika zarfında tatbik ediliyordu. Hayvanlar ilk 24 saat zarfında sıkı bir nezarete tâbi tutulmakta ve ipoglisemi ihtilâclarının her başgösterişinde %50 glükoz mahlûlü, verid içi, enjekte edilmekteydi. Bu devre, 24 saat geçince, umumiyetle *belirli bir diyabet haliyle* neticelenmekte olup kan şekeri 100 cm<sup>3</sup> de 360-700 gr. bulmakta ve glikozüri % 10 u geçmekteydi. Bu diyabet halini günde 1,5-8 ünite ensülin enjeksiyonuyla durdurmak kaabildi. Kendilerine ensülin yapılmıyan hayvanlarda ise, müellifler, belirli bir asetonüri ile beraber *yüksek bir lipemi* görmüşlerdi.

Alloksan diyabetinin vasıfları, sonraki yayınlarda, kullanılan hayvana, tatbik edilen dozlara ve böylece meydana getirilen pankreas âfetlerine tâbi olmak üzere tesbit edilmiştir.

*Tavşana* ait olmak üzere yukarıda anlatılan alloksan diyabetinden mâda aynı hal *farede, sıçanda ve köpekte* de meydana getirilmiş bulunmaktadır.

*Sıçanlarda* DUNN ve Mc LETCHIE vücut kilosu başına 300-400 mg. alloksan enjekte etmekle, asidoz komasına varabilen, ağır bir klinik ve biyolojik diyabet tablosu meydana getirmişlerdir. Diyabet, alloksanın yalnız verid içi enjeksiyonuyla değil, vücut kilosu başına 200 mg. düşmek üzere *deri altı* enjeksiyonuyla de husule getirilmektedir (THOROGOOD). Langerhans adacıklarındaki nekroz âfetleri *pek erkenden* meydana gelmektedirler: Verid içi alloksan enjeksiyonundan 3 saat (GOMORI ve GOLDONER) sonra, hattâ enjeksiyon deri altı yapılmışsa 5 dakika sonra (HUGUES ve yardımcıları) Langerhans adacıkları hüceyrelere dejenereatif âfetle-

ri *ensülin ifraz edici hüceyreler olan bütün beta hüceyrelerini* mu-  
sap ederse de bazı alfa hüceyrelerine dokunmıyabilir (BAİLEY,  
BAILEY ve HAGAN). Bu âfetler *gayri kabili akis (irréversible)*  
olup tecrübi hastalığın muhtelif devrelerinde yapılan istolojik mu-  
ayeneler, insandaki hastalıkta görüldüğü üzere adacıkların skleroz  
veya hiyalinizasyonu gibi, doku tâmirine ait âfetlerin zuhuru yolun-  
da bir temayül bulunduğuna pek delâlet etmemektedir (DUNN ve  
McLETCHIE). Nekroze olan adacıkları, diğer nekrozlar hilâfına,  
akyuvarlar katiyen istilâ etmemektedirler (BAİLEY, BAİLEY ve  
HAGAN). Bu sonuncu müellifler 3 aydanberi diyabet halinde tutu-  
lan hayvanları kestikleri vakit pankreasta Langerhans adacıklarının  
pek azaldığını görmüşlerdir: Bazı adacıklar iz bile bırakmak-  
sızın kayboldukları gibi geri kalanlar da münhasıran alfa hüceyre-  
lerinden tereküp etmektedirler. Nihayet sıçanda böbreklerin kıvrı-  
mımlı (contourné) tüblerinde bazan dejeneratif âfetler görülebili-  
yordu (DUNN ve McLETCHIE). Vücut ağırlığının kilosu başına  
klâsik 200 mg.dan daha küçük dozlardaki alloksanla da devamlı bir  
diyabet hali meydana getirmek mümkündür. BAILEY, BAILEY ve  
HAGAN vücut kilosu başına günde yalnız 40 mg. alloksan enjekte  
etmekle, 3 haftada, diyabet hali meydana getirmektedirler. Şu hal-  
de alloksanda *birikici (cumulatif)* bir toksiklik mevcut olup bunu  
da tavşanda KENNEDY ile LUKENS tahkik etmiş bulunmaktadır.

Köpekte alloksan diyabeti BRUNSCHWIG ve yardımcıları tara-  
fından husule getirilmiş olup araştırmacılar vücut ağırlığının kilosu  
başına 200-500 mg. enjekte etmekle, bir başlangıç iperglisemi saf-  
hası, onun arkasınca takriben 48 saat süren şiddetli bir ipoglisemi  
safhası ve nihayet sağ kalan hayvanlarda, devamlı bir diyabet du-  
rumu elde etmişlerdir. GOLDNER ve GOMORI kullanılan dozlar  
bakımından dikkat değer bir özelliğe işaret etmektedirler. Vücut  
kilosu başına 100 mg. ı aşan tek dozlar hayvanı birkaç saatte öldür-  
mektedirler. Doz kilo başına 75-100 mg. arasında bulunursa, birkaç  
haftada ölüme varan, bir diyabet ve üremi hali meydana getirmek-  
tedir. Kilo başına 50-75 mg. alloksan sadece diyabet yapmaktadır.  
Kilo başına 25 mg. lık dozlar enjekte edilmesi halinde ise bir tesir  
görülmemektedir.

Muhtelif hayvanlarda diyabet hali çıkarmağa kâfi gelmek üze-  
re enjekte edilecek gerekli alloksan dozları, GOLDNER'e göre şöy-  
ledir:

Sıçan . . . . .	Periton içi olarak vücut ağırlığının kilosu başına 200-300 mg.
Tavşan . . . . .	Verid içi olarak vücut ağırlığının kilosu başına 100-200 mg.
Kedi . . . . .	Verid içi olarak vücut ağırlığının kilosu başına 150 mg.
Maymun . . . . .	Verid içi olarak vücut ağırlığının kilosu başına 100-150 mg.
Köpek (Danimarka köpeği)	Verid içi olarak vücut ağırlığının kilosu başına 5-100 mg.
Güvercin . . . . .	Verid içi olarak vücut ağırlığının kilosu başına 125-200 mg.

*İpoglisemi* safhasının patojenisi pek münakaşa edilmiş ve bu hususta üç faraziye ileri sürülmüştür:

a) *Başlangıçta adacıklar hücrelerinin teneddüb etmeleri* (DUNN ve yardımcıları). — Dejeneresansa ait istolojik manzaraların erkenden meydana geldiklerinin bütün müelliflerce görülmüş olması bu nazariye aleyhinedir.

b) *Adacıkların nekrozundan sonra ensülinin kütleli olarak serbest hale geçmesi*. — Gerçeğe en yakın faraziye bu olup son zamanlarda RİDOUT ile yardımcıları, alloksania muamele edilen sıçanlarla köpeklerin pankreaslarında istolojik incelemeler ve ensülin dozajları yaparak, ilk saatler zarfında hücreler istolojik bakımdan öldükleri halde pankreas adacıkları dokusunda ensülin konsantrasyonunun azalmadığını meydana koymuşlardır. Şu halde, evvelce husule gelmiş bulunan ensülin serbest hale geçmiş demektir.

c) *Diğer iç salgı (ifraz) bezlerinin işe karışması*. — GOLDNER ve GOMORİ tarafından gösterildiği üzere böbrek üstü bezlerinin bu ipoglisemi safhasını meydana getirmekte rol oynadıkları muhakkaktır. Böbrek üstü bezlerinin muh kısmının, alloksan enjeksiyonundan önce tahrip edilmesi hem başlangıçtaki iperglisemi reaksiyonuna, hem de onun arkasısıra gelen ipoglisemi safhasına meydan vermemektedir.

3° **Tecrübi alloksan diyabeti ve gıda rejimi**. — Son zamanlarda BURN, LEWIS ve Kelsey alloksan ile diyabete yakalanan sıçanlar, yağı gayet bol, bir rejime tâbi tululurlarsa ensülin verilmeksizin glikozüriyi ortadan kaldırmak kaabil olduğunu göstermişlerdir. Bu müelliflerin tecrübelerinden ortaya çıkan diğer bir ilgi değer halde, normal rejimden yağca zengin rejime geçerken meydana çıkan

asetonürinin, hayvanların yiyeceğinde, yağ gitgide artırılınca kaybolmasıdır. Nihayet defalarla yağlı rejime tâbi tutulan hayvanlarda normal rejime dönülünce glikozüri de başlangıçtakinden daha az önemli olmaktadır. Şu halde yağlı rejim diyabet haline karşı kısmen iyi gelen bir tesiri haiz gözükmetedir.

Bu bulgular insan diyabetinin tedavisinde en iyi rejim meselesini tekrar ortaya koymaktadırlar.

**4° Alloksan diyabeti ve komplikasyonları.** — Kendilerinde, al-loksanla husule getirilen, diyabet ensülin enjekte edilerek kontrol altına alınmıyan hayvanlarda *diyabet koması* zuhurunu evvelce bildirmiştik.

BAILEY, BAILEY ve LEECH tavşanlarda tecrübî alloksan diyabeti husulünden 4-6 hafta sonra hayvanlarda *iki taraflı katarakt* zuhurunu sağlamakla bu hastalığın insan hastalığına pek benzediğini göstermişlerdir[\*].

**5° Klinikteki tatbikat.** — Klinikte BRUNSCHWIG ile yardımcılarının Langerhans adacıkları kanserine ait, iki vakayı alloksan enjeksiyonuyla tedavi etmeyi denemelerinden başka bir tatbikat yoktur.

Vakalardan, ciddi ipoglisemi krizleri gösteren ve pallyatif mahiyette olmak üzere üçtür ameliyat edilen, bir tanesinde vücut ağırlığının kilosu başına 220 mg. düşmek üzere ve ceman 2,8-11.2 gr. a varan beşlik seriler halinde alloksan enjekte edilmesi, krizleri daha seyrek ve daha az şiddetli hale getirmiştir. Bu hastaya birkaç ay sonra yeniden müdahale edilmiş ve bir ameliyat arızası dolayısıyla iki saat sonra ölmüştür. Müellifler Langerhans adacıkları hücrelerinde ve karaciğerdeki metastazik nüvelerde hiç bir nekroza raslamamışlardır.

İkinci vakada hasta, vücut ağırlığının kilosu başına 600 mg. düşmek üzere, 1,200 cm<sup>3</sup> fizyolojik seromsa eritilmiş olan alloksanın verid içi enjeksiyonundan birkaç saat sonra ölmüştür.

[\*] R. W. SCHNEIDER, L. LEWIS, J. MOSES, E. P. CULLAGH (J. Lab. and Clin. Med., 1945, 80, 364) Alloksanla diyabete yakalatılan tavşanlarda muntazaman katarakt çıktığını görmüşlerdir. Bundan mâda 15 vakadan 7 sinde, plazma proteinlerinin azalmasına tetabuk etmek üzere, 1-3 ayda retina kanamaları husule geldiğini de görmüşlerdir.

A. CHESLER, R. TISLOWITZ (Science, 1945, 101, 468) sıçandaki alloksan diyabetinde katarakt husulünü ve bilhassa beden ağırlığının artmasının önemli surette geciktiğini görmüşlerdir.

6° **Netice.** — Hâlen alloksanın uyandırdığı esas ilgi tecrübî olarak kullanılmasına münhasır kalmaktadır (Joslin).

Bu keşfin önemi bundan böyle, aşağıda bildirilen şartlara göre, tecrübî diyabet meydana getirmenin muhakkak surette kaabil olmasından ileri gelmektedir:

a. Mahiyet itibariyle nazik olan bir cerrahî müdahaleye hacet kalmaksızın;

b. İpofiz hormonları enjeksiyonuyla hâsıl edilen diyabette olduğu üzere diğer bezlerde tâlî âfetler meydana getirmeksizin;

c. Tavşan ve sıçan gibi tedariki kolay ve lâboratuvar araştırmalarında umumî olarak kullanılmakta bulunan hayvanlarda hastalığı husule getirmek dolayısıyla;

d. Alloksanın verid veya periton içi enjeksiyonu gibi basit bir usul kullanılması sebebiyle.

Alloksan ile asid ürik arasında mevcut bulunan şimik ve biyolojik bağıntılar da, diğer taraftan, insan diyabetinin biyoşimik olarak izahını amaç edinen araştırmalara yeni yeni ufuklar açmaktadır.

#### BİBLİYOGRAFİ

1. BAILET, C. C. & BAILEY, O. T. (1943), *J. Amer. Med. Ass.*, 122, 1165.
2. BAILEY, C. C., BAILEY, O. T. & LEECH, R. (1944), *New Engl. Med. J.*, 230, 533.
3. BAILEY, O. T. BAILEY, C. C. & HAGAN, W. H. (1944), *Amer. J. Med. Sci.*, 208, 451.
4. BRUNSCHWIG, A., ALLEN, J. G., GOLDNER, M. G. & GOMORI, G. (1943), *J. Amer. Med. Ass.*, 122, 966.
5. BRUNSCHWIG, A., ALLEN, J. G., OWENS, F. M. Jr. & THORNTON, T. F. (1944), *J. Amer. Med. Ass.*, 124, 212.
6. BURN, J. H., LEJIS, T. H. C. & KELSEY, F. D. (1944), *Brit Med. J.*, 2, 752.
7. DUNN, J. S., KIRKPATRICK, J., Mc LETCHIE, N. G. B. & TELFER, S. U. (1943), *J. Path. Bact.*, 55, 245.
8. DUNN, J. S. & McLETCHIE, N. G. B. (1943), *Lancet*, 2, 384.
9. DUNN, J. S., SHEEHAN, H. L. & McLETCHIE, N. G. B. (1943), *Lancet*, 1, 424.
10. EDITORIAL (1943), *J. Amer. Med. Ass.*, 122, 676.
11. EDITORIAL (1044), *Lancet*, 1, 154.

12. GOLDNER, M. G. & GOMORI, G (1943), *Endocrinol*, 33, 297.
13. GOLDNER, M. G. & GOMORI, G. (1944), *Proc. Soc. Exper. Biol.*, N. Y., 55, 73.
14. GOLDNER, M. G. & GOMORI, G. (1944), Chicago Amerikan Diyabet Cemiyetinin yıllık toplantısı.
15. GOLDNER, M. G. (1945), *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 21, 44.
16. GOMORI, G. (1944), *Anat. Rec.*, 74, 439.
17. GOMORI, G. & GOLDNER, G. (1943), *Proc. Soc. Exper. Biol.*, N. Y. 54, 287.
18. HARD, W. L. & CARR, C. J. (1944), *Proc. Soc. Exper. Biol.* N. Y. 55, 214.
19. HUGUES, H., WARE, L. L. & YOUNG, F. G. (1944), *Lancet*, 1, 148.
20. JACOBS, H. R. (1937), *Proc. Soc. Exper. Biol.*, N. Y. 37, 407.
21. JOSLIN, E. P. (1944), *New Engl. Med. J.* 230, 425.
22. KENNEDY, W. B. & LUKENS, F. D. W. (1944), *Proc. Soc. Exper. Biol.*, N. Y., 55, 143.
23. RIDOUT, J. H., HAM, A. W. & WRENSHALL, G. A. (1944), *Science*, 100, 57.
24. THOWGOOD, E. (1944), *Federation Proceedings*, 3, 48.
25. YOUNG, E. C. (1943), *New Engl. Med. J.*, 221, 635.

#### IV. — DİYABET VE YENİ ÇEŞİT ENSÜLİNLER

1936 da *insuline - protamine - zinc* (I. P. Z.) adı altında geç imtisas eden ensülinin (*insuline - retard*) meydana çıkması klâsik çekilsiz (*amorphe*) ensülinin veya çabuk imtisas eden ensülinin (I. R. yâni *insuline - rapide*) bazı mahzurlarını düzeltmeğe yarayan bulunduğudur.

İ.P.Z. enjekte edildiği yerden ağır ağır reşf (rezorbe) olunmakta ve ipoglisemi yapıcı tesiri en aşağı 24 saat sürmektedir. Şu halde baş meziyeti bazı diyabet hallerini kontrol altında tutabilmek üzere yirmi dört saatte bir defa enjekte edilmesinin maksada kâfi gelmesidir. Yalnız bu çeşit ensülinin mahzurları da yok değildir: İlk sekiz saat zarfında azar azar imtisas etmesi dolayısıyla kahvaltı ve öğle yemeğinden sonra glikozüri husulüne güç mâni olmaktadır. Daha kuvvetli dozda yapılacak olursa öğleden sonra uzviyetin iperglisemiye doğru gösterdiği temayülü önlemekte fakat geceleyin veya sabahın ilk saatlerinde ipoglisemi arızalarına meydan vermek gibi bir tehlikeye yol açmaktadır. Bazı hallerde hastanın günlük tayınına giren karbon idratları sabah kahvaltısıyla öğle yemeğinde az ve akşam yemeğinde çok olmak üzere düzenleyip bu mahzurları azaltmak, tabii, imkânsız değildir. Ekseriya gece geç vakit yenecek bir yemeğe de bir miktar karbon idrat bırakmak muvafık olur. I. P. Z. in süspansiyon halinde bulunması ilâç şırıngaya çekilmezden önce ampulün iyice çalkanmasını gerektirmektedir. Yoksa sade dipteki madde üstünde bulunan tesirsiz mayi enjekte edilmiş olur. Nihayet içindeki hayvan proteini dolayısıyla I. P. Z. — bilhassa iğne yapılan yere münhasır kalmak üzere — allerjik reaksiyonlar da meydana getirebilmekte olup bu hal bazı hastalarda tedaviye devama mâni olmaktadır.

Bu sebepler dolayısıyla diyabet tedavisi vasıtaları arasında, glisemi durumunu her bir hastanın haline göre düzenlemeğe elverişli başka şekil ensülinler katmak arzu değer bir mahiyet almış bulunuyordu.

Bu hususta ilk kullanılan ve şimdi pek iyi bilinmekte olan bir

usul *I. P. Z. ile alelâde ensülünü teşrik etmektir.* Bunda *I. P. Z.* in henüz faaliyete geçmediği sırada (tercihan öğle yemeğinde karbon idratlar yenmezden önce) *tamamlayıcı ve müstakil mahiyette olmak üzere I. R. enjekte edilir.* Her iki çeşit ensülünün birleştirilmesiyle yapılan bu tedavi bilhassa ağır diyabet vakaları için elverişli olup bunlarda, ilk 6-8 saatte, yalnız *I. P. Z.* ile iperglisemiye önlemeğe imkân yoktur. JOSLIN yalnız *I. P. Z.* ile diyabetli hastalarının ancak %50'sinden azının tedavisini tanzim edebilmiş olup geri kalanlarına sabahları, mezkûr usulde tatbik edilen ünitelerin üçte biri kadar olmak üzere, *I. R.* enjekte etmek gerekmiştir.

Birleşik Devletler'deki mütehassıslardan çoğu (WILDER, PECK, SPARKS ve JOHN), tedaviyi arzuya göre daha kullanışlı olarak tatbika ve her vakanın ihtiyacına uydurmaya yarayan, bu usulden çok memnun olduklarını bildirmektedirler. Bununla beraber usul 24 saatte hiç olmazsa iki enjeksiyona lüzum görülmesi gibi bir mahzur göstermektedir. Bu sebeple hastayı mükerrer enjeksiyonların zahmetinden korumak idealine uygun düşmemektedir.

İkinci bir usul *aynı şırıngada I. P. Z. ile I. R. i muayyen miktarda birbirine karıştırmak* olup bunun nisbeti ULRICH'e göre 3 kısım *I. R.* ile 2 kısım *I. P. Z.*, COLWELL'e göre 2 kısım *I. R.* ile 1 kısım *I. P. Z.* dir. Bu devamlı mahlûtların mahzuru pH'si 5 civarında bulunan bir mahlûl vermek olup bunda da — gerek çabuk, gerek ağır tesirli — bütün ensülin çöker. Bu sebeple tampon mahlûlleri kullanarak pH'yı 7,2 derecelik bir alkallenliğe getirmek lâzımdır (Mac BRYDE).

Üçüncü bir hal çaresi *mevcut ensülinleri tâdil etmektir.* Alelâde şekilsiz ensüline biraz çinko ilâve edilirse *billûrî ensülin* elde edilir. Bunun tesiri biyolojik bakımdan *I. R.* den az farklı olup ona karşı pratik bir üstünlüğü de yoktur (MARKS). *I. P. Z.* nin hazırlanmasında da iki çeşit tadilat yapılması teklif edilmiştir. Bunlardan birincisi *I. P. Z.* yi asidleştirmektir. O vakit süspansiyonun rengi açılarak berrak ve müstakar bir mahlûl elde edilmektedir. Bundan mâda *I. P. Z.* in, ilk tesirini daha çabuk elde etmek üzere, protamine ve çinkosunu azaltmak da kaabildir. Böyle bir *tâdil olunmuş I. P. Z.* Mac ROBERTS tarafından târif edilmiştir.

Nihayet *I. R.* ile *I. P. Z.* arasında *ortalama* tesir gösteren ensülinler bulmağa ve bunları muhtelif proteinlerle birleştirmeye de çalışılmıştır. Ensülünü timüsten istihsal edilen bir proteinle birleştirmek suretiyle meydana gelen *insuline - histone (I. H.)* ve *öküz alyuvarlarından* elde edilen bir albüminle ensülünün birleştirilmesi

mahsulü olan *insuline-globine* (I. G.) bu çeşit müstahzarlardan olup her ikisinde de *çinko* bulunmaktadır.

Bu muhtelif ensülinlerin karakteristik vasıfları Mac BRYDE ve REISS'den alınan aşağıdaki cetvelde gösterilmektedir:

Ensülin	PH	İlave edilecek proteinin nev'i	Manzara	100 ünitesinin tertibi	
				İlave edilen protein (mg.)	Çinko (mgr.)
Tâdil edilmiş protamine-zinc	7,2	Şom balığı menisi	Bulanık	0,625	0,1
Ticaretteki protamine-zinc ..	7,2	" " "	"	1,25	0,2
Asid (berrak) protamine-zinc . . . . .	3,4	" " "	Berrak	3,8	0,3
Hitone-zinc . . . . .	7,0	Timüs	Bulanık	3,2	0,2
Gobine-zinc . . . . .	3,7	Öözü kanı	Berrak	3,75	0,3
Cabuk imtisas eden (âlelade) ensülin . . . . .	3,0	Yok	"	Yok	—
Billüri ensülin . . . . .	3,0	Yok	"	Yok	0,02

Biz en çok incelenen ve yalnız kendisi ticarete çıkarılmış bulunan *insuline-globine* ile *insuline-histone'u* ve I. P. Z. in iki tâdilli şeklini anlatacağız.

#### A. — INSULINE-GLOBINE-ZINC

*Insuline-globine* ilkönce 1939 da REINER, SEARLE ve LANG tarafından Burroughs, Wellcome Co. (U. S. A.) ve lâboratuvarları araştırma şubesinde hazırlanmıştır. Bu madde berrak sarımsı bir mayi olup pH sı 3,7 dir ve terkibi şöyledir:

Insuline . . . . . 30 ünite  
 Globine . . . . . 3,04 mg.  
 Çinko (klorür) . . . . . 2,24 mg.

Ensüline ilâve edilen *globine* basit bir protein olup öküz karındaki alyuvarlardan kromojen kısmın ayrılmasıyla elde edilmiştir. Müstahzarın muhafazası için cm<sup>3</sup> üne 0,18 gr. krezol ilâve edilmektedir. Yukarıda bahsi geçen lâboratuvarlar bu çeşit ensülini kauçuk

kapaklı şişelerde ticarete çıkarmışlardır. Şişeler 5 cm<sup>3</sup> lüktür ve cm<sup>3</sup> de 40-80 ünite ensülin vardır.

REİNER ve yardımcıları köpeklerde yaptıkları tecrübelerle I. G. nin tesir süresinin I. R. dekinden hiç olmazsa iki misli olduğunu göstermişlerdir.

Tedavideki ilk tatbikat da 1939 da BAUMANN tarafından, hafif veya orta şiddette diyabet çeken 25 kişide I. G. nin tesiri incelenmek suretiyle yapılmıştır. Bu yeni ensülin iperglisemiye günde bir tek enjeksiyon yapmakla düzeltiyor ve hiç bir yerel (mevzii) reaksiyon da göstermiyordu. BAUMANN bu ilk müşahedesini üç yıl sonra da teyit etmiştir.

MARKS ensülin globini 10 diyabetlinin hastalık durumunu düzene sokmakta kullanmıştır. Kendisi ilâcın tesirinin enjeksiyondan 2-3 saat sonra görünmeğe başladığını ve ipoglisemik tesir devresinin epeyce sürdüğünü, fakat I. P. Z. dekine benzemekle beraber onun kadar uzun olmayıp âzamî 24 saatte nihavet bulduğunu müşahade etmiştir. Şu halde geceleyin ipoglisemi arızaları çıkmasını önlemek üzere, geç vakit dördüncü bir yemeğe hacet kalmaksızın, akşam yemeğinde yeteri kadar karbon idrat vermek kaabil olacaktır. Böylece I. G. karbon idratları bir günde yenecek yemeklere, I. P. Z. dekinden daha normal şekilde, tevzie elverişliydi.

ANDREWS ve GROAT I. G. nin I. P. Z. den daha aşağı dozda da tesir ettiğini ve müştereken tatbik olunan I. P. Z. ile I. R. in tesirsiz kaldıkları hallerde de diyabetlilerin durumlarını düzenlemeğe yaradığını görmüşlerdir. Kendileri, 24 saat bir tek I. G. enjeksiyonuna tâbi tutulan, hastalarda geceleyin ipoglisemi arızası çıkmasına hiç rastlamamışlardır.

DUNCAN ve BARNES I. G. nin tesirini 24 vakada incelemişler ve bunlardan beşini misal olmak üzere yazılarına almışlardır. Kendileri ipoglisemik tesirin, vakalardan birinden mâdasında, enjeksiyondan iki saat sonra kabili irae olduğunu görmüşlerdir. İlâç âzamî tesirini enjeksiyondan sonra 2-8 inci saatler arasında göstermekte ve bu tesir 18-24 saat devam etmekteydi. I. G. nin ipoglisemik tesiri, ilk 4 saat zarfında, aynı dozdaki I. R. e nazaran daha yavaş gözükmekteydi. Fakat tesir aynı dozdaki I. P. Z. dekinden daha çabuk olarak meydana geliyordu. Kan şekeri 8-10 saatte en düşük seviyesine inmekteydi. Şu halde I. G. öğle yemeğinden saat 16 ya kadar geçen müddet esnasında ipoglisemi reaksiyonları husule getirebilir. Bunu da karbon idratları gündelik 3 yemek arasında gereği gibi dağıtmakla veyahut ikindiye doğru karbon idratlı bir hafif

kahvaltı yapmakla önlemek kaabildir. ANDREWS ve GROAT gibi DUNCAN ile BARNES de aynı ünite de olmak şartıyla I. G. nin daha fazla ipoglisemik olduğunu kabul etmektedirler

BAILEY ve MARBLE I. G. i, orta şiddette, 12 diyabet vakasını tedavide kullanmışlardır. Kendileri bu ilâçtan memnun olduklarını; çünkü I. R. ile I. P. Z. arasında olmak üzere ortalama tesir gösterdiğini; bir tek enjeksiyonun ertesi gün hasta açken normal glisemi temin etmeğe yettiğini bildirmektedirler. Sabahleyin saat 7 de orta miktarda bir doz enjekte edilirse glisemi saat 11 e kadar yavaş yavaş yükselmekte; 11 ile 14 arasında aynı miktarda kalmakta; 14 den 17 ye kadar pek süratle inmekte; 17 den 22 ye kadar yavaş yavaş azalmakta ve bundan sonra ertesi sabahın 7 sine kadar gitgide, artmaktadır. Şu halde gece geç vakit hastaya dördüncü bir yemek vermeğe lüzum yoktur. Fakat öğleden sonraki devre başlangıcında gliseminin çabuk çabuk azalması, eğer öğle yemeğinde fazla karbon idrat verilmemiş veya saat 15 e doğru hafif bir kahvaltıda karbon idrat verilmemişse, sık görülen ipoglisemi arızalarına sebep olabilir. Sabahleyin zuhur eden orta derecedeki iperglisemiyi ise, günde bir defa yapılmakta olan, I. G. i sabah kahvaltısından 45-60 dakika önce tatbik etmekle önlemek kaabildir. Bu müellifler bu müstahzarın sebatlılığının faydası üstünde durmaktadırlar. Bu vasıf I. P. Z. de de, insuline - histone - zinc'de de yoktur

LEVITT ve SCHAUS yayınladıkları bir etüdlerinde I. G. nin tesiriyle I. R. ve I. P. Z. nin tesirlerini, aynı hastalarda bu üç müstahzarı da birbiri arkasına denemek suretiyle, kıyaslamaktadırlar. Kendileri alelâde insülinle günde asgarî üç enjeksiyon yapmağa mecbur olmuşlar ve böyle iken bile, bir gün içinde, gliseminin önemli değişiklikler göstermesini önleyememişlerdir. Insuline - protamine - zinc ile tek enjeksiyon yapıldığı zaman müstahzarın pek geç başgösteren tesiri 24 saatten fazla uzamakta ve geceleri, sık sık, ipoglisemi arızalarına sebep olmaktadır. Yerel reaksiyonlar da az görülmemiştir. I.G. de ise böyle reaksiyonlar hiç olmamış, âzamî tesir 8 saat içinde meydana gelmiş ve 18 saatte tükenmiştir. Insuline-globine kullanıldığı zaman enjekte edilmesine lüzum görülen ünite miktarı da diğer iki müstahzardakinden daha azdır. Enjekte edilen dozlar, ortalama olarak, şöyledir: a) hafif diyabetli 5 hastadan ibaret bir grupta I. R. ile üç seferde 55,5 ünite, I. P. Z. ile 32,6 ünite I. G. ile 22,2 ünite; b) hastalıkları orta şiddette ve komplikasyonsuz olmak üzere ağır derecede bulunan 9 diyabetliden ibaret bir grupta I. R. ile 92,9 ünite, I. R. Z. ile 64,5 ünite ve I. G. ile 39,1

ünite; c) Enfeksiyonla ihtilât etmiş veya bünyece kusurlu kimse-lerde husule gelmiş bulunan 23 diyabet vakasında I. R. ile 63,3 ünite, I. P. Z. ile 43,1 ünite ve I. G. ile 38,3 ünite.

1944 de MOSENTHAL elli kadar diyabetliyi I. G. ile ayakta tedavi etmiştir. Müşahedeleri yukarıda özetlenmiş olanlardan fark etmemektedir. Yalnız bir noktada onlardan ayrılmakta olup bu da bu müellife göre, I. G. nin ipoglisemik tesirinin ortalama olarak 12-16 saat sürmesi ve istisnâ olarak 24 saate varmasıdır. MOSENTHAL bazı hallerde aynı hastada I. G. ile I. P. Z. i teşrik etmeyi faydalı bulmaktadır.

I. G. hakkındaki bu elverişli yayınlardan mâda iki tane de *elverişsiz yazı* vardır. Bunlardan birinde LAWRENCE İ. G. ile İ. P. Z. in tesir tarzları arasında hiç bir esaslı fark bulmamaktadır. Şu halde bu iki çeşit ensüline bel bağlamak nâhak yere pratisyen hekimin zihnini karıştırmaktan başka bir şeye yaramıyacaktır. Bu yazılardan ikincisinde ise Mac BRYDE ile REISS I. G. ile tedavinin 16 vakadan 12 sinde kahvaltıdan sonra, glikozürüyle beraber, önemli bir iperglisemi çıkmasına mâni olamadığını; 9 vakada öğleden sonra müziç bir ipoglisemi çıkmasına sebep olarak bundan sakınmak üzere dördüncü defa yemek yemeğe lüzum görüldüğünü bildirmektedirler. Böylece I. G. nin tesiri 48 saatten az sürerek ertesi sabah hasta açken glisemiyi yükseltmektedir.

Şu halde insuline - globine - zinc'in *faydaları* da vardır, *mahzuruları* da.

**Faydaları** şunlardır:

a) I. G. *sebatlı* (stable) bir müstahzar olup buz dolabında tutulmak şartıyla, bozulmaksızın 18 ay kalır.

b) I. G. kolayca enjekte edilen bir mahlûldür. Ampul iyice çalkanmazsa müessir maddenin çoğunun dibe çökmesi gibi bir mahzur göstermemektedir.

c) Enjeksiyon yerinde yerel *allerjik reaksiyonlar* yapmamaktadır.

d) *İpoglisemi* yapma tesiri alelâde insulince protamine - zinc *arasındadır*.

e) Hafif veya orta şiddetteki diyabet vakalarını 24 saatte *tek enjeksiyonla* tedavi altında tutmağa yarar.

f) Ağır diyabet vakalarında, çabuk imtisas eden ensülinle, tamamlanmağa lüzum göstermesi I. P. Z. dekinden daha azdır.

g) Gündelik üç yemekte karbon idratların *daha normal dağıtıl-*

*mına* elvererek bunların, I. P. Z. de olduğu üzere, akşam ve hattâ gece yemeklerine fazla miktarda konmalarına lüzum bırakmaz. Dördüncü yemeğe lüzum görmek meselesine gelince bu yemeğin I. G. de ekseriya, öğle yemeğiyle akşam yemeği arasında, lâzım olduğunu görmüş bulunuyoruz.

h) I. G. nin bazı diyabet vakalarını tedaviye I. P. Z. ve bilhasa I. R. dekine nazaran *daha küçük* dozlarda kâfi gelmesi mümkündür.

**Mahzurları** şunlardır:

a) İperglisemik tesir her vakit tam 24 saat sürmemekle hasta açken de iperglisemiye meydan vermektedir.

b) Tesiri ilk 4 saatte pek az ve 8-10 uncu saatler arasında ise pek şiddetli olabilir.

c) Hastanın almasına müsaade edilen karbon idratların %55 ini 12 deki öğle yemeğiyle 15 deki kahvaltı gibi 4 saatlik bir müddet içinde sıkıştırmak mecburiyeti hâsil etmektedir. Bu hal hem fizyolojiye hem de insanların alışkanlıklarına uygun değildir.

Uğradığı bu birkaç tenkide rağmen insuline globine, hiç olmazsa günde sık sık ensülin enjeksiyonuna lüzum gösteren ve yerel reaksiyon yapması dolayısıyla kendilerine insuline - protamine - zinc yapılmasına imkân olmıyan vakaların tedavisinde, pek faydalı görülmektedir.

Pratikte I. G. derinlemesine olmak üzere deri altı dokusuna enjekte edilmeli ve bu esnada mayiın adale veya derme (edimme) kaçıp buraları tahriş etmesine meydan vermemelidir. İnsuline - globine ampülü, kullanılmazdan önce, vücut harareti derecesinde ısıtılabilir. Yalnız hararet 50 C. i aşmamalıdır. Enjeksiyon sabah kahvaltısından  $\frac{1}{2}$  - 1 saat önce yapılacaktır. Umumiyetle günde bir tek enjeksiyon kâfidir. Bazı ağır vakalarda mecmu dozun üçte ikisini sabahleyin ve geri kalanını akşam yemeğinden önce enjekte etmek faydalıdır.

Evvelce alelâde ensülinle tedavi edilmekte olan hastalarda I. G. ile başlangıç dozu bir gün evvelki I. R. dozunun  $\frac{2}{3}$  ünden  $\frac{1}{3}$  ine kadar olmalı ve bu haddi aşmamalıdır. Eğer bu doz hasta açken iperglisemiye izale edemiyorsa yavaş yavaş yükseltilmelidir. Eğer hastalık durumu I. P. Z. ile düzene sokulmuşsa ilk I. G. dozu ilâcın birikmesine meydan vermemek üzere, bir gün evvelki I. P. Z. dozunun  $\frac{1}{2}$  sini aşmamalıdır. İkinci gün I. G. dozu mütad I. P. Z. dozunun  $\frac{2}{3}$  üne çıkarılır. Sonra da, yavaş yavaş, hastanın ihtiyacına intibak ettirilir.

Rejim daha başlangıçtan itibaren I. G. nin tesir tarzına uydu-  
rulmalıdır. Vücudun tahammül edebileceği karbon idrat miktarını  
gündelik yemekler arasında  $\frac{1}{3}$  -  $\frac{2}{3}$  -  $\frac{2}{3}$  veyahut  $\frac{1}{6}$  -  $\frac{3}{6}$  -  $\frac{2}{6}$  nisbetinde  
tevzi etmekle, ipoglisemi arızaları çıkmaksızın, elverişli bir derk-  
leşme sağlanmış olur. İcabında saat 15 ile 16 arasında hafif bir kah-  
valtı da yapılır.

I. P. Z. müstesna, yeni ensülinlerin en önemlilerinin karakteris-  
tik vasıflarını uzun uzadıya bildirdiğimizden öteki tipleri, yalnız  
I. P. Z. veya I. G. den olan farklarını belirterek, kısaca gözden ge-  
çireceğiz.

## B. — INSULINE-HISTONE-ZINC

Ensüline timüsten çıkarılan bir protein ilâvesiyle elde edilen  
insuline-histone HAGEDORN ile yardımcılarının 1936 daki çalışma-  
larından beri malûmdur. Klinikte ilk denemesi de 1937 de E. ASOT-  
Tİ ile yardımcıları ve GRAY ile yardımcıları tarafından yapılmış-  
tır. Bu müellif gruplarının ikisi de I. H. nin uzun süreli bir tesir  
gösterdiğini bildirmişlerdir.

1941 de BARNES ile yardımcıları içine çinko katılmış bir I.H.Z.  
kullanmışlardır. Bu müellifler I. H. Z. in sabahları bir kere enjek-  
te edilmekle, birçok diyabetli de I. R. ve I. P. Z. den daha fazla  
olarak glisemiye normal seviyede tuttuğunu ve glikozürüyü izale  
ettiğini bildirmektedirler.

1942 de BAILEY ve MARBLE yeni ensülinlerden birçoğunu  
mukayeseli olarak incelemeğe başlamışlar ve 12 diyabetliyi I. H.  
Z. enjeksiyonuyla tedavi etmişlerdir. Bu hususta aşağıdaki netice-  
leri bildirmektedirler:

a) I. H. Z. geç imtisas eden bir ensülin (insuline - retard) olup,  
I. P. Z. gibi, asgarî 24 saat süre ile müessirdir.

b) I. H. Z. in tesiri I. P. Z. in tesirine pek benzemektedir. Ara-  
larındaki tek fark başlangıç tesirin daha çabuk olmasından ileri  
gelmektedir. Bunun sebebi de müstahzarda ihtimal bir miktar eri-  
miş ensülin bulunmasındandır. Buna karşı I. P. Z. de olduğu üzere  
geceleyin ipoglisemi husulünden korkulur ve yatmadan önce ye-  
mek yemek lâzımdır.

c) I. P. Z. in yerel reaksiyon yaptığı görülmemiştir.

d) Müellifler günde 40 ünitenden fazla ensülin tatbikine lüzum  
görülen diyabetlileri I. H. Z. ile tedavi etmenin I. P. Z. ile tedavi  
etmekten daha kolay olduğu ve çocuk diyabetinin bunlardan birin-

cisi ile tedavi etmenin ilgi değeri bulunduğu kanaatinde dirler. Buna karşı Mac BRYDE ile ROBERTS I.H.Z. ile diyabet durumunun düzene sokulmasını İ. P. Z. dekinden daha güç olduğunu 18 hastadan aldıkları neticelerle göstermişlerdir.

Ne olursa olsun İ. H. Z. gerçekte İ. P. Z. e pek benzemekte olup, insuline-globine gibi, ortalama tesirli bir müstahzar değildir.

### C. — ASİD INSULINE-PROTAMINE-ZINC (BERRAK)

Bu çeşit ensülin 1936 da G. B. WALDEN tarafından (BAILEY'in bildirdiğine göre) Eli Lilly lâboratuvarlarında (Amerika Birleşik Devletleri), müstahzarın pH si 3,3 ve 3,7 ye göre ayarlanmak ve ticaretteki I. P. Z. dekinden biraz daha fazla protamine-zinc ve gliserin ilâve etmek suretiyle, elde edilmiştir. Asid I. P. Z su halinde bulunan bir müstahzardır.

BAILEY ile MARBLE evvelce bahsedilen yazılarında bu yeni çeşit ensülinle orta şiddetteki 12 diyabet vakasında alınan neticeleri bildirmezden önce, 1942 ye kadar, bu ilâcın klinik tatbikatına dair hiç bir şey yayınlamamıştı.

Asid İ. P. Z., I. G. ile elde edilene benzeyen, bir ipoglisemi kurbu vermektedir. Şu halde bu da ortalama tesir gösteren bir ensülin dir (insuline intermédiaire). Bu sonuncu müstahzarda olduğu üzere asid insuline - protamine - zinc'in sebatlı olmak ve enjeksiyon yerinde reaksiyon yapmamak gibi iki başlı bir faydası vardır.

Bununla beraber I. G. ile kıyaslanırsa asid I. P. Z. in daha az kullanışlı olmak ve daha fazla nisbette ipoglisemi arızasına sebep olmak gibi iki başlı bir mahzuru da yok değildir. Mac BRYDE ile ROBERTS 11 diyabetlide berrak I. P. Z. in tesirini standard I. P. Z. ile kıyaslamışlar ve birinciyi ikinciden daha az tesirli bulmuşlardır.

### D. — TADİL EDİLMİŞ INSULINE-PROTAMINE-ZINC

1943 de Mac BRYDE ve ROBERTS tarafından yapılan bu tadil I. P. Z. i, ticarete bulunan nev'indekinin yarısı kadar protamine ve çinko ile hazırlamaktan ibarettir (581 inci sahifedeki cetvele bakıla). Bu müstahzarda pH derecesi 7,2 olup manzarası, aielâde I. P. Z. gibi, bulanıktır. Bu müelliflere göre tadil edilmiş I. P. Z. in tesiri iki safhalı olup ipoglisemik hassası %75 nisbetinde yavaş ve %35

nisbetinde hızlıdır. Bu sayede *tek bir* enjeksiyonla ticarettteki I. P. Z. ile I. R. in *müşterek* enjeksiyonlarındaki tesirleri elde etmek mümkündür.

Mac BRYDE ile ROBERTS ilk iki yazıları ile Mac BRYDE ile REISS'in az evvel çıkmış olan yazıları tadil edilmiş I. P. Z. in klinikte verdiği sonuçların ortalama ve gecikici ensülinlerle kıyaslanmasına aittir. Bu müelliflerin kanaatlerinin esaslı noktaları aşağıya çıkarılmaktadır:

a) Standard I. P. Z. ile tadil edilmiş I. P. Z. diyabetlilerin durumunu, umumiyetle, berrak asid I. P. Z. ile insuline-histone'dan daha iyi düzene koymaktadır.

b) I. G. günde 40 üniteden az ensüline lüzum gösteren diyabet vakalarında güzel sonuçlar vermektedir. Ciddî şekillere karşı, uzviyetin tahammül ettiği karbon idratların özel şekilde tevzii halinde bile, daha az tesirlidir. Bu gibi vakalarda ise tadilli I. P. Z. diyabet tezahürlerini, 24 saatte bir kere enjekte edilmekle, kontrol altına almaktadır. Günde 115 üniteye ihtiyaç gösteren ağır diyabet vakalarında bile bu usul başarı vermektedir.

c) Tadil edilmiş I. P. Z. in verdiği glisemi kurbu standard I. P. Z. kurbundan daha yayvandır. Çünkü açlık zamanındaki glisemi normal seviyede tutmak ve geceyin ipoglisemiye sebep olmamakla beraber, sabah kahvaltısı ve öğle yemeğinden sonra da kan şekerinin fazla yükselmesine meydan vermemektedir.

d) Tadil edilmiş I. P. Z., 2 kısım münhal billûrî ensülinle 1 kısım standard I. P. Z. mahlûtundan, daha iyi tesir etmektedir. Çünkü bu mahlût yemek üstüne iperglisemi hamleleri ve geceyin de ipoglisemi husulünü önliememektedir.

e) Yukarıda bildirilen müellifler diyabetlilerin hastalık durumunu düzene sokmak hususunda en iyi çareyi tadil edilmiş I. P. Z. i günde bir kere enjekte etmekte ve yahut muhtelif çeşit ensülinleri mecmu ünite bakımından aşağıdaki şekilde ve ayrı ayrı enjekte etmekte bulmuşlardır.  $\frac{4}{3}$  standard I. P. Z.,  $\frac{1}{4}$  I R.

f) Tadil edilmiş I. P. Z. in tesiri dört yıl süre ile 110 diyabetlinin tedavisinde denenmiştir. Bunlardan 98 inda, yani % 90 inda, bu tip ensülin memnu edici sonuçlar vermiştir. Bu 98 hastadan 63 ü (% 64) ciddî diyabet vakaları olup 24 saatte 40 üniteden fazla ensüline ihtiyaç gösteriyorlardı. Bazılarında ise 120 ünite enjekte etmek gerekiyordu ve bütün gruba bir günde yapılan ensülinin ortalama miktarı 73 ünite idi.

## NETİCE

Son zamanlarda meydana çıkan yeni ensülinler birbirlerinden farklı değerdendirler. Münhal billûrî ensülin alelâde ensülinin aynı olup bunların ikisi de çabuk tesir ederler.

Insuline-histone, ticaretteki insuline-protamine-zinc gibi, gecikici bir ensülinidir. Bu yeni çeşit ensülinin, standard I. P. Z. e nazaran, haiz olması muhtemel bulunan üstünlükleri kesin olarak belli değildirler. Buna karşı Mac BRYDE ve ROBERTS'in tadilli insuline-protamine-zinc'inin - iki safhalı tesirinden ötürü - vakaların çoğunda insuline-protamine ile alelâde ensülinin müştereken enjeksiyonlarına lüzum bırakmamak gibi bir üstünlüğü olması gerekmektedir.

Yeni ensülinlerden insuline-globine ve asid insuline-protamine gibi ikisi insuline-protamine'lerden daha çabuk ve şekilsiz veya billûrî münhal ensülinlerden daha yavaş olmak üzere ortalama bir süratle tesir etmektedirler. Bunlardan insuline-globine daha çok incelenmiş olup asid insuline-protamine'den daha değerli gözükmektedir. Çabuk ve ağır tesir eden müstahzarlar arasında bir de bu ortalama süratteki ensülinler bulunması, tedavinin özel diyabet vakalarına göre ayarlanmasına imkân verdiğiinden, hakiki bir kâr teşkil etmektedir.

Bazı hekimler son yıllarda ticaretteki ensülin çeşitlerinin bir düziye artmasını, zihin karışması ihtimallerinden dolayı, protesto etmektedirler.

Bu meseleyi doğru ve sağlam şekildé muhakeme edebilmek için nasıl bir noktai nazar tutulacağını kestirmek lâzımdır.

Eğer diyabetli hastayı pratisiyen hekim tedaviye devam edecekse onun basit şemalarından faydalanmak suretiyle tedavi yapması gerektiği âşikârdır. Bunun için de en çok iki çeşit ensülin maksada kâfidir: Çabuk tesir eden ensülin (alelâde şekilsiz ensülin daha iyi olmak üzere), ve ağır tesir eden ensülin. Ağır tesir eden ensülinin en iyisinin de klasik I. P. Z. mi, yoksa Mac BRYDE ve ROBERTS'in tadil edilmiş I. P. Z. mi olduğunu gelecek bildirecektir.

Buna karşı diyabetlilerin tedavisi mütehassıslara bırakılmışsa - ve yahut durumlarının düzene sokulması güç olan bazı vakalar onlara gönderilmişse - nüanslı şekilde hareket edebilmelerine imkân vermek üzere ellerinde çeşit çeşit ensülin müstahzarları bulunması faydasız olmayacaktır.

## BİBLİYOGRAFI

### A. — *Insuline-Globine*

1. ANDREWS, G. B. & GROAD, W. A. (1940), *New York State J. Med.*, 40, 913.
2. BAILEY, C. C., & MARBLE, A. (1942), *J. Amer. Med. Ass.*, 118, 683.
3. BAUMAN, L. (1939), *Amer. J. Med. Sci.*, 1948, 475.
4. BAUMAN, L. (1943), *Bull. New Engl. Med. Center*, 5, 17.
5. DUNCAN, G. G. & BARNES, C. E. (1941), *Amer. J. Med. Sci.*, 202, 553.
6. LAWRENCE, R. D. (1943), *Brit. Med. J.*, 2, 108.
7. LEVITT, A. & SCHAUS, J. P. (1942), *Med. Times, N. York*, 70, 187.
8. MARKS, H. E. (1941), *Med. Clin. North. Amer.*, 24, 649.
9. MOSENTHAL, H. O. (1944), *J. Amer. Med. Ass.*, 125, 483.
10. REINER, L., SEARLE, D. & LANG, E. H. (1939), *Proc. Soc. Expert Biol. N. Y.* 40, 170 ve (1939), *J. Pharmacol.*, 67, 330.

### B. — *Insuline-Histone*

11. BARNES, C. A., CUTTLES, T. D. & DUNCAN, G. G. (1941), *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, 72, 331.
12. BIASOTTI, A., DEULOFFU, V. & MENDIVE, J. R., *Prensa Med. Argent.*, 24, 1122.
13. GRAY, P. A., BISHOFF, F. & SANSUM, W. D. (1937), *Ann. Int. Med.*, 11, 274.
14. HAGENDORN, H. B., JENSEN, B. N., KRARUP, N. B. & WODSTRUP, I. (1936), *J. Amer. Med. Ass.*, 106, 177.

### C. — *Asid (berrak) insuline-protamine-zinc*

BAILEY, ve BARBLE in yukardaki 2 numaralı yazılarına bakıla.

### D. — *Tâdil edilmix insuline-protamine-zinc*

15. Mac BRYDE, G. M. & ROBERTS, H. K. (a) (1943), *J. Amer. Med. Ass.*, 122 ve (b) (1943); *J. Clin. Investig.*, 22, 791.
16. Mac BRYDE, G. M. & REISS, R. S. (1944), *J. Clin. Endocrinol.*, 6, 469.

E. — Diğer kaynaklar

17. COLWELL, A. K., IZZO, J. L. & STRYKER, W. A. (1942), *Arch. Int. Med.*, 69, 931.
18. JOSLIN, E. P., «Treatment of Diabets Mellitus = Şekerli Diyabet Tedavisi» (1940), Lea and Frosbisher, Publ., Philadelphia, 7 nci baskı.
19. PECK, F. B. (1943), *Ann. Int. Med.*, 18, 177 ve (1943), *J. Indiano Med. Ass.*, 36, 340.
20. SPARKS, M. I. & JOHN, J. H. (1943), *Ohio State Med. J.*, 39, 226.
21. ULRICH, H. (1941), *Ann. Int. Med.*, J., 72, 37.
22. WILDER, R. M. «Clinical Diabets Mellitus and Hiperinsulinizm = Klinik Şekerli Diyabet ve İperensülinizm» (1940), W. B. Saunders, Publ., Philadelphia.

## V. — TABİİ VE SENTETİK YENİ ÖSTROJENLER

1938 de DODDS tarafından diethyl-stilboestrol sentezinden önce malûm östrojen maddeler yalnız *tabii östrojenlerden* ibaret en çok kullanılanları da, beynelmilel adı *oestradiol* olan folikülündü.

Oestradiol, uzviyet ve bilhassa karaciğer tarafından çabucak tahrip edildiğinden, ağız yoluyla verilirse az tesir eder. Yağlı mah-lûl içinde adale yoluyla tatbiki kendini daha kullanışlı hale getirmekteyse de yine çabuk tahrip edilmekte olup haftada defalarla enjekte edilmesi gerekir. Tabii östrojenlerin daha uzun süre ile tesir etmelerini temin etmekte fayda gösteren bazı usuller vardır:

a) Oestradiol'un, *benzoate d'oestradiol* ve *dipropionate d'oestradiol* gibi bazı mürekkepleri, enjeksiyon yerinden, ağır ağır rezor-be (reşf) olmakta ve tesirleri az çok uzun bir müddet devam etmektedir.

b) Oestradiol veya mürekkeplerinin komprimelerinin *deri altı emplante* edilmesi - özel bir trokarla ensizyon yapmak suretiyle - bir östrojen deposu husule gelmesine ve bir kaç aylık ihtiyaca yetecek olan bu depodan uzviyetin lüzum gördükçe hormon çekmesine elverir.

Bu usullerden hiç birisi *yumurtalık yetersizliği tedavisi* meselesinin ideal şekilde çözümünü sağlayamamaktadır. Çünkü bir çok kadınlar hormon emplantasyonuna razı olmakta tereddüt ettikleri gibi adale içi enjeksiyonların aylarca tekrarlanması da hastalar için ağır bir yük teşkil etmektedir. Bundan dolayı daha kullanışlı östrojenler ve bilhassa *ağızdan verilmekle tesir eden* östrojenler bulmak üzere bir çok araştırmalar devam edegelmiştir.

Bulunan müstahzarlardan ikisi ilgi çeker gözükmektedir:

1) **Ethinyl-oestradiol**, 1938 de, Alman müelliflerinden INHOFFEN ve HOHLWEG tarafından oestradiol'deki 17 inci karbon yerine bir éthinyl grubu koymak suretiyle elde edilmiştir. Bu müstahzar ağızdan verildiği vakit oestradiol'dan 15-20 kerre daha müessirdir. Östrojen tedavisinin endike olduğu hallerdeki müessirliği GROPER ile BISKIND; WATSON; SALMON ile yardımcıları ve LYON ta-

rafandan tahkik olunmuştur. Ethinyl-oestradiol'in ağızdan verilen ortalama miktar dozları pek azdır; hücum tedavisi için günde 0,45 mg ve idame dozu olarak da günde 0,15 mg verilir. Bununla beraber ilâç mideye dokunabilir veya rahim kanamaları yapabilir.

2) **Oestrone sulfate** yeni tabii östrojenlerin en son bulunanlarından biri olup kısrakların idrariyle atılmakta olan bir çok konjüge östrojen cisimlerinin esas maddesini teşkil etmektedir. Bu madde ağızdan verilmekle pek ziyade tesir etmektedir. Kendisini ileride inceliyeceğiz.

\* \* \*

Sentetik östrojenlerin ilki olan *diéthyl-stilboestrol*'un bulunmasıyla tedavi alanına elde edilmesi kolay, maliyet fiyatı düşük ve ağızdan verildiği zaman gerek tecrübe hayvanlarında, gerek insanlarda şiddetle müessir bir müstahzar çıkmış oluyordu. Günde ortalama olarak ağız yoluyla 1 mg *diéthyl-stilboestrol* alınırsa tabii veya sun'î âdet kesilmesine ait vazifevî bozuklukların ortadan kalktığı malûmdur.

Bununla beraber *diéthyl-stilboestrol*'da bir dereceye kadar toksiklik yok değildir. İlk defa incelendiği vakit bazı müellifler bu meddenin kemik iliği faaliyetin azalttığını ve karaciğerde âfet yaptığını iddia etmişlerdi. Bu iddialar doğru çıkmamışsa da DODDS'un sentetik östrojeni sık sık bulantı ve kusma yaptığı gibi bazan baş ağrısıyla baş dönmesine ve daha nadir olarak da deri reaksiyonlarına sebep olmaktadır. Nihayet ilâç alındığı sırada hastaların memelerinde nahoş ve ağrılı bir gerginlikten ve tedavi kesildikten sonra da rahim kanamasından şikâyet ettikleri olabilir.

*Diéthyl-stilboestrol*'un sebep olduğu tahammülsüzlük arazlarına oldukça sık raslanmakta olup nisbetleri vakadan vakaya % 10-60 arasında değişmektedir. Hastalardan bazıları müessir dozlara kadar çıkmamakta, hazım cihazı tahammülsüzlüğü tedaviyi kesmelerine sebep olmaktadır. Diğer bir kısmında ise âdet kesilmesinden ileri gelen rahatsızlıklar geçmekte fakat ilâcın verdiği arızalar kendilerini bir o kadar rahatsız etmektedir.

*Diéthyl-stilboestrol*'ın sebep olduğu tahammülsüzlük arazları farklı şekilde izah olunmuşlardır: FINCH hazım cihazı bozukluklarının allerjik mahiyette olduklarını iddia etmektedir; FRED ile yardımcıları ise bundan sentetik östrojenin ümörlerle (ahlât) dokularda sodyum retansiyonuna (ihtibâs) sebep olmasından ileri

geldiklerini göstermekte ve mide mukozasındaki ödemin de bu düşüncüyü isbat ettiğini söylemektedirler. Bu son müellifler tedaviye, amonyom klorür gibi, diüretik bir madde teşrik edilirse mide tahammülsüzlükleri vakalarının azalacağını tahmin etmektedirler (GREENHILL ve FRIED).

Sebebi ne olursa olsun diéthyl-stilboestrol'un mahzurlarını azaltacak bir çare bulmak üzere bir çok araştırmacılar çalışmışlardır. Elde edilen sonuçlar üç çeşittir:

a) Diéthyl-stilboestrol bazı asidlerle birleştirilirse toksikliğinin azalacağı isbat edilmiş bulunmaktadır. Böylece GREENE ile ROSS *dipropionate de diéthyl-stilboestrol*'un sebep olduğu tahammülsüzlük hâdiselerinin saf diéthyl-stilboestrol'dakinden iki kere daha az olduğunu meydana koymuşlardır. FREED de *dipalmitate de diéthyl-stilboestrol*'un pratik bakımdan tâlî teşevvüslere sebep olmadığını, bundan mâda enjekte edilince gayet ağır rezorbe olmak ve bu suretle tesiri pek uzun sürmek gibi bir üstünlüğü bulunduğunu bildirmiştir.

b) Diéthyl-stilboestrol'un formülünü değiştirmek de denenmiştir. Tecrübe edilen müstaklardan *méthyl-stilboestrol* metilsiz müstahzara benzer bir östrojen tesir göstermiştir (GESCHINKTER ile BARNES; ELDEN). Fakat müessir dozda verilince c da *diéthyl-stilboestrol* kadar bulantı yapmaktadır (ABARBANEL). « *Hexoestrol* » adıyla tanınmakta olan diğer bir müstak, *dihydro-diéthyl-stilboestrol*, ise hakikî üstünlüklere sahip gözükmekte olup bu maddeyi ileride etraflıca anlatacağız.

e) Ağız yoluyla tesir eden fakat diéthyl-stilboestrol ile kimya bakımından yakınlığı olmıyan başka sentetik östrojenler de bulmağa çalışmıştır. ROBSON ve ECHONBERG *D. B. E.* ve yahut « *α-di* (P. ethoxyphényl) <sup>B</sup> - phényl-bromo-éthylène'in östrojen hassası olduğunu meydana koymuşlardır. Ağızdan verilen östrojenler arasında tesiri en uzun süren madde bu müstahzardır gibi gözükmektedir. Yalnız henüz insanda denenmemiştir. Buna karşı yine sentezle elde edilen iki madde, *octofolline* ile *dinoestrol*. ilgideğer neticeler vermişlerdir. Bunlardan bahsedeceğiz.

\* \* \*

Tabii ve sentetik östrojenler hakkındaki araştırmalar son yıllarda işte böyle bir gelişme göstermiş bulunmaktadır. Bunlar

arasında dört madde pratikte gerçekten faydalı gözükmektedir: Oestrone-sulfate, hexoestrol, octofolline ve dinoestrol.

Bu dört yeni kimya maddesini incelerken kendilerini kıyaslamak gereken oestradiol ve diéthyl-oestradiol'un, aşağıdaki hususlarda gösterdikleri hassa ve mahzurları hatırdan çıkarmamak lâzımdır :

- 1° Toksik teşevvüşlerin nisbet ve vehameti,
- 2° Hayvandaki tecrübî tesirleri,
- 3° Tedavi bakımından insandaki değerleri.

Bununla beraber halen müelliflerden bir çoğunun hayvandan alınan neticeleri (bilhassa sıçanlardakileri) östrojenin klinikteki tesirini ölçmek hususunda muteber bir miyar olarak kabulde tereddüt ettiklerini de bildirelim.

Diğer taraftan östrojen maddelerinin insan tedavisindeki değerlerine ait incelemelerin, bu maddelerin ulu orta kullanılmaları yüzünden, müphemliklere düştüğü de olmaktadır. Amerika tabipleri Birliğinin «Farmasi ve Kimya Meclisi», tabii ve sentetik östrojen maddeleriyle yapılacak tedavinin kesin ve münakaşalı endikasyonlarını, 1942 de, aşağıdaki şekilde tesbit etmiştir:

a) *Kesin endikasyonlar :*

Tabii veya sun'î (cerrahî, radyoterapik) âdet kesikliğinin vazomotöz ve asabî teşevvüşleri;

Senil vajinit ve ferç kraurosis'i;

Çocukların gonokoksik vülvovajiniti;

Süt gelmesini önlemek veya kesmek.

b) *Münakaşalı endikasyonlar;*

Vazifevî amenore;

İptidaî dismenore;

Genç kızlardaki menoraji;

Vakit vakit memlerin ağrması ilâh...

Binaenaleyh östrojen maddelerin müessirliğini birbirleriyle, patolojik temelleri kesin olarak yumurtalık ifrazı yetersizliğine dayanan âfetlerin tedavisinde, kıyaslamalıdır. Diğer taraftan gerekli dozların vakadan vakaya değişeceğini de gözden kaçırmamalıdır. Âdet kesilmesinin vazifevî değişikliklerini izale ve yahut senil vajinitlerle ferç kraurosis'lerini iyi etmek üzere, umumiyetle, 1-5 mg. diéthyl-stilboestrol dozu kâfi geldiği halde iptidaî amenoreyi iyi etmek, vazifevî metrorajiyi durdurmak veya süt gelmesini kesmek için aynı maddeden 5-15 mg vermek gerekir.

## A. — OESTRONE-SULFATE

Oestrone-sulfate *ağız yoluyla tesir eden tabii bir östrojendir.*

1943 de Ayerst, Mc Kenna ve Harrisson Ltd. lâboratuvarları (Birleşik Devletler), kısarak idrarından çıkarılmak ve içinde oestrone-sülfate hâkim olarak bulunmak üzere, «Premarin» adıyla bir konçüğe östrojenler kompleksi hazırlamışlardı. Oestron sulfate saf halde elde edilmiş olmayıp bütün kompleks ihtiva ettiği oestrone sulfate'a göre doze ediliyordu. Premarin 0,50-; 8,81 ve 1,25 miligramlık *Komprimeler* halinde bulunmaktadır.

1. **Hayvandaki östrojen tesir.** — Oestrone-sulfate hayvanlara hazım yolundan verilmekle kuvvetli bir tesir göstermektedir: FREED, EISIN ve GREEHILL bu müstahzarı, farelerde, oestrone'dan kat kat müessir bulmaktadırlar. GLASS ile ROSENBLUM bu maddeden 1,25 miligramın faredede 600 ünite oestrone'a ve maymundada 7,000 ünite oestrone'a muadil tesir gösterdiğini hesaplamaktadırlar.

2. **Kadınlarda âdet kesilmesine olan tesiri.** — Oestrone-sulfateın âdet kesilmesinin vazifevî teşevvüşlerinin tedavisindeki tesiri hakkında bir çok yazı yayınlanmıştır.

Günde üç müsavi kısımda olmak üzere **tatbik edilen dozlar** küçük (1,25 mg), orta (2,50 mg) ve yüksek (3,35 mg) olabilirler. Umumiyetle küçük dozları kullanmak kâfidir. Bu dozlar 7-11 gün süre ile verilmektedirler. Bundan sonra *idame dozu* olarak 2 günde bir takriben 1,25 mg. verilmesi vazomotör veya asabî teşevvüşlerin avdetini önlemeğe yeter.

Elde edilen *neticeler* diğer tabii ve sentetik östrojenlerin terapötik dozlarının verdiği sonuçlara muadildir. HARDING, oestradiol'e nazaran, günde 1,25 mg olmak üzere ağızdan verilen oestrone-sulfate'ın hastayı haftada üç kere 10,000 ünite folikülin enjeksiyonu kadar rahat ettirdiği kanaatinde. Diéthyl-stilboestrol'e nazaran FREED, EISIN ve GREENHILL 1,25 mg oestrone-sulfate'ı 0,5 stilboestrol'dan daha fazla fakat, 1,0 mg. stilboestrol'dan daha az müessir bulmaktadırlar. SEVRINGHAUS ile ST-JOHN ise oestrone-sulfate'a bundan da yüksek bir terapötik değer vermektedirler. Çünkü bu maddenin 1,25 miligramınının 1,0 mg diéthyl-stilboestrol'den daha iyi ve ihtimal sonuncunun 3-5 miligramı kadar tesir ettiğini düşünmektedirler.

*Hasta yekûnu* bakımından oestrone-sulfate öteki östrojenlerin hepsinden daha iyi sonuçlar vermektedir. 48 hastayı bu müstahzarla ve diğer 72 hastayı 9 çeşit muhtelif östrojen cisimleriyle tedavi eden FREED ve HAIR premarin'in âdet kesilmesi teşevvüçlerini rahat ettirme toplamının diğer östrojenlerdekinden iki kere daha fazla olduğu kanaatindedirler.

*Kalite bakımından* da oestrone-sulfate ile elde edilen sonuçlar şu sebepler dolayısıyla daha mükemmeldir: Bu yeni östrojen daha az toksik olduğu gibi hastaya dikkat değer bir iyilik hissi de vermektedir.

**Toksik reaksiyonlar.** — Günde 1,25 - 3,75 mg. oestrone-sulfate alan 152 vakada FREED, EINSIN ve GREENHILL yalnız şu arazları kaydetmektedirler: Küçük doz tatbik edilen vakalarda 1 mide bulantısı, orta doz tatbik edilen vakalarda 2 mide bulantısı ve 2 baş dönmesi, yüksek doz tatbik edilen vakalarda 5 mide bulantısı ve 4 baş dönmesi. Tedavi kesildikten sonra da yalnız 3 vakada rahim kanaması görülmüş olup bunlardan 5 i küçük dozla tedavi olumaktaydı.

Kendilerine ceman 111 seferlik oestrone-sulfate kürü tatbik edilen 48 kadınlık diğer bir seride de FREED ile HAIR şunları kaydetmektedirler: 11 metroraji, 4 vakada memeler hizasında ağrı, 1 kerre deri döküntüsü (erüpsiyon) veya baş dönmesi, 2 kere de ipogastrik (hasalî) kramp. Mide bulantısı 14 kere zuhur etmişti. Arızaların nisbeti tatbik edilen dozlara müvazı gitmektedir. GRAY günde 1,25 mg. premarin alan 64 kadından yalnız birinde mide bulantısı ve tedavi kesildikten sonra da 4 ünde metroraji görmüştür.

HARDING, 116 sı günde 1,25 mg. veya daha az oestrone-sulfate alan, 138 hastada 2 vakadan fazla mide bulantısı, 1 vakadan fazla baş dönmesi ve tedavi bırakıldıktan sonra 15 vakadan fazla metroraji kaydetmemektedir.

GLASS ve ROSENBIUM günde 1,25-3,75 mg. lık dozlarla tedavi edilen 71 hasta arasında yalnız kolelitisli bir kadındaki mide bulantısıyla, kendinde yerel âfetler bulunan bir kadındaki vajen kanamasından başka bir arızaya raslamamışlardır. Buna karşı, distilboestrol ile tedavi edilen, 74 hastada % 37 nisbetinde mide bulantısı, sık görülen metrorajiler bulunduğu gibi diğer toksik reaksiyonların nisbeti de % 15 dir.

Hülâsa hazım cihazı tahammülsüzlüğüne ait reaksiyonlar dié thylstilboestrol'dakinden daha az ve daha hafiftir. Çünkü yukarıda

adları bildirilen müellifler bu reaksiyonlar dolayısıyla tedaviyi kesmeğe lüzum görüldüğünden bahsetmektedirler.

**İyilik hissi.** — Diéthyl - stilboestrol tedaviyi yarım bırakmayı gerektiren tahammülsüzlük reaksiyonları göstermese bile ekseriya keyifsizlik ve düşkünlük halleri husule getirir, hasta da bunlardan şikâyet eder. Buna karşı premarin dikkat değer bir iyilik hissi uyandırmakta olup FREED, EISIN; GREENHILL; GRAY; HARDİNG bu hale işaret etmektedirler. Bilhassa diéthyl-stilboestrol'dan oestrone - sulfata geçilirse iyilik hissi daha belirli olmaktadır (FRIED ve HAIR).

**3. Premarin'in özel endikasyonları.** — TURNER ve HAMBLER *vazifevî amenore* veya *metrorajî* hallerinin tedavisinde oestrone-sulfate'in tesirinden pek memnun olduklarını bildirmektedirler.

Bu müellifler *vazifevî amenore* çeken 18 kadını, birbiri arkasınca 20 gün, ağız yoluyla 2,5-5 mg. premarin vermek ve her bir kür arasına 10 gün fasıla vermek suretiyle tedavi etmişlerdir. 68 âdet devresine şamil bulunan tedavide 48 defa âdet geldiği görülmüştür. Âdet, tedavi kesildikten, 6 gün sonra başlamakta ve 4,5 gün sürmekteydi. Kanama bunlardan yalnız 17 sinde, günde 15 miligrama kadar varan, daha yüksek dozlarla elde edilmiş; başarısızlık sade 3 kadında görülmüştür.

*Vazifevî metrorajilerde* günde 5 - 12,5 mg. premarin, 14 hastadan 13 ünde, ortalama 4 günde kanamayı durdurmuştur. Bundan sonra, devrî olmak üzere ayda 20 gün tedavi yapılmasıyla âdetler normal hale gelmiştir.

Yukarıda sayılan müelliflere nazaran ilgi değer bir olay da premarin sayesinde âdetlerin gerçekten düzene sokulması, amenore vakalarının bazan diéthyl - stilboestrol ile tedavisinde görülen, fazla ve uzun süreli rahim kanamalarına asla raslanmamasıdır.

**4. Netice.** — Ağız yoluyla verilmekle tesir eden yegâne tabii östrojen, éthinyl - oestradiol ile beraber, oestrone - sulfat'dır. Bu sonuncu madde de gerek evvelkinden, gerek diéthyl - stilboestrol'dan daha az toksik olup hazım cihazı tahammülsüzlüğüne nadiren meydan vermekte, fakat epeyce vakada tedaviden sonra metrorajî yapmaktadır.

## B. — DINOESTROL

Dinoestrol ağız yoluyla tesir eden sentetik bir östrojendir.

Bu madde diéthyl - stilboestrol ile yakınlığı olmayan bir kim-

yevî cisim olup  $\gamma\delta$  -di-p-hydroxyphenyl-  $\Delta\beta\delta$  -hexadiene formülüne cevap vermektedir. Dinoestrol'un sentezi 1938 de DODDS, GOLD-BERGER, LAWSON ve ROBINSON tarafından yapılmış, fizik has-saları da CAMPBELL ve yardımcıları tarafından incelenmiştir. 1938 de EMMENS, o zamana kadar bilinmekte olan östrojenler arasında, ağızdan verilmekle farelerde en müessir olanın dinoestrol olduğunu bildirilmiştir. Bir İngiliz müstahzarı olan dinoestrol, şu üç lâboratu-varda 0,1 ve 0,3 mg. lik komprimeler halinde yapılmaktadır: Boots Pure Drug Co. Ltd; British Houses Ltd ve Glaxo Ltd.

Dinoestrol klinikte az incelenmiş olup hakkında yalnız iki yazı çıkmıştır.

1942 de BARNES bu maddeyi, diéthyl - stilbroestrol'dan on ke-re daha kuvvetli bularak, *süt ifrazını durdurmakta* kullanmıştır. Gerçekte de günde 0,5-1.0 mg. dinoestrol verilince süt ifrazı kesil-miştir.

1944 de aynı müellif, *tabîi vèya sun'î âdet kesilmesine* uğramış bulunan 7 kadında 4 *senil vajinit* vakasının tedavisinde aldığı ne-ticeleri bildirmiştir. Ağız yoluyla günde iki defa 0,1 mg. verilmek üzere 4 hafta süren tedavi sonucu âdetten kesilme vakalarının beşi tamamiyle rahat etmiş, geri kalan ikisi ise kısmen ferahlamıştır. Vajinit vakaları da iyileşmiş ve salâh göstermiştir.

Îlâç toksik olmayıp sebep olduğu yegâne reaksiyon hafif bir metroraji ve geçici bir düşkünlük halidir. Tedavi edilen hastalardan hiç biri hazım bozukluğundan şikâyet etmemiştir. Bu vaka serileri bir netice çıkarmağa yetmeyecek kadar sınırlıdır. Yalnız dinoestrol'un toksisitesiz gözükmesi ve ağızdan gayet küçük dozlarda müessir olabilmesi kayda değer.

### C. — HEXOESTROL.

Diéthyl-stilboestrol müstaklarından olan hexoestrol, 1938 de CAMPBELL, DODDS ve LAWSON tarafından sentez yoluyla elde edilmiştir. Bu madde *hydro-diéthyl-stilboestrol* veyahut 4:4, dihy-droxyphenyl droxyphényl -  $\gamma\delta$  - hexane'dir.

Bu sentetik östrojen ağız yoluyla veya parentral olarak müessir-dir. Sebep olduğu toksik reaksiyonlar da diéthyl-stilboestrol'dakiler-den azdır. Wm. S. Merrell Co., Cincinati lâboratuvarlarında (Birle-şik Devletler) yapılmıştır.

1. **Tecrübî tesiri.** — CAMPBELL, DODDS ve LAWSON hexo-estrol'un faredeki tesirini göstermişlerdir. Bu maddeden 0,2 mikro-

gram<sup>1</sup>) vakaların % 100 ünde oestrus halinin zuhuruna sebep olmaktadır. Aynı müellifler 1939 da da hexoestrol'un tesirini, veynen müsavi olmak şartıyla, oestradiol ile diéthyl - stilboestrol tesirinden daha kuvvetli bulmuşlardır.

Hexoestrol'un tecrübî toksikliği pratik bakımdan sıfırdır. Çünkü kan ile idrarın müşekkel veya kimyevî unsurlarında hiçbir değişiklik yapmamakta, elektrokardiyogram ve serci türki anomalilerine sebep olmamaktadır (KARNAKY).

**2. Tedavideki tesiri.** — Hexoestrol - kimya bakımından faal olduğu halde — tecrübî müşahedelere rağmen diéthyl — stilboestrol kadar müessir değildir.

a) *Ağız yoluyla* diéthyl - stilboestrol'da icap edenin 5-10 misli bir miktar vermek gerekir ki, bu da 5-15 miligram eder. Bu miktar günde 3 müsavi doz halinde verilecektir. Müessir dozlar da tedavinin gerek hücum safhasında gerek idame devresinde hastadan hastaya pek ziyade değişmektedirler.

Bununla beraber hexoestrol'un kıymetli üstünlükleri vardır:

1) Müessir dozları hazım cihazında pek hafif tahammülsüzlüklere sebep olmaktadır. Pratik bakımdan da tedaviden sonra metro-raji yapmaktadır;

2) Diéthyl - stilboestrol'a karşı dayanıklı bazı hastalara da tesir eder;

3) Çok uzun süre ile hiç zarar vermeden kullanılabilir.

Yayınlanmış olan klinik neticeler arasında şunları sayalım:

Hexoestrol'un klinikte denenmesine ait ilk incelemeler 1940 da BISHOP ve yardımcıları tarafından yayınlanmıştır. Bu müellifler 155 hastadan ibaret olan ilk vaka serilerinde 5 miligram diésterol - veya dipropionate de stilboestrol %21,6 nisbetinde toksik reaksiyon verdiği halde aynı dozdaki hexoestrol ile bu nisbeti %4,5 olarak kaydetmektedirler. Günde 2 miligram verilmek şartıyla tahammülsüzlük nisbeti diéthyl - stilboestrol'da %22,9; dipropionate de stilboestrol'da %30; hexoestrol'da ise %5 dir.

FREED günde 3-5 mg. hexoestrol vermekle âdet kesilmesinin vazifevî teşevvüslerinde iyi neticeler almış ve mide bulantısı, aynı dozdaki diéthyl - stilboestrol'a nazaran, %50 daha az olmuştur.

BIENER ve COMPTON âdetten kesilmiş 80 kadının 5 mg. hexoestrol ile tedavisinde memnun edici neticeler almışlar ve hiç bir hazım arızasına raslamamışlardır. Dismenore dolayısıyla yapılan

<sup>1</sup>) Mikrogram, gramın milyonda biridir (mütercim).

tedavilerde günde 1-20 mg.lık dozlar âdet devrelerinin %50 sinden fazlasında hastaları rahat ettirmiştir. Müellifler çocuk vülvovajinitlerinin tedavisinde bu madde ile, aynı dozdaki diéthyl - stilboestrol-dakinden daha iyi sonuçlar elde etmişlerdir.

COTTY ile yardımcıları hexoestrol'u diéthyl - stilboestrol'dan daha müessir bulmaktadırlar. Çünkü bu maddelerden birincisiyle 5,5 ay tedavi edilen 100 hastada %85,5 nisbetinde olmak üzere mükemmel (arazların tamamıyla kaybolması) veya iyi neticeler alındığı halde ikincisiyle 7,5 ay tedavi gören 110 hastada iyi veya mükemmel addedilen sonuçların nisbeti %62,2 dir. 111 hastadan 11 inde toksik reaksiyonlar görülmüş olup bunların müfredatı şöyledir: 7 tane mide bulantısı, 2 tane kusma, 1 tane ürtiker ve 1 tane baş ağrısı. Vakit vakit her iki ilâcı da alan 46 hastadan 10 tanesi diéthyl - stilboestrol'a dayanamadıkları halde hexoestrol'a dayanmışlardır. Bu halin aksi ancak 2 vakada görülmüştür.

Mc ELROY ile CLARK ameliyatla kısırlaştırılmış 42 kadına 6 mg. veya daha fazla héxoestrol vermekle iyi sonuçlar almışlar ve toksik reaksiyon görülmemiştir.

KARNAKY'nin bildirdiği önemli bir istatistikte, ağız yoluyla veya enjeksiyonla 5 mg. diéthyl - stilboestrol alan, 2,223 kadında mide bulantısı nisbeti %87 ye vardığı halde ağız yoluyla 6 mg. hexoestrol alan 152 hastada aynı teşevvüş nisbetinin %13 olduğu tesbit edilmektedir. Bir müellif hastalarının %89 unda âdet kesilmesi teşevvüşlerini, tedaviden sonra metroraji olmaksızın, yatıştırmıştır.

b) Bazı müellifler *hexoestrol'un adale yoluyla enjeksiyonunu* tecrübe etmektedirler.

Meselâ KARNAKY âdetten kesilmiş kadınların müstahzardan 30 mg.'ın sık sık adale içi enjeksiyonuna, mideleri bulanmadan, dayandıklarını ispat etmiştir. Bu müellif, vazifevî metrorajilerde, adale yoluyla veya doğrudan doğruya rahim adalesine 100-250 mg. hexoestrol enjekte edilmesinin kan kesici tesiri üstünde bilhassa durmaktadır. Kendisi, bu suretle, tedavi ettiği 18 hastanın 18 ini de iyi etmiştir.

ERSENER ve yardımcıları 150 hastaya münhasıran parentral yoldan hexoestrol tatbik etmişlerdir. Bunlardan 89 u âdetten kesilmiş kadınlardı (âdet kesilmesi 61 inde tabii olup 19 unda cerrahî idi). Kullanılan dozlar küçüktü: Orta şiddetteki vakalara, *yağlı mahiül* içinde, haftada 1-2 mg., ciddî vakalara da 3-4 mg. tatbik ediliyordu. *Sudaki süspansiyonlar* evvelkilerden iki kere daha kuvvetli gözükmekte ve onlardaki miktarın yarısından fazlasını gerek-

tirmektedirler. Tedaviye bu dozlar üstünden 2-4 ay devam olunduktan sonra miktar, her gün ağızdan verilmek üzere, 0,5-1 mg. a indirilmektedir. Hastalardan bazıları, böylece, birbiri arkasına 27 ay tedavi edilmiş olup kullanılan miktarlar vaka başına 1-4 mg. lık 42 enjeksiyon ve ağız yoluyla 522 mg. lık komprime düşmektedir. Bu müellifler vakaların hepsinde, istisnasız, iyi sonuçlar aldıklarını ve tahammülsüzlük reaksiyonlarının pek az olduğunu bildirmektedirler: Topu topu 2 vakada bulantı ve 1 vakada baş dönmesi çıkmış, bunlar da dozlar azaltılınca geçmişlerdir. Metroraji nadiren görülmüş olup ya dozların azaltılmasını veyahut geçici olarak tedaviyi kesmekle ortadan kaldırılmıştır.

3. — **Dipropionate d'exoestrol (süt ifrazının kesilmesi).** — *Yüksek dozda verilen östrojen maddeler ihtimal ipofiz ön fussyunun faaliyetini azaltarak, süt ifrazını kesmektedirler.*

Süt ifrazını durdurmak üzere diéthyl - stilboestrol kullanılması hakkında birçok İngiliz ve Amerikan çalışmaları yayınlanmış olup bunların bir listeleri PRESCOTT ile BASDEN'in son yazılarında çıkmıştır.

Bu çalışmaların incelenmesi şu sonuçlara varmaktadır:

a) Emzikli kadınlarda stilboestrol'un tesiri azdır (STEWART ve PRATT).

b) Gerekli doz, 4-5 gün devam olunmak üzere, günde 5-15 mg. dır. Yalnız bazı vakalarda tedaviye 7-10 gün devam etmek gerekir.

c) İlâcın tesiri tam değildir (CONNALY ve yardımcıları). Memelere bazan, stilboestrol'un kesilmesinden 4-9 gün sonra, tekrar süt dolmaktadır. O vakit tedaviye tekrar başlamak gerekir. MUCKLE tedavi ettiği 200 emzikli kadından %40 ına ikinci bir sefer stilboestrol tatbikine mecbur olduğu gibi BARNES de kendi vakalarının üçte birine böyle yapmak zorunda kalmıştır.

Süt ifrazını kesmek üzere diğer östrojenler de kullanılmıştır: Önce de zikredilen *dinoestrol* (BARNES) ve BARNES'in müsvavi dozda daha az müessir bulmasına rağmen hexoestrol (BISHOP ve yardımcıları) gibi.

*Androjenlerin* süt ifrazı üzerine *stilboestrol*'dan daha kuvvetli tesir ettikleri anlaşılmıştır. DUFFY ile CORSARO, enjeksiyonlar kadının doğurmasından 3-4 gün sonra yapılmak şartıyla, 2-3 defa 25 mg. *testostérone* enjekte etmekle meme ifrazını durdurmuşlardır. Bununla beraber KURZROK ile D'CONNEL gerekli tesiri elde etmezden önce bazan 3-7 gün zarfında 25 mg. *testostérone*'dan ikişer

doz enjekte etmek lâzım olduğunu bildirmektedirler. SIEGLER ve SILVERSTEIN süt ifrazını *dipropionate de testostérone*'dan, on ikişer saat ara ile yirmi beşer miligram enjekte etmek şartıyla, 25-125 mg. vermektir kesmektedirler. LASS meme ifrazını 25 mg. *méthyl-testostérone*'u mükerreren enjekte etmek şartıyla 48 saatte kesmekte ve bu hususta ceman 250-350 mg. ilaç kullanmaktadır. Süt ifrazını daha tedavinin ilk gününde kesebilen (25 vakadan 7 sinde) biricik ilaç da budur.

PRESCOTT ve BASDEN 1944 de hexoestrol'un bir esterini, *dipropionate d'hexoestrol*'u, kullanmışlardır. Bu maddeyi Londra'da Wellcome physiological Research Laboratories'den Dr. BROWN-LEE hazırlamıştı. Bu yeni müstahzarın bütüğe ermemiş dişi fareye ağızdan verildiği zaman hexoestrol derecesinde olmıyan östrojen tesiri, enjeksiyonla tatbik edildiği vakit, ondan üç kere daha kuvvetli idi.

BRESCOTT ve BASDEN kaabili zerk dipropionate d'hexoestrol'u yeni doğurmuş 44 kadında denemişlerdir. Yağlı mahlûlde bu maddeden 12,5 mg.ının doğumun ilk 3 günü içinde *bir kere* enjekte edilmesi, vakaların %66 sinda, süt ifrazını kesmeğe yetmektedir. Vakaların %18 ini tedaviye 3 gün devam etmek gerekmede ve %2 sinde ikinci bir seriye lüzum görülmekte olup başarısızlık yalnız bir vakada görülmüştür. Beş vakada da enjeksiyonlara süt ifrazı teessüs ettikten sonra başlanmıştı (doğurmazdan itibaren 5 inci, 7 nci ve 21 inci günlerde). Vakaların 4 ünde bir tek ve beşincisinde iki enjeksiyonla, ilk 4 kadında tedaviye başlandıktan itibaren 3 üncü ve sonuncuda beşinci günde, süt ifrazı kesilmiş bulunuyordu.

Bu çalışmadan anlaşıldığına göre kaabili zerk dipropionate d'hexoestrol süt kesici maddeler arasında en müessiri gibi gözükmektedir.

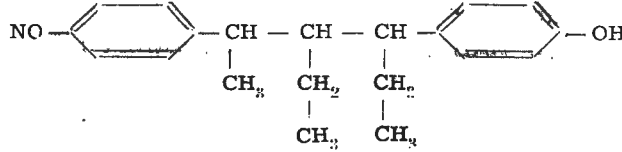
**4. Netice.** — Böylece hexoestrol, günde 5-10 mg. verilmekle salâha getirdiği veya iyi ettiği, yumurtalık yetersizliği tezahürleri tedavisinde diéthyl - stilboestrol'dan daha kullanışlı gözükmektedir. Dipropionate d'hexoestrol da enjekte edilmek şartıyla kudretli bir süt kesici maddedir.

#### D. — OCTOFOLLINE

Octofolline veya 118 B cismi, ağızdan verilmekle tesir eden, yeni bir sentetik östrojendir. Bu madde tesirinin diéthyl - stilboestrol

kadar kuvvetli olmaması bakımından hexoestrol'a hayli benzemektedir. Buna karşı toksikliği diéthyl-stilboestrol'dan çok daha azdır.

Octofolline 1942 de, Schieffelin & Co. Ltd, N. Y. City lâboratuvarlarında (Birleşik Devletler) BLANCHARD tarafından sentetize edilmiştir. Bu madde 2-4-di (parahydroxyphényl-éthyl-hexane) olup açık formülü şöyledir:



**1. Tecrübî tesiri.** — BLANCHARD octofolline'in tabii östrojenler kadar kuvvetli bir östrojen tesiri gösterdiğini, buna karşı ağızdan verilmekle de müessir olduğu gibi tabii ve sentetik östrojenlerden daha az toksik olduğunu tesbit etmiştir.

STEBBINE ve BLANCHARD bu yeni maddenin, stilboestrol gibi, kemik iliği vazifesini kıstığını fakat bu tesirin daha az şiddetli olduğunu meydana koymuşlardır.

**2. Terapötik tesir.** — Octofolline'in tedavideki tesiri, diéthyl-stilboestrol'a tekabül eden dozları ve toksik arızalar zuhur ettirmesini bildirmek üzere bir çok yayın vardır.

Âdet kesilmesi halinin vazifevî teşevvüslerini tedavi etmekte kullanılan *terapötik dozlar* octofolline'de stilboestrol'dekinden daha yüksektir. 1 mg. stilboestrol'un yaptığı tesiri elde etmek üzere günde 30-50 mg. octofolline vermek gerektiği TAYLOR ve THOMSON tarafından tahmin edilmektedir. Bu bakımdan müelliflerin çoğu, 1 mg. diéthyl-stilboestrol'un şâfi tesirini elde etmek üzere, günde 2-5 mg. *octofolline* verilmesi gerektiğini bildiren farklı farklı mukayese cetvelleri hazırlamışlardır. ROBERTS ve yardımcıları günlük müessir dozun 5-10 mg. arasında olduğunu tahmin etmektedirler. İlâç 0,5--1-2-5 ve 10 miligramlık komprimeler halinde bulunmaktadır.

Hastalar terapötik dozlara pek az nisbette *hazım cihazı tahammülsüzlüğü* göstermek üzere dayanmaktadırlar. Başka bir önemli toksik tezahür de yoktur. Âdet kesilmesi vazifevî teşevvüslerinin tedavisinde üç sentetik östrojenin tesirleri ve toksiklik dereceleri

hakkında kıyaslama yapan GREENHILL aşağıdaki müşahedeleri bildirmektedir:

a) *diéthyl - stilboestrol*: 128 kadın muhtelif dozlarla tedavi edilmişlerdir. Faydalı doz günde 1 mg. dir. Bu doz tatbik edildiği zaman husule gelen toksik reaksiyonların nisbeti 65 vakada %27,7 dir.

b) *Hexoestrol*: 152 kadın muhtelif dozlarla tedavi edilmişlerdir. Faydalı doz: 3,5-5 mg. dir. Bu dozlar tatbik edildiği zaman husule gelen toksik reaksiyonların nisbeti küçük dozda %3,3 (60 hastada) ve büyük dozda %14 dür (65 hastada);

c) *Octofolline*: 72 kadın muhtelif dozlarla tedavi edilmişlerdir. Faydalı doz 1-2 mg. dir. Bu dozlar tatbik edildiği zaman husule gelen toksik reaksiyonların nisbeti küçük dozda %0 (25 hastada) ve büyük dozda %2,6 dir (39 hastada).

Şu halde bu üç östrojen arasında en az toksik olanı octofolline gibi gözükmektedir. Tatbik edildiği zaman kan sabiteleri bozulmamakta, karaciğer vazifesi deneyleri değişmemekte ve idrarda patolojik maddeler çıkmamaktadır (TALISMAN, ROBERTS ve yardımcıları).

Octofolline ile elde edilen sonuçlar arasından şu incelemeleri sayacağız:

MURPHY 37 tane tabii olarak âdet kesilmesi vakasını, günde 1-20 mg. ilâç vererek, tedavi etmiştir. 24 vakada başarı alınmıştır. Sun'î olarak âdet kesmeğe ait 16 vakada da, ortalama olarak, 8 mg. ile vazifevî ferahlık temin edilmiştir. Ancak arazların kaybolması için hastalardan 7 sine 20 ve 1 ine 40 mg. vermek gerekmiştir.

20 vakada, günde 15 mg. dâ, 4 gün süre ile ilâç verilmekle süt ifrazı kesilmiştir. 14 vajinit gonokoksik vakasında 24 saatte ağızdan 2 mg. veya süppozituar halinde 1 mg. vermek şartıyla şifa temin edilmiştir. Müellif, hastaların istediği ferahlık husule gelinceye kadar, dozlar yükseltildiği halde hiç bir toksik arızanın tedaviye engel olmaması dolayısıyla octofolline'i öteki östrojenlere üstün bulmaktadır.

TALISMAN 105 i tabii, 12 si cerrahî ve 3 ü radyolojik âdet kesilmesine ve 11 i muhtelif hastalıklara ait olmak üzere 131 vakayı octofolline ile tedavi etmiştir. Ortalama dozlar günde 1-5 mg. idi. Yalnız bir nefrit nekahetlisinde günde 20 mg. ile 5 günlük tedavi üzerine mide bulantısı çıktığını görmüştür. Onda da doz 10 mg. a indirilmek suretiyle tedaviye devam etmek mümkün olmuştur. Müellif bütün vakalarda vazifevî rahatlık husule gelmesi ve hastalardan 16 sının 1 ay süre ile, hiç bir toksik araz görülmesizin, octofolline'e

devam edilmesi keyfiyeti üstünde durmaktadır. İlâç bir Lûddlet ara verildikten sonra alınmakla da tesirini kaybetmemektedir.

ROBERTS, LOEFFEL ve Mac BRYDE 44 kadını octofolline ile tedavi etmişlerdir. Bunlardan 3 ünde tabîî, 11 inde cerrahî âdet kesilmesi ve 3 ünde de iptidâî ipogonadizm (hypogonadisme) vardı. Octofolline'in devamlı olarak verilmesinde faydalı doz günde 5-10 mg. arasında bulunmaktadır. Fasılalı olarak verildiği zaman ise terapötik doz günde 19 mg. ı bulmalıdır. Hastalardan hiç biri, octofolline verildiği zaman, mide bulantısından şikâyet etmemiştir. Yalnız günde 10 mg. dan fazla verilmesi halinde müellifler bazan memelerde ağırlı gerginlik husule geldiğini ve 3 vakada da tedavi bittikten sonra metroraji görüldüğünü kaydetmektedirler. Müellifler tedavinin sonuçlarını vajen frotileriyle kontrol etmişlerdir. Bu hususta klinik salâhla bir müvazat görmemektedirler. Zira vakaların %50 sinde frotiler hiç bir değişiklik göstermemekte ve geri kalkanlarda da vajen hücrelerindeki değişiklik hafif derecede bulunmaktadır.

HUFFORD âdetten kesilmiş 21 hastaya, haftada 1-2 kere 2-5 mg. östrojen vermek üzere, *octofolline'in yağıdaki mahlûlünü* adale içi olarak enjekte etmiştir. İlâca iyi dayanılmakta ve hastada vazifevî ferahlık husule gelmektedir. HUBBARD da, yukarıdaki müellifler gibi, vazifevî salâhın vajen epitelyomunda karnî hücreler husule gelmesizin tezahür ettiğini görmüştür.

Nihayet JARGER de 30 küçük kızdaki gonokoksik vülvovajinit vakasının tedavisinde günde 1 mg. octofolline'in ağızdan veya hut 0,5 mg. lık süpozituarın (sulfamide ile beraber) verilmekle diéthyl - stilboestrol'den daha mükemmel sonuçlar hâsıl ettiğini bildirmektedir.

**Netice.** — Octofolline tesiri nisbeten az, fakat pratik bakımdan toksisitesiz ve ağızdan verilmekle iyi tahammül olunan bir östrojendir. Bu sayede âdet kesikliğinin vazifevî teşevvüslerini yatıştırmak üzere yüksek miktarda ve uzun süre ile verilmesi kaabil olmaktadır.

## E. — İCMAL CETVELİ

Yukarıda bahsedilen östrojenlerin bellibaşlı vasıfları aşağıdaki cetvelde özetlenmiş bulunmaktadır:

	Benzoate oestradiol	Ethinyl oestradiol	Oestrone sulfate	Diéthyl Stilboestrol	Dinoestrol	Hexoestrol	Octofolline
Tatbik yolu	Adale içi	Ağızdan	Ağızdan	Ağızdan Açale den	Ağızdan	Ağızdan adaleden (dipropionate)	Ağızdan adaleden
Ortalama doz (âdet ke- silmesinde)	0,083-1,66 mg.	0,05-0,15 mg.	1,25-3,75 mg.	0,5-3,0 mg.	0,2-0,5 mg.	5,0-10,0 mg.	2,0-10,0 mg.
Ortalama doz (süt ifra- zını kesmete)	—	—	—	5,0-15,0 mg.	0,5-1,0 mg.	12,5 mg. dipropionate	15,0 mg.
Tedavideki tesirinin kemmî değeri	hafif	oldukça kuvvetli	oldukça kuvvetli	pek kuvvetli	kuvvetli	orta	orta
Tedavideki tesirinin keyfî değeri	iyi		pek iyi	fena		iyi	orta
Hazım teşevvüçleri	—	oldukça toksik	az	pek sık	az sık	az sık	istisnai
Metroraji	?		muhtemel	sık	az	az	istisnai

## BİBLİYOGRAFİ

### A. — Müteferrik

1. ABARBANEL, A. R. (1942), *J. Clin. Endocrinol.*, 2, 386.
2. CONNALLY, H. F. ve arkadaşları (1940), *Amer. J. Obstetr. Gynec.*, 40, 445.
3. DIETHYLSTILBOESTROL, Report of Council on Pharmacy and Chemistry A. M. A. (1942), *J. Amer. Med. Ass.*, 119, 632.
4. DODDS, E. C., GOLDBERGER, L. LAWSON. W. & ROBINSON, R. (1938), *Nature, Londra*, 141, 247.
5. DOFFY, P. V. & CORSARO, J. (1941), *J. Amer. Med. Ass.*, 116, 33.
6. ELDEN, C. A. (1942), *J. Clin. Endocrinol.*, 2, 287.
7. FINCH, J. W. (1942), *J. Amer. Med. Ass.*, 119, 400.
8. FREED, S. C. «Estrogens and Androgens», (1943), *Amer. J. Med. Sci.*, 205, 735.
9. FREED, S. C., EINSIN, W. M. & GREENHILL, J. P. (1942), *J. Amer. Med. Ass.*, 119, 1412.
10. GESCHICKTER, F. & BYRNES, E. W (1942), *J. Clin. Endocrin.*, 2, 19.
11. GREENE, R. R. & ROSS, E. M. (1941), *J. Clin. Endocrinol.*, 1, 821.
12. GREENHILL, E. W. & FREED, S. C. (1941), *J. Amer. Med. Ass.*, 117, 504.
13. KORZROK, R. & O'CONNELL, C. P. (1938), *Endocrinology*, 22, 476.
14. LASS, P. M. (1942), *Amer. J. Obstetr. Gynec.*, 43, 65
15. MUCKLE, C. W. (1940), *Amer. J. Obstetr. Gynec.*, 40, 133.
16. ROBSON, J. M. & SCHONBERG, A. (1942), *Nature, Londra*, 150, 22.
17. SIEGLER, S. L. & SILVERSTEIN, L. M. (1940), *Amer. J. Obstetr. Gynec.*, 39, 109.
18. STEWART, H. L. & FRATT, J. P. (1941), *Amer. J. Obstetr, Gynec.*, 41, 555.

### B. — Ethinyl-Estradiol

19. GROPER, M. J. & BISKIND, G. R. (1942), *J. Clin. Endocrinol.*, 2, 903.
20. HOHLWEG, W. & INHOFER, H. H. (1939), *Clin. Wschr.*, 18, 77.
21. LYON, R. A. (1943), *Surg. Gynec. Obstetr.*, 77, 657.

22. SALMON, N. J., GEISS, H. S., WALTER, R. I. & MINTZ, W. (1941), *J. Clin. Endocrinol.*, 1, 556.
23. WATSON, B. A. (1942), *J. Clin. Endocrinol.*, 2, 703.

C. — *Æstrone-Sulfate*

24. FREED, S. C., EISIN, W. M. & GREENHILL, J. P. (1943), *J. Clin. Endocrinol.*, 3, 87.
25. FREED, S. C. & MAIR, Q. (1943), *J. Clin. Endocrinol.*, 3, 512.
26. GLASS, S. G. & ROSENBLUM, G. (1943), *J. Clin. Endocrinol.*, 3, 95.
27. GRAY, L. A. (1943), *J. Clin. Endocrinol.*, 3, 92.
28. HARDING, P. E. (1944), *West. J. Surgery*, 52, 31.
29. SEVRINGHAUS, E. L. & St.-JOHN, R. (1943), *J. Clin. Endocrinol.*, 3, 98.
30. TURNER, V. H. & HAMBLEM, E. C. (1943), *J. Clin. Endocrinol.*, 3, 453 ve 455.

D. — *Dinoestrol*

31. BARNES, J. (1942), *Brit. Med. J.*, 1, 601.
32. BARNES, J. (1944), *Brit. Med. J.* 1, 79.
33. CAMPBELL, N. R., DODDS, E. C., LAWSON, W. & NOBLE, R. L. (1943), *Lancet*, 2, 312.
34. EMMENS, C. W. (1932), *J. Physiol.*, 94, 22.

E. — *Heroestrol*

35. BIEREN, R. & COMPTON, B. C. (1942), *Amer. J. Obstetr.*, 44, 287.
36. BISHOP, P. M. F., BOWES, R. K., BOYCOTT, M., KELIAR, R., Mac GREGOR, T. N. & MURLESS, M. B. (1940), *Lancet*, 1, 629.
37. CAMPBELL, N. R., DOODS, E. C. & LAWSON, W. (1938), *Nature, Londra*, 102, 1121.
38. CROTTY, J. G., SCHLOSS, S. A. & LYFORD, G. (1943), *Surg. Gynec., Obstetr.*, 77, 130.
39. ERSNER, J. S., MANN, B. & ZAMOSTIEN, B. (1944), *J. Clin. Endocrinol.*, 4, 147.
40. FREED, S. C. (1941), *Illinois Med. J.*, 80, 139.

41. KARNAKY, K. J. (1943), *J. Clin. Endocrinol.*, 3, 413.
42. Mc ELROY, R. R., SNYDER, E. G. & CLARK, J. H. (1943), *Amer. J. Obstetr. Gynec.*, 46, 446.
43. PRESCOTT, F. & BASDEN, M. (1944), *Brit. Med. J.*, 2, 428.

F. — Octofolline

44. BLANCHARD, E. W. (1942), *Endocrinology*, 30, S. 1026.
45. BLANCHARD, E. W., STUART, A. H. & TALLMAN, R. C. (1943), *Endocrinology*, 32, 307.
46. GREENHILL, J. P. (1942), *Amer. J. Obstetr. Gynec.*, 44, 475.
47. HUFFORD, A. R. (1943), *J. Amer. Med. Ass.*, 123, 259.
48. JAEGER, A. S. (1944), *J. Indiana State Med. Ass.*, 37, 117.
49. MORPHY, J. A. (1943), *Amer. J. Obstetr. Gynec.*, 46, 146.
50. ROBERTS, H. K., LOEFFER, E. & Mac BRYDE, C. M. (1943), *J. Amer. Med. Ass.*, 123, 261.
51. STEBBINS, R. B. & BLANCHARD, E. W. (1942), *Endocrinology*, 30, S. 1041.
52. TALISMAN, R. (1943), *Amer. J. Obstetr. Gynec.*, 46, 536.
53. TAYLOR, S. G. & THOMPSON, W. O. (1942), *Endocrinology*, 30 S. 1042.

## VI. — YENİ ANTİTİROİDYEN MADDELER: THIOURÉE VE THIOURACILE

MACKENZIE ve Mc COLLUM farelerde *Sulphaganidine*'nin tiroid hacmini artırabildiğini görmüşlerdi. Aynı yıl KENNEDY ile PURVES de aynı hayvanda *Brassica tohumlarının*<sup>[\*]</sup> guatr husule getirici hassası olduğunu keşfettiler. Bu tohumların müessir maddesi, KENNEDY tarafından meydana konduğu üzere, thiourée (veya sulfourée, sulfocarbamide, thiocarbamide) idi. Bunun üzerine sülfamid cisimleri veya thiourée müştaklariyle tecrübî olarak tiroid iperplazisini incelemek üzere birçok çalışmalar yapılmış ve bu maddeler arasında da en ilgi değerinin, ASTWOOD tarafından keşfedilen, *thiouracile* (2-thio-6-oxypyrimidine) olduğu anlaşılmıştır<sup>[1]</sup>.

Tecrübî çalışmaların sonu thiourée ve thiouracile'in *ipertiroidi halleri* (veya ingilizce yazan müelliflerin, hastalığın patojenisi üzerine hiç bir tesiri bulunmadığından, tercih ettikleri üzere «thyrotoxicose» ları) tedavide denemelerine vardı. İlk vakalar ASTWOOD tarafından 1943 de yayınlandılar.

1941 denberi elde edilen tecrübî bulgular WATSON ve WILCOX'ın makalelerinde özetlenmiştir. Önemli sayıdaki hasta serileri üzerinde ilk elde edilen klinik neticeler de ASTWOOD; HIMS-WORTH; Mc GAVACK ile yardımcıları; WILLIAMS ile CLUTE ve EATON'ın yazılarında çıkmıştır.

### A. — TECRÜBİ BULGULAR

Tecrübî incelemeler bazı sülfamid cisimlerinin ve kılhasa thiourée müştaklarının tiroid hormonunun teşekkülüne mânî olduk-

[\*] *Brassica* salibiye fasilesinden bir nebattır (mütercim).

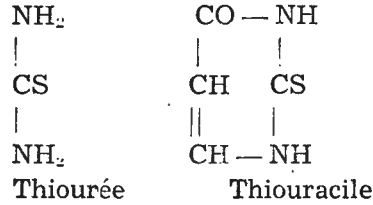
[1] Müellif buraya koyduğu notta, Fransız okuyucuları için malûm olduğundan, Fransa'da M. PERRAULT, D. EOVET ve P. DRGUET (*Soc. Méd. Hôp., Paris*, 27 Oct. 1944; *Paris Médical*, 1944, 34, 213) ve COUMEL, COLAS ve PELLERAT (*Soc. Méd. Hôp., Paris*, 2 Nov. 1944) tarafından aminothiazol hakkında verilen malûmatı almağa lüzum görmediğini bildirmektedir.

larını ve bu hâdisenin ipofizin ön fussenun müdahalesini intaç ederek tiroid dokusunu iyod tesbit edemez hale getirdiğini meydana koymuşlardır. Bu biyolojik teşevvüşler yüzünden hayvanın büyümesi gecikmekte ve bazal metabolizması azalmaktadır. Aşağıda bu noktalar hakkında daha geniş bilgiler vermek istiyoruz.

**1. Tiroid iperplazisine sebep olan maddeler.** — *Sülfamid cisimleri* arasında guatr teşekkülüne en ziyade yarayanlar sulfaguani-dine, sulfadiazine ve promizol'dür (sülfamidler ve tüberküloz bah-sine bakıla) (MACKENZIE ve yardımcıları, ASTWOOD ve yardımcıları).

Thiourée ile müştaklarının tiroidi iperplaziye ettirmek hassa-ları ise çok daha belirlidir. Bunlar arasında, KENNEDY tarafından incelenen, *allyl-thiourée* ile RICHTER ve CLISBY tarafından târif edilen *phényl-thiourée*'yi zikrediyoruz. Bu sonuncu madde, farele-rin suyuna katılırsa, tiroidi belirli derecede iperplaziye etmekte-dir. ASTWOOD bunlar içinde tesiri en fazla ve toksikliği en az cla-rak *thiouracile*'i bulmuştur.

*Thiourée* ve *thiouracile*'in açık formülleri şöyledir:



Farede sülfamidler, Brassica tohumu veya thiourée ile müştak-larının tiroid hacmini artırması istolojik bakımdan *ineb* (acini) *hücrelerinin belirli derecede iperplazisi ve kolloid azalmasıyla* ken-dini gösterir. Hücreler diklemesine sütunlar halinde büyüyerek ineblerin kutrunu daraltmaktadırlar. Aynı zamanda guddenin da-marları da artmıştır. Uzun müddet *phényl-thiourée* ile beslenen farelerde ineblerin kutru epitelyal hücrelerle dolarlar. Bu hal ti-roidin faaliyetinin tükendiğini gösterir. Tiroid bezinde ipertrofi gö-zükmesi çabuk olmaktadır: ASTWOOD ile BISSELL *thiouracile*'e ve-rilen farelerde tiroid ağırlığının 72 saatte iki ve 3 haftada üç misli arttığını görmüşlerdir. *Thiouracile* tatbikatı kesildikten 7 gün son-ra tiroid normal hacmine dönmektedir.

Tiroid iperplazisi en ziyade *farede* incelenmekle beraber sıçan-

da, köpekte, tavşanda ve piliçte de, aynı maddelerle, husule getirebilmektedir. Thiourée ve thiouracile kullanma sonucu aynı iperplazi *insanlarda* da olabilir.

Guatr husule getirme tesiri *yavru farelerde* erişkinlerdekinden daha belirlidir. Thiourée maddelerini gebe farelere vermekle *fö-tüste* veyahut *meme emen yavrularda* tiroid iperplazisi husule getirmek kaabildir[\*].

**2. Tiroid ipertrofisi husulünün mekanizması.** — Tiroid incikleri epitelyomunda iperplazi husulü ipofizle ilgili bir mekanizmaya dayanır gözükmektedir.

MACKENZIE ve MACKENZIE'ye nazaran sülfamid veya thiourée cisimleri verilmesi üzerine ipofiz ön füssunda hübeybelerin (granüstasyonlar) kaybolmakta, asidofil hüceyrelere azalıp bazofillerin artmasıyla müterafık istolojik değışiklikler meydana gelmektedir. Bu hal tiroidektomi sonucu ipofizde meydana gelen hâdiselere benzemektedir.

Thiouracile uzviyette, ipofiz ön füssunun somatotrop hormonundan (hormone somatotrope antéhypophysaire) ileri gelmek üzere, hızlanan büyümeği de durdurmaktadır.

Bilhassa hayvanların önceden ipofizleri çıkarılmışsa thiourée cisimleri iperplazi yapmamaktadırlar.

Şu halde sülfamid veya thiourée cisimlerinden ileri gelen tiroid iperplazisinin mekanizması şöyle izah edilebilir: Bu maddeler tiroid ifrazını enhibe (nehiy) etmektedirler. O vakit ipofiz ön füssunun, tiroid ifrazıyla nötrale edilmiyen, tireotrop (thyréotrope) hormonu da tiroidi ipertrofiye ettirir. Eğer thiourée maddeleri yük-

[\*] Erişkin beyaz farelere thiouracile verilmesi tiroiddeki değışikliklerin yanı sıra böbrek üstü bezinin kısır kısmında ipoplazi yapmakta ve bunu da muh kısmının ipertrofisi tâviz etmektedir (D. MARINE, E. J. BAUMANN *Federation Proc.* 1945, 4, 82 ve *Am. J. Physiol.*, 144, 69). Böbrek üstü muhunun bu ipertrofisi güdde nin faaliyetinin tükenmesinden ileri gelen bir ipertrofi değildir. Çünkü kromafin hücrelerin adrenalin muhtevası artmış bulunmaktadır. Aynı zamanda dalağın hacmi küçülmektedir. Bu bakımdan dalağın pülp kısmı daha ziyade müteessir olmuş gözükmekte ve bu uzuvdaki megakaryositlerin sayısı artmaktadır. Nihayet müellifler yumurtalık foliküllerinde atrezi ve spermatojenezde kudretsizlik de müşahede etmektedirler. A. J. DALTON, H. P. MORRIS & C. S. DUBNIK (*J. Nat. Cancer Inst.*, 1945, 5, 451) thiouracile ile besledikleri henüz bülûğa ermemiş farelerde tenasül uzuvlarının küçüldüğünü görmüşlerdir. Buna karşı thiouracile, farelerde tiroidektomiden sonra görüldüğü üzere, meme ipertrofisine sebep olmamaktadır (SMITHCORPS, J. F., *Proc. Soc. Exper. Biol.*, N. Y., 1945, 59, 197).

sek dozda tiroid ekstresiyle birlikte verilirse guatr husule getirmeleri de bu düşünceyi destekleyen munzam delillerdendir.

**3. Tiroid ifrazı inhibisyonunun mekanizması.** — Thiourée maddeleriyle husule gelen iperplazi, Basedow hastalığında veya thio-cyanate ile zehirlenmekte husule gelen ipertrofilerin zıddına, iyod verilmesinden müteessir olmamaktadır.

Diğer taraftan tiroid kolloidinin ve gudde dokusunun iyoddan yana olan zenginliği hayvana ağızdan sulfaguanidine (MACKENZIE tarafından zikredildiği veçhile GERSH), thiourée veya thiouracile verildiği zaman önemli derecede azalmaktadır. Bu sonuncu maddenin verilmesi ASTWOOD ve MISSEL'in kedi havrusunda gördükleri üzere, 5 günde tiroid dokusunda hemen hemen hiç iyod kalmamasına sebep olmaktadır. Eğer ilâç kesilecek olursa iyod da guddede yeniden birikmeye başlar. İpofizin çıkarılmasına ve ilâçla müstereken tiroksin verilmesi thiouracile'in bu tesirini enhibe etmekte veyahut ilâç kesildikten sonra iyod birikmesini önemli derecede geciktirmektedir.

Şu halde thiourée maddeleri tiroidin iyoda karşı olan açlığını azaltır gözükmedirler (DEMPSEY). Bu maddelerin tesiri altında kalan tiroid dokusu iyod moleküllerini tesbit edememekte; onlar da, uzviyetten *radyoaktif* bir iyod geçirmekle anlaşılacağı üzere, vücutta tutunamamaktadırlar.

Birbirlerine zincirleme şekilde bağlı olan bu müşahedeler sülfamid ve thiourée cisimlerinin tiroide olan tesirlerinin mekanizmasını izah etmektedirler: Bu cisimler tiroidi, *tiroglobülinden* (thyroglobuline), *di-iodo-thyrosine* ve *tiroksin* (thyroxine) *yapamaz hale getirmekte* ve fizyolojik bakımdan faal tiroid hormonu husulüne engel olmaktadır. Guddenin ipertrofisi de bir tâviz hâdisesi, RAWSON ile yardımcıların ilhamkâr tâbirleri veçhile, bir «hakkı yenme = frustration» ipertrofisi gibi gözükmektedir.

Thiourée'lerin tiroksin sentezi üzerine olan tesirleri bizzat tiroid dokusunda husule gelir gözükmektedir. Zira thiouracile'in tesiri altında bulunan mikzödemli farelere enjekte edilen tiroid parçaları hiç bir faaliyette bulunamamaktadırlar.

Bu maddelerin tesir mekanizması henüz mahiyetinin bütün mahremliği ile malûm değildir. Yalnız thiouracile'in tiroid dokusunda bulunan bazı peroksidazların faaliyetini azalttığını (WILLIAMS) ve tirozinazı enhibe ettiği bilinmektedir. Şu halde bazı maya faaliyetlerine engel olmak suretiyle tesir etmesi muhtemeldir.

CAMPBELL ile yardımcıları thiourée maddelerinin doğrudan doğruya iyodla birleşmeleri sonucu bu cismin, tiroglobin ile birleşmek üzere, serbest kalmadığını iddia etmektedirler.

Nihayet, bu bahse son vermek üzere, thiouracile ile thiourée'nin zaten teşekkül etmiş tiroksine karşı kudretsiz olduklarını ve onun dokulardaki tesirini *enhıbe edemediklerini* de ilâve edelim.

Bu müşahedelerin heyeti umumiyesi *thiourée'ler ile iyodun ipotiroidiyen tesir mekanizmalarının ne kadar farklı olduklarını* göstermektedir. Bu sonuncu madde tiroid hormonu husulünü *enhıbe* etmemekte, yalnız, onun guddeden kana geçmesine engel olmaktadır. İyod tedavisiyle tiroide husule gelen istolojik değişiklikler thiourée'lerde bahsettiğimiz değişikliklerin tam zıddıdır: İyodun sebep olduğu değişiklikler tiroid içinde kolloid maddenin artması ve damarların azalmasından ibarettir. Her iki ilâç arasındaki bu farkın pratik önemini ileride göreceğiz.

**4. Thiourée'lerin diğer fizyolojik tesirleri.** — Thiourée'ler hayvanlarda bazal metabolizmayı azaltmaktadırlar (ASTWOOD ve yardımcıları; MACKENZIE ve MACKENZIE).

Thiouracile yavru hayvanların *büyümelerini geciktirmekte*, farede kretinizm hali yapmakta ve kurbağa yavrularının kurbağa şekline istihalelerini geciktirmektedir. Büyümedeki gecikme hem boy, hem de ağırlık bakımından olup tiroidden mâda bütün uzuvlarda görülmektedir.

Şu halde bir ipotiroidi hali tecrübi olarak meydana getirilmiş demektir.

**5. Tecrübi toksik tesir.** — Hayvanlarda titreme, ihtilâç (konvülsiyon), idrarla büyük apteste kan bulunması ve karaciğerde böbreklerde âfet ve akciğerde ödem husulü gibi akut (hâd) toksik reaksiyonlar meydana getirmek için pek yüksek dozda thiouracile enjekte etmek gerektir.

Buna karşı farelere fazlaca miktarda thiourée veya thiouracile vermekle *lökopeni* ve *nötropeni* ile müterafık anemi husule getirmek mümkün olduğu belirtilmiş bulunmaktadır. Bu müşahedeler ilâcın insanda kullanılması halinde de aynı arızaların görülmesi ihtimali üzerine dikkati çekmiştir. Son zamanlarda BELSCHOWSKY diğer bir hoş gitmez olayı da, tecrübi olarak, müşahede etmiştir. Farede — 1941 de WILSON, DEEDS ve COX tarafından gösterildiği üzere — *tiroid' müstesna* genelleşmiş neoplazmalar husulüne meydana veren kanserijen 2-acet-aminofluorène maddesinin incelenmesi

ni yeniden ele alan BELSCHOWSKY, bir arada olmak üzere, acetaminofluorène ve allylthiourée tatbiki sonucu *tiroidde kanser çıktığını* görmüştür.

**6. Thiouracile'in insandaki farmakolojisi.** — Thiouracile billûri, kokusuz fakat tadı acı bir tozdur. Suda orta derecede münhal olan thiouracile sütte kolayca erimektedir.

Son zamanlarda WILLIAMS. KAY ve JANDORF thiouracile'in insandaki farmakolojisini tafsilâtle anlatmışlardır. Dozajlar GROTE tarafından târif edilen renkli bir miyarin husule getirdiği reaksiyonla yapılmış olup mezkûr reaksiyon, nitroferripsiyânür dö sodyomu havi, bikarbonat dö sud mahlûlünün klorür didroksilamin ve bromla husule getirdiği kimyevî müameleye dayanmaktaydı.

Thiouracile hazım borusundan kolayca imtisas etmekte olup iki saat içinde, pratik bakımdan, hazım cihazından kaybolmaktadır. Mide, düodenom ve jejünomun muhtevaları thiouracile'e karşı tahrij edici bir tesir gösterirler. Bu maddenin %15 i bu suretle ümürmektedir. Geri kalan % 85 i ise kana geçerek bütün doku ve ümürlere (ahlât) dağılır. Thiouracile, kanın müşekkel unsurlarında, plazmadakinin bir kaç misli olmak üzere, bulunur. Alyuvarlarda akyuvarlardakinden daha çoktur. Thiouracile plevra veya asit mâyilerinde kolayca birikmekte olup en yüksek konsantrasyona sütte varmaktadır. Plasentadan geçtiği de isbat olunmuştur. *Thiouracile idrarla çabuk atılmakta* olup ağızla alınan doz 12-24 saat içinde, pratik bakımdan, vücuttan çıkıp gitmiştir.

Thiouracile'in vücuttan çabuk atılması *günde bir kaç defa verilmesi* gerektiğini göstermektedir. Zaten ilâç az miktarda olmak üzere sık sık alınınca kanla idrarda, aynı günlük doza tekabül etmek üzere daha büyük fasılalarla alınması halindekiinden, daha sabit bir konsantrasyon temin etmektedir.

Diğer önemli bir müşahede de kendilerinde böbrek yetersizliği bulunanlarda thiouracile'in, idrarda gayet az atılmakla beraber, vücutta birikmemesidir. Çünkü dokularda azar azar tahrip olunur.

Büyük apteste thiouracile bulunmaz.

## B. — THIOURACILE'İN KLİNİKTEKİ TATBİKATI

Yukarıda bildirilenlerden anlaşıldığı üzere bazı sülfamidlerle thiourée ve thiouracile tecrübî olarak hem trioidin faaliyetini durdurmakta ve hem de kendini iperplâziye etmektedir. Şu halde gud-

denin hacmini büyütmeleri tehlikesi düşünülürse ipertiroidi hallerinde bu maddelerin, *tecrübeye hacet kalmaksızın*, kontr endike olmaları icabederdi. Ancak klinikte kullanılan dozların vücudun kilosuna olan nisbeti hayvan tecrübelerindeki nisbetine nazaran daha düşük olmakla böyle bir tehlikeye mahal kalmamış bulunmaktadır. Binaenaleyh klinikte kullanılan dozlar bu maddelerle tedavi edilen ipertiroidi hallerinde, mütad olarak tâvizkâr iperplâzi reaksiyonu görülmeksizin tiroid vazifesini azaltmağa kâfi gelmişlerdir.

Sülfamid cisimlerinin tesiri tiroid tedavisinde kullanılmağa yetecek kadar kuvvetli değildir. Thiourée'nin tesiri muntazam ise de thiouracile kadar kuvvetli değildir. Bundan mâda nefesi fena kokutmakta ve kolayca kusma ve konjoktivitlere sebep olmaktadır. Bu sebeple *yerini çabuncak thiouracile'e kaptırılmış olup burada klinikte elde edilen neticeleri incelerken daima bunu gözönünde bulunduracağız*[\*].

Thiouracile kudretli bir antitiroidiyen olup klinikte bir çok müellifler tarafından incelenmiştir. Şimdiye kadar yayınlanan makaleler ceman 337 vakanın tedavi edildiğini bildirmektedirler. Bunlara ait çalışmalar önem sırasıyla şöyledir: WILLAMS ve CLUTE (72 vaka), ASTWOOD (51 vaka), Mc GREGOR (46 vaka); ROSE ve Mc CONNELL (37 vaka), EATON (36 vaka); HINSWORTH (33 vaka); NUSSEY (27 vaka); Mc GAVACK ve yardımcıları (26 vaka); RAWSON ve yardımcıları (25 vaka); GROLLMAN ve GRYTE (18 vaka); PALMER (12 vaka); SLOAN ve SHORR (12 vaka); MARTELS (11 vaka); WATSON ve WILCOX (11 vaka); GABRILOVE ve KERT (9 vaka); JOLL (9 vaka); WILLIAMS ve BISSEL (9 vaka); MARTIN (6 vaka); MAYER (5 vaka); DORE (4 vaka); LOZINSKY (4 vaka). Gerçekte ise tedavi edilen vakalardan bir çoğu yayınlanmamıştır. Bu müelliflerin tedavi ettikleri hastaların pek ziyadesi Graves Basedow hastalığına tutulmuş bulunuyorlardı. Bazılarında da, diğer iç salgı hastalıklarıyla ihtilât veya iştirak etmiş bulunan, basit ipertiroidi halleri vardır.

Yukarıda bildirilen çalışmaların incelenmesi sonucu derhal şu üç esas vâkıa tavazzuh etmektedir:

a. İpertiroidi vakalarının tedavisi hücum ve idame tedavileri olmak üzere iki safhalıdır. Ortalama olarak 2-6 hafta süren *hücum*

---

[\*] Thiouracile Imperial Chemical Industries Ltd. (Büyük Britanya) laboratuvarlarıyla, Dercacil adı altında olmak üzere LEADERLE Ltd. (Amerika Birleşik Devletleri) laboratuvarlarında hazırlanmaktadır.

*tedavisinde* nisbeten yüksek dozda thiouracile verilerek bazal metabolizma normale getirilmekte ve hastalığın klinik alâmetleri ortadan kaldırılmaktadır. Bundan sonra aylarca süren *idame tedavisi* esnasında, ilk safhada elde edilen neticeleri devam ettirmek üzere, ilâç daha küçük dozlarda verilir. Thiouracile yalnız ağızdan verilmektedir.

b. Dozların miktarı ve tedavinin devam süresi tedavi edilen hastaya göre değişmekte olup klinik müşahedeler vakit vakit yapılan lâboratuvar muayenelerinin neticelerine göre vaziyeti yoklayarak tesbit edilmektedir.

c. Thiouracile, bilhassa kanın müşekkel unsurlarını ilgilendirmek üzere, *toksik ârızalar* yapabilir. Bu sebeple tedavi esnasında hasta yakından takip edilmeli ve ilk tehlike işaretinde tedavi kesilmelidir.

Buna karşı bilginizin bugünkü durumuna göre thiouracile'in Basedow hastalığının tabii tedavisini temin edebildiğini ve bundan böyle bu hastalığın cerrahî tedavisine lüzum bırakmadığını teyit etmek kabil değildir. Thiouracile tedavisinin târifi bakımından tip olarak *Graves - Basedow hastalığını*<sup>[\*]</sup> ele alıyoruz.

**I. Hücum tedavisi.** — Hücum tedavisi hastanın tedaviye verdiği cevaba göre değişen bir devreden ibaret olup sade 2 hafta sürebilirse de bazan 5-6 hafta devam ettiği de olur.

**1. Thiouracile dozları (hücum devresinde).** — Thiouracile 0,1 gr. lık komprimeler halinde bulunmakta olup müelliflerin çoğu hücum tedavisinin günlük dozlarını 0,4-0,8 gr. olarak kabul etmektedirler. Bu doz 24 saat zarfında bir kaç parçaya ayrılıp müsavi fası-lalarla alınmalıdır. Günlük dozu, umumiyetle her biri 0,1 veya 0,7 gr. lık 4-5 parçadan fazlasına ayırmağa lüzum yoktur. ASTWOOD Thiouracile'i, tercihan yemek üstlerine alınmak üzere, iki kısma ayırıp bunları on ikişer saat aralıkla almayı tamamiyle kâfi bulmaktadır. Bu müellifin günlük dozu 0,6 gr. dan fazlaya çıkardığı nadirdir. WILLIAMS ve CLUTE gibi HIMSWORTH'da ilk tedavi ettiği hastalara 1,0 gr. vermekle işe başlamıştır. Fakat sonra günde 0,8 gr. ve hattâ 0,6 gr. thiouracile ile de memnun edici sonuçlar alınacağını anlamışlardır.

---

[\*] Müellif egzoftalmik guatr hastalığını, kendisini ilk önce târif etmiş bulunan, bu biri İrlandalı ve diğeri Alman iki hekimin adını bir araya getirerek anmış, sadece Basedow hastalığı dememiştir (mütercim).

Dozları hastalığın, bazal metabolizma yüksekliği veya guatrın büyüklüğüne göre tâyin edilen, ağırlık derecesine nazaran ayarlanmağa imkân yoktur. Bununla beraber Mc GAVACK ile yardımcıları bazal metabolizması % 50 den fazla artanlarında tedaviye, 5-10 gün süre ile, günde 0,8-1,0 gr. thiouracile vererek başlamasını tavsiye etmektedirler.

Pek yüksek dozların kan arızaları husule getirmek, guatrda hoş gitmez reaksiyonlara sebep olmak ve nihayet mikzodem husulü neticesine varmak gibi tehlikeleri olduğundan *optima dozu* en mükemmel şekilde tesbite çalışmalıdır.

Bu optima doz tedaviye alınan klinik cevaba, bazal metabolizma ölçüsüne - başlangıçta haftada 2 defa - ve kandaki kolesterin miktarına, nihayet vakit vakit kan formülü yapılmasına göre tayin edilir.

Hazım borusu thiouracile'e pek güzel dayanmaktadır.

Thiouracile'in iyoda karşı olan büyük üstünlüklerinden biri *ayaktan tedaviye* elverişli olmasıdır, tedaviye hastayı bir iki hafta yatakta tutarak başlamak ancak pek ağır Basedow vakalarında tercih değer bulunmaktadır.

**2. Hücum tedavisi safhasında bazal metabolizmada görülen değişiklikler.** — Thiouracile'in en göze çarpıcı tesiri bazal metabolizmayı gitgide ve muntazaman indirmesidir. Bu iniş keyfiyeti thiouracile ile tedavi edilen iptidaî iptiroidi hallerinde çabucak meydana gelmektedir. Yalnız daha önce iyod almış bulunan vakalar bundan müstesnadır.

Bazal metabolizma miktarı 2-3 gün sonunda düşmeğe başlayarak, ortalama olarak, 3 üncü haftaya doğru normale inmektedir. ROSE ve Mc CONNELL'in 37 vakasında bu ortalama müddet 2 haftadır. Mc GAVACK ile yardımcılarının tedavi ettikleri 26 hastadan 19 unda bazal metabolizma tedavinin 16 ıncı gününden önce normale inmiştir. Fakat WILLIAMS ve CLUTE'in serilerinde olduğu üzere, başlangıçtaki bazal metabolizması + % 55 i aşan hastalarda, bu müddet 5 haftayı bulabilir. Ne olursa olsun bazal metabolizmanın thiouracile ile düşürülmesi *iyoddakinden çok daha çabuk olmaktadır.*

Buna karşı daha önce iyodla tedavi edilen Basedow hastalığı vakalarında ve toksik nodüler (ukdevî) guatrlarda thiouracile bazal metabolizmayı indirinceye kadar geçen serbest müddet uzundur - bazan 6 haftayı bulabilir -. Bunun sebebi bu iki halde günde-

ye önemli miktarda tiroid hormonu birikmiş olmasıdır (iyodun tesiri tiroksinin tiroid dokusu dışına çıkmasına mâni olmaktır). Thiouracile tiroksinin teşekkülüne tesir etmediğinden tiroide biriken hormon stokları tükenmedikçe etkisini göstermemektedir.

**3. Klinik tablodaki değişiklikler.** — Hastanın salâh hissetmesi daha ilk haftada kendini gösterebilmekle beraber umumiyetle tedavinin 2-3 üncü haftalarına doğru belirli bir hal alır.

Hastadaki korkular, taharrüsiyet (irritabilite), kendinde gerginlik bulmak hissini çabucak geçmektedir. Derideki vazodilatasyon, terlemeler, sıcağa dayanamamak hali ve kalp çarpıntıları bazal metabolizmadaki gelişmeyi tâkip ederler. İshalle adale zaafı en sonra kaybolan arazlardandır (ASTWOOD). Ay hali bozuklukları da ortadan kalkmaktadır (WILLIAMS).

Nabız ve beden ağırlığı kurları da klinik salâhı teyit etmektedirler.

*Nabız*, normale bazal metabolizmadan veya kandaki kolesterin nisbetinden daha geç dönmekle beraber, azar azar yavaşlamaktadır (HIMSWORTH). Şu halde tedavideki salâhı bu iki biyolojik sabiteye göre incelemek önemlidir. Taşikardiyle beraber sistolik tansiyon yüksekliği varsa bu hal tedaviyle geçer (Mc GAVACK ve yardımcıları).

*Beden ağırlığı*, sade ilk haftalarda değil arkası arkasına aylarca süre ile, gitgide artmaktadır.

**Diğer biyolojik değişiklikler.** — Bazal metabolizma ve klinik alâmetlerdeki gelişme ipertiroidi halinin kayolduğunu göstermektedir.

*Kan kolesterininin* sık sık ölçülmesi de munzam bir delil teşkil etmektedir. Bütün müellifler, tedavi esnasında, kolesterin seviyesinin yükselerek normale vardığını görmekte-dirler. Bu gelişme de bazal metabolizma ve klinik alâmetlerin gelişmesine müvazidir. HIMSWORTH'un kolesterin kurbuna taşikardideki gelişmeden ziyade önem verdiğini evvelce de belirtmiş-tik. Kendisi ilâç dozunun fazla geldiğini kolesterineminin normal miktarları geçmesinden anlamaktadır.

Mc GAVACK ile yardımcıları thiouracile tedavisi esnasında kanda sodyom, potasyom ve klorür konsantrasyonunun değişmediğini, keza karbon idratlara karşı olan tahammülle fosfataz nisbetinde de değişiklik olmadığını belirtmektedirler. Karaciğer vazifesi

deneyleri de normal halde kalmaktadırlar. Nihayet Basedow hastalığında mütad olan, fazla kreatinüri de kaybolmaktadır.

**5. Egzoftalminin seyri.** — Thiouracile yukarıda sayılan klinik ve biyolojik arazların zıttına olarak, egzoftalmiyi az değiştirmektedir.

Tedavi ekseriya göz kapaklarındaki tekemmüşü azaltmakta ve göz kürresinin adale tonisitesini artırmaktadır (ASTWOOD). Böylece egzoftalmi gerçekten gerilememekle beraber, bakışındaki trajik manzaranın kaybolması dolayısıyla, hastanın görünüşünde bir salâh hasıl olmaktadır.

Bazı nadir hallerde, tiroid vazifesinin enhibisyonu yüzünden, tireotrop hormon tenebbüh etmekle egzoftalminin arttığı da görülmektedir. ROSE ve Mc CONNELL 37 hastalık serilerinde bu şiddetlenme haline iki kere raslamışlardır. WILLIAMS ve CLUTE bu gibi hallerde thiouracile ile birlikte kurutulmuş tiroid tozu da verilmesini tavsiye etmektedirler.

**6. Guatrdaki gelişmeler.** — Vakaların çoğunda guatrın hecmi değişmemekte veya azalmamaktadır. WILLIAMS ile CLUTE ve Mc GAVACK kendi vakalarının haylısında orta derecede küçülme görmüşlerdir. EATON; ROSE ve yardımcıları; HIMSWORTH ise tiroid hacminin ekseriyetle değiştiğini tahmin etmektedirler, ASTWOOD thiouracile'in tiroidi yumuşattığını, guddenin kenarlarının belirsiz hale gelip palpe edilmesinin güçleştiğini, bundan dolayı be'ki de yanlış olarak insanda tiroidin küçülmesi intibai hasıl olduğunu bildirmektedir. Bu bakımdan da thiouracile'in tesiri, umumiyetle tiroidin kıvamını sertleştiren, iyodun tesirine zıttır.

Terapötik dozda verilen thiouracile'in, vakaların pek çoğunda, tiroid iperplazisine, sebep olamayacağını önemle belirtelim. Bununla beraber böyle bir hal olabilir. O vakit tiroidin büyümesiyle birlikte damarları da artmakta (nabazan ve sufl) ve sübjektif olarak sıkıntı hissi hasıl olmaktadır. ROSE ve Mc CONNELL bu reaksiyona 36 vakadan beşinde, Mc Gavack ile yardımcıları 26 vakadan birinde ve ASTWOOD 51 hastadan üçünde raslamışlardır. Sonuncu müellif bu gibi hallerde thiouracile ile birlikte, 10-15 gün süre ile, 1-2 damla lugol mahlûlü verilmesini tavsiye etmektedir. O zaman iyodun tiroid dokusuna olan tesiri thiouracile'in tesiriyle denkleşmektedir. Guddenin hacminin veya damarlarının artması thiouracile'in fazla dozda verilmesinden iteri gelmekle ilâcın günlük dozunu azaltmak münasip olur (HIMSWORTH).

7. Hülâsa thiouracile tedavisinin başlangıcında, ipertiroidi halinin gem altına alındığını göstermek üzere, hastalığın tablosu değişmektedir: *Neticeler tiroidektomiden sonra elde edilenlere benzemektedir* (HIMSWORTH).

**II. İdame tedavisi.** — Bazal metabolizma normal değerine inip klinik arazlar zail olunca thiouracile'i hemen kesmek icabetmediği daha ilk vakaların tedavisinden itibaren anlaşılmıştı. Gerçekte de böyle bir şey yapılırsa klinik tablonun yeniden meydana gelmesi gecikmiyordu.

Şu halde *bir kaç ay sürecek olan idame devresi esnasında thiouracile'e devam etmek elzemdir.*

**1. Thiouracile dozları (idame devresinde).** — Hücüm devresinde olduğu gibi bu devrede de hastanın klinik müşahedesine, bazal metabolizma ölçüsüne ve kolesterin miktarının tayinine göre 24 saatlik *optima dozu* tesbit etmek lâzımdır. Bundan maksat iki badeden kaçmak olup bunlardan biri yetmez miktardaki dozun nükse, fazla dozun ise mikzödeme sebep olmasıdır.

Bu *optima doz* 24 saatte, hastasına göre, 0,2 - 0,4 gr. olup on ikişer saat fasıla ile iki seferde alınmalıdır. Günde 0,1 gr. lık bir doz maksada kâfi gelmez, 0,3 veya 0,4 gr. lık dozlar ise nadiren lâzım olur.

Hücüm dozundan idame dozuna, 3-6 ıncı haftalar arasında, bazal metabolizma + % 15 in altına indiği zaman geçilir. Bu değişiklik birdenbide olmayıp *tedricî* olmalıdır. Bazal metabolizmanın inme derecesi ilk 3-5 haftada çabuk olup sonraki haftalarda ağırlaştığından, ilâcın dozları değiştirilmese bile, bazal metabolizma tamamiyle normalleşmezden önce thiouracile'i azaltmağa başlayarak kâfi gelmeyeceği belli oluncıya kadar bu azaltmaya devam etmek lâzımdır (HIMSWORTH). Kan kolesterininin sık sık miktarını tâyin etmek de nâhak yere yüksek doz vermekten sakınmak bakımından faydalıdır. Bazal metabolizma normalden aşağıya inmeden önce kolesterineminin ortalama miktarları aşmak temayülü göstermesiyle müterafikan hastaya düşkünlük gelmesi ve enerjisinin kırılması mikzodem tehlikesinin baş göstermesine delâlet eder. Thiouracile'i aylarca yukarıdaki şekilde vermek sayesinde tehlikeye uğramak ihtimallerini asgarîye indirmek mümkündür.

**2. İdame tedavisinin süresi.** — Thiouracile ile Basedow hastalığı tedavisinin en nazik noktalarından biri, tedavinin ne zaman kesileceğinin tayin edilmesidir.

ASTWOOD 51 vakalık serisinde, çalışmanın yayınlanma tarihine kadar, 18 hastada thiouracile'i kesmeğe teşebbüs etmişti. Bunlardan 9 unda, bazal metabolizma 151 gündür normalde tutulduğu halde, tedavinin bırakılması üzerine nüküs başgöstermiştir. Nüküsler thiouracile kesildikten 10-45 gün sonra çıkmışlardır.

6,5-9 aydır tedavi edilen ve bazal metabolizmaları 5,5-8 aydır normale inmiş bulunan diğer 9 hastada nüküs çıkmamış ve bunlar 2-9 aylık müşahede devresinde normal halde kalmışlardır. Şu halde thiouracile'in *Basedow hastalığında hakiki bir klinik iyileşme* meydana getirdiği haller vardır. EATON da tedavi ettiği 28 Basedow vakasından 8 inde thiouracile'i 9 ay verdikten sonra kesmiş ve vakalardan 4 ünde 8, diğer 4 ünde de 3,5 aylık müşahede devresinde hiç bir nüküs görmemiştir. WILLIAMS ile CLUTE ve ROSE ile Mc CONNELL de buna benzer neticeler bildirmektedirler. DUNLOP ipertiroidi vakalarını thiouracile sayesinde 13 ay süre ile muvazene halinde tutabilmiştir.

Thiouracile'e diyabette ensülin verilmesi gibi *ilânihaye devam etmek mi gerektiğini*, yoksa *altı aydan fazla* tatbik olunduktan sonra kesilmesi mi lâzım olduğunu bildirmek güçtür (ASTWOOD). Bu müddet tamamlanmazdan hayli önce, *umumiyetle üçüncü aya doğru*, tedavi gören şahıslar ilâçlarını almağa devam etmekle beraber işleriyle güçleriyle de mükemmelen meşgul olabilmektedirler.

Bu kanaat verici müşahedelere rağmen thiouracile ile Basedow hastalığı tedavisi, tedavi gören bütün vakalarda birbirleriyle kıyaslanması kabil neticeler alınacağını tasdikine ve bu hastalığın cerrahî tedavisinin artık tarihe karıştığını iddiaya elverecek kadar, eskimiş bulunmamaktadır.

Thiourée'ye gelince sadece şunu bildirelim ki, *hücum dozu* günde 3 gr. (birer gramdan olmak üzere üç seferde alınır) ve *idame dozu* ortalama olarak, günde 1 gr. dır.

**III. İhtilâtlı ipertiroidilerin tedavisi.** — 1. **Kalp düzeninin bozulması halleri.** Basedow hastalığı ile ihtilât eden *tam aritmileri* bazan thiouracile teatral şekilde iyi etmektedir. Mc GAVACK ve yardımcıları kendilerinde oreyyet (üzeyin) fibrillasyonu bulunan 7 hastanın 7 sinde de, hücum tedavisi devresinde, bu ihtilâtın geçtiğini bildirmektedirler. HIMSWORTH da 2 elverişli vaka bildirmektedir NUSSEY 3 iyi netice (birinde aynı zamanda quinidine'de verilmiştir) ve 1 başarısızlık kaydetmektedir. MELTON 1 vakada thiouracile kesildikten sekiz ay sonra da kalp düzeninin normal halde kaldığını

görmüştür. ASTWOOD *paroksistik* (iştidadî) bir *tam aritiminin* tedavisiyle iyileştiğini bildirmektedir.

2. *Dicret nevrozları* (névrose d'angoisse) ve *hezal* (dépression) halleri gibi hastalıkla ihtilât eden aklî teşevvüşlerin de thiouracile ile salâh bulduğu ASTWOOD tarafından bildirilmektedir.

3. **Basedow ve diyabet.** — Thiouracile bu gibi müşterek hallerde ipertiroidi arazlarına fayda ederse de karbon idrat metabolizmasına bir tesiri olmamaktadır (Mc GAVACK). Bununla beraber ASTWOOD bir vakada thiouracile tedavisinden sonra ensülini keşbildiğini bildirmiştir. Buna karşı EATON da thiouracile tedavisinin ensülin ihtiyacını artırır gözüktüğü bir vakayı bildirmektedir.

4. **Basedow ve diğer iç salgı hastalıkları.** — Astwood Basedow ile müştereken, thiouracile'den biri müteessir olan diğeri ise müteessir olmayan, iki akromegali ve *Addison hastalığı*yle beraber ilâçtan müteessir olan diğer bir vaka zikretmektedir.

IV. **Basedow hastalığı ve gebelik.** — Ms GAVACK ile yardımcıları, ROSE ile Mc CONNELL ve WILLIAMS ile BISSELL egzofthalmik guatra tutulmuş gebe kadınların tedavisinde thiouracile'in tesirini muhafaza ettiğini bildirmektedirler. EATON da 2 elverişli vaka bildirmektedir. Yalnız bunlardan birinde doğan çocukta guatr büyük olup üç ay böyle kaldıktan sonra, kendi kendine, küçülmüştür. Bu müellif, fötüse plasenta yoluyla geçen ilâçtan dolayı tiroid iperplazisine meydan vermemek üzere, gebeliğin son günlerinde thiouracile yerine iyod verilmesini teklif etmektedir.

V. **Basedow hastalığının ameliyattan sonra nüksetmesi hallerinde.** — Kendilerine sübtotal tiroidektomi yapıldıktan sonra nüküse uğrayan hastalarda da thiouracile tesirini muhafaza eder gözükmektedir (EATON).

V. **Toksik nodüler adenom.** — Mc GAVACK ve yardımcılarıyla SIMPSON'ın thiouracile'in, bu özel ipertiroidi şeklinde de parlak sonuçlar verdiği kanaatinde bulunmalarına rağmen, umumî kanaat bu vakalarda, klinik salâhla bazal metabolizma düşmesinin 6 haftadan 2 aya kadar süren bir latans devresinden önce başlamadığı, merkezindedir (ASTWOOD; HIMSWORTH; WILLIAMS). Thiouracile'in tesirinde gözüken gecikme fazla miktarda olmak üzere adenomlarda biriken ve ilâçtan müteessir olmayan hormondan ileri gelmektedir.

VII. Gizli ipertiroidiler. — GROLLMAN ile GRYTE kalp defayansı, dicret nevrozu ve vazifevî mide-barsak bozukluğu maskesi altında saklanan ipertiroidileri meydana çıkarmak hususunda thiouracile'i teşhis vasıtası olarak kullanmış ve güzel sonuçlar almışlardır[\*].

\* \* \*

Thiouracile ile elde edilen sonuçlar işte bunlardır. Onun değerini sağlam bir usulle takdir edebilmek için bir taraftan bu çeşit tedavinin meydana getirebileceği arızaları bildirmek, diğer taraftan da tesirini iyed tedavisi veya cerrahî müdahale ile kıyaslamak lâzımdır.

### C. — THIOURACILE'İN TOKSİK ARIZALARI

Thiouracile, her şeyden önce, lökositlere dokunmak üzere *kan arızalarına* yol açabilir ve bu arızalar da ağır ve hattâ öldürücü olabilirler. Bu sebeple tedaviye başlamazdan önce kan muayenesi yapmak gerekir. Belirli bir lökopeni thiouracile'e karşı *kontr endikasyon* teşkil eder. Diğer taraftan lökosit formülünü sık sık tekrarlamak ve lökositlerde veyahut polinükleer nisbetinde pek önemli bir azalma görülürse tedaviyi kesmek lâzımdır.

Kan arızalarının patlak vermesinde şu faktörlerin rolü vardır: a) *dozun yüksekliği*. Ağır arızaların çoğu günde 1 gr. veya daha fazla thiouracile verilmesiyle ilgilidir; b) tedavi edilen şahsın ve bilhassa yaşlıların *şahsî istidatları*.

Thiouracile'den ileri gelme *agranülositoz* 7 vakada görülmüştür. Bunlardan en aşağı üçünde de thiouracile dozu 1 gr. a varıyor veya bu miktarı aşıyordu. Fakat diğer bir vakada agranülositer sendrom 0,5 gr. ile 6 haftalık tedaviden sonra görülmüştür. Bu 7 agranülasitozdan 3 ünde hastalık ölümle neticelenmiştir.

Belirli olmakla beraber klinik âraz vermeyen lökopeni vakalarına 6 kere raslanmıştır. Bunlardan birinde thiouracile'in rolü mu-

[\*] Anjin dö puatrin: W. RAAB (J. Amer. Med. Ass., 1945, 128, 249) thiouracile'in anjin dö puatrinde tiroidektomiye benzer bir sonuç verdiğini tahmin etmektedir. Hücum safhasında 0,4-1,2 gr. ve idame devresinde 0,1 gr. ile tedavi edilen 10 hastadan 4 ünde, thiouracile verildiği müddetçe, krizler tamamiyle kesilmiş; 3 tanesinde önemli ve 1 tanesinde de hafif salâh elde edilmiştir. Klinik salâhın azami derecesi bazal metabolizmanın azalmasına tevafuk etmektedir. Elektrokardiyogram 7 vakada değişmemiş, fakat bir vakada normalleşmiştir.

hakkak değildi. Diğer üç tanesinde ârıza ilâcın çok yüksek dozda verilmesinden ileri geliyordu. Geri kalan ikisinde ise orta miktarda dozlar kullanıldığı halde lökositler azalmışlardı. Bu vakaların hepsi iyileşmeye doğru gitmişlerdir. Diğer kan unsurlarının ilâçtan müteessir olması istisnaidir. Fakat bir kere, tedavisi kaabil *purpura* vakası görülmüştür.

Şu halde pek yüksek dozların kan ârızaları çıkmasındaki rolleri iyice anlaşılmiş bulunmaktadır.

Kan ârızalarından inâda şu gibi *tahammülsüzlük reaksiyonları* da görülmüştür:

Şiddeti değişik ve deri döküntüleriyle müterafık olan veya olmayabilen *ateş yüksekliği*: Kızamığa benzeyen döküntüler veya ürtiker döküntüleri.

Ateş yükselmesi aşağıdaki ârızalardan biriyle de beraber olabilir:

*Lenfa bezlerinin şişmesi,*  
*Adale veya eklem (mafsal) ağrısı,*  
*Ayak bileği veya göz kapağı ödemi,*  
*İshal veya kusma,*  
*Mikroskopik ematüri,*  
*Geçici ikter,*  
*Ruhî teşevvüşler.*

Bu tahammülsüzlük ârızalarının tedavinin ilk günlerinde başgöstermeleri nadir olup umumiyetle 2-6 ncı haftalar arasında meydana gelmektedirler. Bunların çıkmasıyle *thiouracile'i kesmek lâzımdır*[\*].

Thiouracile'den ileri gelen ârızaların sıklık nisbeti takriben %10 dur (ASTWOOD). Bununla beraber tedavi edildiklerini gördüğümüz 437 vakada hiç bir ârıza görülmemesine ait 6 istatistik bulunmakta olup bunlarda hastaların toplamı 77 dir<sup>[1]</sup>.

[\*] Sülfamidlere karşı hassaslanma ârızalarında olduğu gibi, thiouracile ile zehirlenmekten ileri gelen bir ölüm vakası da P. G. CIBSON ve J. T. QUINLAN (Lancet, 1945, 2, 108) tarafından bildirilmiştir. Bu vakanın otopsisinde damar cıdarlarının dejeneransı ve prevasiküler enfiltrasyonla müterafık genelleşmiş arterit mihrakları görülmüştür. Bütün uzuvlara dağılmış olan bu âfetler *periarteritis nodozaya* pek benzemektedir. D. MARINE ve J. BAUMANN (Arch. Path., 1945, 39, 325) thiouracile ile beslenen az miktardaki farede damar âfetlerini, tecrübi olarak meydana getirmeğe muvaffak olmuşlardır.

[1] 96 vakada thiouracile ile mükemmel sonuçlar almış bulunan E. H. FISHBERG ve J. VORZIMER (J. Amer. Med. Ass., 1945, 126, 915) bu ilâçtan ileri gelen lökopeniye karşı koruyucu ve iyi edici bir vasıta olarak *pyridoxine* (B<sub>6</sub> vitamini)

Thiourée tatbiki üzerine de tamamiyle bunlara benzer ârızalar bildirilmiştir: Ateş ve döküntü, lökopeni, agranülositoz ve trombositopeni.

Pek son zamanlarda LEYS, thiouracile müştaklarından olan, 4-méthyl-thiouracile ile 16 Basedow hastasında elde edilen sonuçları yayınlamıştır. 16 vakada thiouracile derecesinde iyi sonuçlar verdiği bildirilen bu maddenin önemi akyuvarlara karşı *daha az* toksik olmasından ileri gelmektedir[\*].

Belirli lökopeni ve kan terkibindeki bozukluklar müstesna, thiouracile ve thiourée'ye karşı *kontrendikasyon* yoktur. İlaç uzviyette birikmemekte ve böbrekte bozukluk olması bu tedavinin denenmesine engel teşkil etmemektedir (WILLIAMS).

#### D. — THIOURACILE VE İYOD

Bu maddelerin her ikisi de ipertroidi hallerini ıslah edebilirler. Fakat tesirlerinin mekanizması ve elde edilmesini sağladıkları sonuçlar bakımından derin farklar göstermektedirler. Başlıca ayrıkları şunlardır:

a. *Tesir mekanizması*. — Thiouracile tiroid hormonu ifrazını en-hibe etmekte ve ağırlaştırmaktadır. İyod tiroksinin husulüne müdahale etmez. Sadece tiroid ifrazının dışarı çıkmasına engel olur ve hormon guddede birikir.

b. *Guatra olan etki*. — Thiouracile bazan guatrı yumuşatabilir ve damarlarını artırabilir. Bu tesirin fazla dereceye varması, te-

---

kullanılmasını tavsiye etmektedirler. Koruyucu doz günde, ağız yoluyla, 150 miligramdır. İyi edici doz günde, verid içi enjeksiyonla, 200 miligramdır. Agranülositozda B<sup>6</sup> vitamini tedavisi, M. M. CANTOR ve J. W. SCOTT, (Canad. Med. Ass., J., 1945, 52, 327) tarafından yazılmıştır.

Koruyucu vasıta olarak WILLIAMS ile CLUTE thiamine (B<sub>1</sub> vitamini) ve bira mayası tavsiye etmişlerdir. GOLDSMITH ile yardımcıları, aynıyle LEYS gibi, proteolize karaciğer ekstresinin ağız yoluyla verilmesini tavsiye etmektedirler. Bu ekstrenin lökosit husulüne yarayan müessir maddesi *acide folique'dir* (Lactobacillus casei'yi üreten faktör) gibi gözüküyor.

[\*] Pek daha yakın bir zamanda R. W. WILLIAMS (J. Clin. Endocrin., 5, 210) Tétraméthylthiourée'yi tavsiye etmiştir. Bu maddenin tecrübi tesiri thiouracile'e benzemektedir. Tirotoksikoza tutulmuş 30 hastaya günde üç defa 0,2 gr. verilmekle aynı dozdaki thiouracile kadar güzel sonuçlar hâsıl etmiş; üstelik lökositleri de azaltmamıştır. Bununla beraber, tétraméthylthiourée, bilhassa thouracile tedavisi görmüş olan hastalarda, hassaslanma (sensibilisation) ârırları (ateş, döküntü) husule getirebilir.

zayyuk hâdiselerine sebep olabilmek ve müdahale esnasında tiroidi kolay tahrip olunabilir ve fazla emorajik hale getirmek dolayısıyla, bir mahzur teşkil etmektedir (MOORE ve yardımcıları). İyod gıd-  
deyi sertleştirmekte ve damarlarını azaltmaktadır. Bu suretle bir istolojik gerileme (involution) prosesüsü meydana getirmektedir.

c. *Tatbik tarzı.* — Thiouracile ağır vakaları bile ayakta tedaviye elverişlidir. Halbuki iyi bir iyod tedavisinin daima hastayı yatı-  
rak tatbiki gerektiği malûmdur.

d. *Ârızalar.* — Thiouracile vahim ârızalar çıkmasına sebep ola-  
bilir. Bellibaşlı mahzuru da bu haldir. Buna karşı iyod sadece iyo-  
dizm ârızaları yapabilir. Bunların da kaygı verici raddeye gelmeleri nadirdir.

e. Her iki ilâcın ayrı ayrı tatbikiyle elde edilen sonuçlar. — İyod ağır ağır ve tam olmayarak tesir etmektedir. Hakkındaki kanaat umumdur ve bugünkü günde lugol mahlûlünün Basedow hastalığı-  
nı iyi edemeyeceği, sadece ameliyat öncesi tedavisi veya radyotera-  
piyle müşterek bir tedavi usulü olarak işe yarayacağı malûm bu-  
lunmaktadır. Buna karşı thiouracile bazal metabolizma ile ipertiro-  
idin klinik tezahürlerine daha kuvvetli şekilde ve çabucak tesir etmektedir. Hastalıkla ihtilât eden kalb düzeni bozukluklarını da tek başına iyi edebilmektedir. Binaenaleyh cerrahî tedavi veya rad-  
yoterapi ile teşrihe hacet kalmaksızın thiouracile Basedow hasta-  
lığını iyi etmeğe kâfi gelebilir.

Thiouracile ile iyod arasındaki zıtlıklar, bu iki ilâcın beraberce  
tatbiki halinde, klinisyenin işine bazan yarar, bazan yaramaz.

1. *Bir arada kullanmanın mahzurlu olduğu haller.* — Bu bakı-  
ndan tipik vakayı uzun müddet iyodla tedavi edilen Basedow hasta-  
lığı teşkil etmektedir. Eğer thiouracile iyoddan sonra verilirse te-  
siri, iyodun tiroid ineblerinde biriktirdiği önemli miktardaki hor-  
mon tarafından, haftalarca nötralize edilip kalır.

2. — *Bir arada kullanmanın faydalı olduğu haller.* — Thioura-  
cile tedavisi esnasında az dozda lugol vermenin faydalı olduğu hal-  
lere yukarıda temas etmiştik. ASTWOOD bu müşterek tedaviyi iki  
durumda endike bulmaktadır; a) thiouracile dolayısıyla tiroide hu-  
sule gelen hacim veya damar artması halini düzeltmek için, b) thi-  
ouracile bazal metabolizmayı azar azar indirmektevse, 6-15 gün sü-  
re ile, günde bir iki damla lugol vermek bu keyfiyeti hızlandırmaya  
yeter. Nihayet thiouracile ameliyat öncesi hazırlığı için kullanı-  
l-maktaysa tedaviyi kısa bir iyod küriyle bitirmek bazı hallerde,  
faydalıdır. Bu suretle tiroidin kanamaya olan meyli azaltılmış olur.

Bununla beraber, guddöye fazla miktarda tiroksin tirikip ameliyattan sonra bunun birdenbire serbest hale geçerek sür-egü tirotoksikoz yapması tehlikesinden sakınmak için iyodu uzun müddet vermemelidir.

## E. — THIOURACILE VE CERRAHİ MÜDAHALE

İpertiroidi hallerinin tedavisinde thiouracile'in cerrahiye karşı tutmakta olduğu yer hakkında nihai bir hüküm vermek güçtür. Gerçekte de bu mesele iki başlıdır:

I: Hangi vakalar ameliyat edilmelidir?

II: Basedow hastalığı cerrahisinde, ameliyat öncesi ilacı olmak bakımından, iyod ile thiouracile'in hassaları nedir?

**1. Ameliyat endikasyonları.** — Bazı hallerde bu cihet kesin olarak bellidir. Aşağıdaki vaziyetlerde müdahale seçme tedavi çaresi teşkil etmektedir:

a) *Guatr nodüler toksik* thiouracile'e fena ve geç cevap verir;

b) Kendilerinde *tiroid kanseri* bulunması muhtemel olan, *iper-tiroidi* ile müterafık guatrlar (bununla beraber BIELSCHOWSKY'nin thiouracile'in faredede kanser yapmasına ait müşahedelerini klinik vakaların teyit ettiği görülmemiştir);

c) *Yerel tazayyuk* yapan egzoftalmik guatrlar, thiouracile bu hâdiseyi artırabilir[\*];

d) Estetik veyahut ekonomik mahiyetteki düşüncelerin müdahaleyi endike bulduğu haller.

**2. Ameliyat öncesi ilacının seçimi.** — Thiouracile'in tiroidin damarlarını ve tahrip edilme kaabiliyetini artırmak dolayısıyla husule getirebileceği ameliyat güçlüklerine rağmen bu madde iyoda karşı önemli bir üstünlüğe sahip gözükmektedir: Guddenin hormonunu boşaltarak *ameliyattan sonra akut toksik ârizalara mâni olmak*. İyod tedavisinde bu halden sakınmak daha güçtür. Zaten kısa müddet iyod tedavisi yapmakla thiouracile'e ait mahzurların düzeltileceğini de görmüştük.

Ameliyat öncesi tedavisi thiouracile ile yapılırsa *ameliyat teh-*

[\*] G. W. BISSELL (N. Y. State J. Med., 1945, 45-1943) e göre göğüse doğru sarkan guatr thiouracile'e karşı kontrendikasyon teşkil etmektedir. Çünkü ilaç guddenin hiperplazisine sebep olursa tazayyuk ârizaları başgösterebilir. Aynı müellif, daha az toksik olan, iyoduna kâfi gelebileceği şüpheli veya hafif tirotoksikoz vakalarında thiouracile kullanılmamasını tavsiye etmektedir.

*likeleri* daha ziyade azalmakta, *ameliyat avakı* daha basit olmakta, hastanede yatma müddeti de daha kısalmaktadır. Bu cihazlar bu yeni ilaçla BARTELS'in ameliyata hazırladığı 11 ağır ipertroid vakasında ve WILLIAMS ile CLUTE'e ait 22 vakanın müdahalesinde tesbit edilmiş bulunmaktadır.

#### F. — NETİCE

Thiouracile ipertroidi hallerinin tedavisi vasıtaları arasında katılmış yeni ve kudretli bir silâhtır. Bu madde tiroid hormonunun yeniden husulünü önlemek ve hayvanda gıdüyü iperplaziye ettirmek suretiyle etki yapmaktadır. Bu sonuncu hal insanda, terapötik dozlar aşılmadığı takdirde, istisnaidir. Basedow hastalığı tedavisinde thiouracile bazal betabolizmanın belirli derecede indirilmesine ve ipertroidi arazlarının çabucak izalesine yaramaktadır. Nükse meydana vermemek için tedaviye aylarca devam etmelidir. Tedavinin bütün süresi boyunca thiouracile kan ârızaları yapabilir. Bunun için lökosit formülleriyle sık sık kontrol edilmelidir. Thiouracile'in iyodla teşrik edilmesi bazan faydalı ve bazan zararlıdır. Thiouracile'in Basedow hastalığını kesin olarak iyi edip etmediği henüz belli değildir. Hastalığın ameliyat öncesi tedavisi bakımından thiouracile'in iyoda karşı bazı üstünlükleri vardır.

#### BİBLİYOGRAFİ

1. ASTWOOD, E. B. (1943), *J. Pharmacol. Exper. Therap.*, 78, 79.
2. " " " (1943), *J. Amer. Med. Ass.*, 122, 98.
3. " " " (1944), *J. Clin. Endocrinol.*, 4, 229.
4. " " " & BISSELL, A. (1944), *Endocrinol.*, 4, 229.
5. " " " SULLIVAN, S., BISSELL, A. & TYSLOWITZ, R. (1943), *Endocrinology*, 32, 201.
6. BARTELS, E. C. (1944), *J. Amer. Med. Ass.*, 125, 24.
7. BAUMANN, E. J., METZGER, N. & MARINE, D. (1944), *Endocrinology*, 34, 44.
8. BIELSCHOWSKY, F. (1944), *Brit. J. Exper.*, 25, 90 ve EDITORIAL (1945), *J. A. M. A.*, 127, 278.
9. CAMPBELL, E. W., LANGREEBE, F. W. & MORGAN, T. N. (1944), *Lancet*, 1, 630.
10. DEMPSEY, E. W. (1944), *Endocrinology*, 34, 27.
11. DEMPSEY, E. W. & ASTWOOD, E. B. (1943), *Endocrinology*, 32, 509.

12. DORE, (1944), *Bull. Assoc. Med. Langue Française Amer. Med.*, 73, 401.
- 12.a DUNLOP, D. M. (1944), *Pharmaceut. J.*, 153, 246.
13. DIETRICH, W. C. & BENTNER (1944), *Proc. Soc. Exper. Biol.*, N. Y. 57, 35.
14. EATON, J. C. (1945), *Lancet*, 1, 171.
15. FRANKLIN, A. L., LERNER, S. T. & CHAIKOFF, T. L. (1944), *Endocrinology*, 34, 365.
16. FRANKLIN, A. L., CHAIKOFF, T. L. & LERNER, S. T. (1944), *J. Biol. Chem.*, 153, 151.
17. FRIEDMANN, I. (1944), *Brit. Med. J.*, 1, 146.
18. GABRILOVE, J. L. & KERT, M. J. (1944), *J. Amer. Med. Ass.*, 124, 504.
19. GOLDSMITH, E. D., GORDON, A. S., FINKELSTEIN, G. & CHARIPPER, H. A. (1944), *J. Amer. Med. Ass.*, 125, 837.
20. BRIESBACH, W. E. (1941), *Brit. J. Exper. Path.*, 22, 245.
21. " " " & PURVES, H. D. (1943), *Brit. J. Exper. Path.*, 24, 174 ve 185.
22. GRIESBACH, W. E., KENNEDY, T. H. & PURVES, H. D. (1941), *Brit. J. Exper. Path.*, 22, 249.
23. GROLMAN, A. & GRYTE, C. F. (1944), *J. Clin. Endocr.*, 4, 444.
24. HALER, D. (1944), *Brit. Med. J.*, 1, 382.
25. HIMISWORTH, H. P. (1943), *Lancet*, 2, 465.
26. " " " (1944), *Proc. Roy. Soc. Med.* 37, 693.
27. HORLICK, L. (1944), *Mc Gill Med. J.* 13, 121.
28. HUGUES, A. M. (1944), *Endocrinology*, 34, 69.
29. " " " & ASTWOOD, E. B. (1944). *Endocrinology*, 34, 138.
30. JANDORF, B. J. & WILLIAMS, R. H. (1944), *Amer. J. Physiol.*, 141, 91.
31. JOLL, C. A. (1944), *Proc. Roy. Soc. Med.*, 37, 699.
32. JOHNSON, C. R. S. (1944), *Lancet*, 2, 42.
33. KAHN, J. & STOCK, R. D. (1944), *J. Amer. Med. Ass.*, 126, 358.
34. KENNEDY, T. H. & PURVES, H. D. (1941), *Brit. J. Exper. Path.*, 22, 241.
- 34a. KENNEDY, T. H. (1942), *Nature Londra*, 150, 233.
35. " " " PURVES, H. D. & GRIESBACH, W. E. (1941), *Brit. J. Exper. Path.*, 32, 245.
36. KESTON, A. S., GOLDSMITH, E. D., GORDON, A. S. & CHARIPPER, H. A. (1944), *J. Biol. Chem.*, 152, 241.

- 36a. LEYS, D. (1945) *Lancet*, 1, 461.
37. LOZINSKY, E. & SIMONOVITCH, J., (1944), *Canad. Med. Ass. J.* 51, 422.
38. MACKENZIE, J. B. & MACKENZIE, C. G. (1942), *Federation Proc.*, 1, 122,
39. MACKENZIE, J. B. & MACKENZIE, C. G. (1943), *Endocrinology*, 132, 185.
40. MACKENZIE, J. B. (1934), *Proc. Soc. Exper.*, N. Y., 54, 34.
41. " " (1944), *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 74, 85
42. " " MACKENZIE, C. G. & Mc COLLUM, E. V., (1941), *Science*, 94, 518.
43. MARTIN, E. (1944), *Cand. Med. Ass. J.*, 51, 39.
44. MAYER, W. B. (1944), *Bull. Chariotte Mem. Hosp.*, 1, 3.
45. Mc GAVACK, T. H., GERL, A. J., VOGEL, M. & SCHWIMMER, D. S. (1944), *J. Clin. Endocr.*, 2, 249.
46. Mc GREGOR, K. J. (1944), *Canad. Med. Ass. J.*, 51, 37.
47. MELTON, G. (1944), *Proc. Roy. Soc. Med.*, 37, 703.
48. MEYER, A. E., COLLINS, M. B. & MARINE, D. (1944), *Proc. Soc. Exper. Biol.*, N. Y., 55, 221.
49. MIXNER, J. R., REINEKE, E. P. & TURNER, C. W. (1944), *Endocrinology*, 34, 44.
50. MOORE, F. D., SWEENEY, D. N. Jr., COPE, O. RAWSON, W. & MEANS, J. H. (1944), *Ann. Surg.*, 120, 152.
51. NEWCOMB, P. B. & DEANE, E. W. (1944), *Lancet*, 1, 519.
52. " E. V., RIENTHOFF, W. F. Jr. & RICH, A. F. (1944), *Bull. Johns Hopkins Hosp.*, 74, 153.
53. NUSSEY, A. M. (1944), *Brit. Med. J.*, 2, 745.
54. PALMER, V. (1944), *Bull. School. Med. Univ. Maryland.*, 28, 125.
55. PASCHKIS, K. (1944), Meeting of the Assoc. for the Stud. of Intern. Secret., Chicago, haziran 12 (WILLIAMS tarafindan zikredilmektedir).
56. RAWSON, R. W. TANNHEIMER, J. F. & PEACOCK, W. (1944), *Endocrinology*, 34, 245.
57. RAWSON, R. W., EVANS, R. D., MEANS, J. H., PEACOCK, W. C., LERMAN, J. & CORTELL, R. E. (1944), *J. Clin. Endocrin.*, 4, 1,
58. RICHTER, C. P. & CLISBY, K. H. (1942), *Arch. Path.*, 33, 46.
59. FITCHIE, F. I. & GEDDES, E. L. (1944), *Med. J. Australia*, 1, 381.
60. ROSE, E. & Mc CONNELL, J. (1944), *Amer. J. Med. Sci.*, 208, 561.

61. SIMPSON, S. L. (1944), *Proc. Roy. Soc. Med.*, 37, 703.
62. SLOAN, M. H. & SHORR, E. (1944), *Science*, 99, 305.
63. WATSON, E. M. & WILCOX, L. D. (1944), *Canada. Med. Ass. J.*, 51, 29.
64. WELSHMAN, B. C. (1944), *Lancet*, 1, 195.
65. WILLIAMS, R. H. (1944), *Arch. Intern. Med.* 74, 479.
66. " " " & BISSEL, G. W. (1944), *New Engl. J. Med.*, 229, 97 ve *Science*, 98, 156.
67. WILLIAMS, R. H. & CLUTE, H. M. (1944), *New Engl. J. Med.*, 230, 657.
68. WILLIAMS, R. H., JANDORF, B. J. & KAY, G. A. (1944), *J. Lab. and Clin. Investig.*, 23, 613.
69. WILLIAMS, R. H., Kay, B. J. & JANDORF, B. J. (1944), *J. Clin. Investig.*, 27, 613.
70. WILLIAMS, R. H., WEINGLASS, A. R. & KAY, G. F. (1944), *Amer. J. Med. Sci.* 207, 701.
71. WILLIAMS, R. H., BISSELL, G. W., JANDORF, B. J. & PETERS, J. B. (1944), *J. Clin. Endocr.*, 4, 58.
72. WILLIAMS, R. H., WEINGLASS, A. R., BISSELL, G. W. & PETERS, J. B. (1944), *Endocrinology*, 34, 37.

## VII. — AĞIR MIYASTENİ VE TİMÜSÜN AMELİYATLA ALINMASI

Miyasteni ile timüs ur veya ipertrofisi arasındaki bağıntılar çoktanberi bilinmektedir. Bununla beraber 1941 de BLALOCK timüsün, hiç bir ur veya ipertrofisi olmadığı halde de, ağır miyastenilerde çıkarılmasından ileri gelen elverişli tesirleri göstererek bu mesele hakkında yepyeni bir alâka uyandırmıştır.

1. **Miyastenide timüs anomalileri görülmesi.** — 1936 da NORRIS, o tarihe kadar ağır miyasteni vakalarının otopsileri hakkında yayınlanan bulguları toplamış ve ceman 80 vakadan 30 unda timüs anomalisi görüldüğünü bildirmiştir.

Yine o yıl LIEVRE de neticeleri otopside malûm 67 vakayı toplamıştı. Bunlardan 24 ünde timüs uru, 32 sinde timüs ipertrofisi veya bekası bulunmakta olup 11 inde hiç bir anomali yoktu.

BLALOCK ve yardımcıları evvelki bulgularını tamamlayarak, 1939 da, bir istatistik bastılar. Bunda ağır miyasteni hallerinde yapılan 110 otopsi veya timüs ameliyatında, 53 vakada timüs anomalisi bulunduğu bildiriliyordu. Bunlardan 31 tanesi ura, geri kalan 22 si guddenin ipertrofi veya bakasına aittiler. 1941 de malûm vaka sayısı (BLALOCK) 12 ye çıkmış olup bunlardan 16 sında timüs anomalisi bulunuyordu.

Bu husustaki en son anatomik inceleme 1942 de POER tarafından yayınlanmıştır. Buna göre, timüs durumu otopsi veya cerrahî müdahale ile araştırılan, 129 ağır miyasteni vakasından 71 inde, yani %55 inde timüs anomalisi vardır. Bu 71 vakadan 30 unda timüs ipertrofi veya bakası bulunuyordu. Geri kalan 41 vaka guddenin urlarına ait olup peritelyom, epitelyom, lenfo-sarkom veya diken hücreli sarkomdular. Bu 41 urdan 37 si selim ve 4 ü habis timomdu. OBIDITSCH ve SLOAN miyastenide bulunan timüs urlarının *lenfoïd* tabiatta oldukları hakkında ısrar ettikleri halde HOMBURGER yeni bir vaka dolayısıyla bu gibi hastalardaki urların *métaplasie épithéliale* vasfındaki özel bir anatomik tipte olmaları hakkında, evvelce LIEVRE ve NORRIS tarafından ileri sürülmüş bulunan fikri kabul etmektedir.

Miyasteni hallerinde göğsün *radyalojik muayeneleri*, bu anatomik bulguların zıddına, guddenin ipertrofi veya uru bakımından pek tipik gölgeler göstermemektedir. Böylece 18 miyasteni vakasında Mc EACHERN timüste, yan veya mail vaziyette streoskopik radyografiyle dahi, hiç bir anomali bulamamıştır. Bununla beraber bunlardan otopsilerini yaptığı, 4 şahıstan birinde ur ve birinde ipertrofi görmüştür.

Keza VIETS de miyasteniye tutulmuş, 85 hastada bir tek radyografide anomali bulmuştur.

Şu halde miyastenide timüs durumunun radyolojik teşhisindeki güçlüğü unutmamak lâzımdır.

**2. Miyastenide timüs urlarının ameliyatla çıkarılması.** — Miyastenide klinikte teşhis edilen ve ameliyatla çıkartılan timüs urlarından birçoğu hakkında yayın yapılmış olup bunlardan ilki SCHUMACHER ve ROTH tarafından 1942 de bildirilmiştir.

Miyastenide yapılan timüs ameliyatlarında elde edilen sonuçları Mc EACHERN şu listede toplamıştır:

Müellif	Yıllar	Yaş	Cins	Ameliyat yapılan yer	Timüsün büyüklüğü	Sonuçlar
SCHUMACHER	1942	21	Kadın	Boyun	49 gram	Salâh
HABERBER	1917	27	Erkek	"	Atrofiye olmuş	"
ADLER	1937	—	—	Torakotomi	Çocuk başı kadar	8 inci gün ölüm (mediastinit)
OBIDITSCH	1937	—	—	—	Büyük adam yumruğu kadar	5 inci gün ölüm (streptokok enfeksiyonu)
BLALOCK ve yardımcıları	1939	—	—	Torakotomi	Ur	4 yıl sonra da devam eden iyileşme
CAMPBELL ve yardımcıları	1941	45	Kadın	"	Ur	Salâh
CAMPBELL ve yardımcıları	1941	54	"	"	122 gram	2 nci gün ölüm
EATON	1942	—	—	"	70 gram	Salâh
POER	1942	52	Erkek	"	Habis teratom	"

Şu halde ağır miyasteni ile müterafık olmak üzere, ceman 9 timüs uru ameliyat edilmiş olup bunlardan üçünde hasta ameliyattan sonra ölmüş ve 6 sında salâh görülmüştür. Bu sonuçlar arasında

bir tanesi habis ur vakasıdır. Bir diğeri de klinik salâh, ameliyattanberi 4 yıl geçtiği halde, devam etmektedir.

### 3. Miyastenilerde timüsün sistematik surette ameliyatla çıkarılması.

— Miyasteninin sistematik surette timüs çıkarmak suretiyle tedavisine ilkönce BLALOCK ile yardımcıları, 1941 de, teşebbüs etmişlerdir. Kendileri buna dair 6 vaka bildirmektedirler. Hastalardan biri erkek, beşi kadın olup yaşları 22-39 arasındaydı. Ameliyattan sonra içlerinden biri ölmüş, geri kalan beşinde iyi sonuçlar alınmıştır. İyi sonuç alınan vakalardan 3 ü tamamiyle iyileşmiş, diğeri ikisi ise sade salâh göstermiş olup, kendilerine hâlâ prostigmine enjeksiyonu gerekmektedir. Maamafih bu enjeksiyon şimdi cerrahî müdahaleden evvelki miktarlara nazaran daha küçük dozda yapılmaktadır.

1943 de CARSON da 9 ameliyat vakası bildirmiştir. Bunlardan 3 ü ameliyattan sonra ölmüş, 3 ü müdahaleden fayda görmüş, 3 ü ise klinik iyileşmeye muadil bir salâh — müdahaleden itibaren 3, 6 ve 9 ay sonraki müşahedelerinde devam etmek üzere — göstermişlerdir.

Aynı celsede RUSSEL - BRAIN de ameliyattan fayda görmeyen 3 miyasteni vakası takdim etmiştir.

1943 de NELLEN 23 yaşındaki bir kadına ait ağır miyasteni vakasını yayınlamıştır. Bu hastaya 24 saatte 225 mg. a kadar prostigmine enjekte etmek gerekiyordu. DICKSON WRIGHT tarafından yapılan timektomi üzerine daha 6 hafta süre ile prostigmine'e aynı doz üzerinden devam etmek gerekmiştir. Fakat ondan sonra dozu tedricen azaltmak ve nihayet ameliyattan itibaren 8 ay geçince ilâcı tamamiyle kesmek mümkün olmuştur.

1941 de BLALOCK, son 4 yıl zarfında, 20 miyasteni vakasındaki ameliyat sonuçlarını yayınlamıştır. Anatomik bakımdan, müdahale sonucu, vakalardan ikisinde timüs uru bulunmuştu. Geri kalan 18 vakada ise guddenin iki fuslu olarak baki kaldığı görülmüştür. İstolojik olarak bütün vakalarda timüs, üreyici merkezlerle müterafık, iperplazi lenfoid göstermekteydi.

Ameliyat sonuçları klinik bakımdan şöyle idi: 4 vaka ameliyattan sonra ölmüştü. 3 vaka klinik bakımdan iyileşmişti ve bu şahıslara prostigmine enjekte etmeğe hacet kalmamıştı. 3 vakada önemli salâh bulunuyordu. 5 vakada salâh orta derecedeydi. Nihayet 3 vakada da salâh azdı veya ameliyatla durumları değişmemişti.

BLALOCK ameliyattan fayda görecektir veya görmeyecek olan

vakaları müdahaleden önce tesbit etmenin imkânsızlığını belirtmektedir. Yalnız *ameliyatı erken yapmanın* önemi üstünde ısrâr etmektedir. Bu 20 vakada hastalığın ilk belirtileri ameliyattan önce 7 ay ile 12 yıl farklı müddetler arasında gözükmiş bulunuyordu. Prostigmüne enjeksiyonuna lüzum bırakmayan klinik iyileşmeler hep bir senelikten fazla olmyan hastalardan elde edilmiştir.

Nihayet sonuçları değerlendirirken *kendiliğinden remisyon* olması ihtimali de unutulmamalıdır ve bu hal istisnâ değildir (BLALOCK).

**4. Netice.** — Miyasteninin timektomi ile tedavisi hakkında nihâî bir hüküm vermek henüz kaabil değildir. Bu hususta daha birçok müşahedenin yayınlanması ve ameliyattan sonra vakaların daha uzun devreler boyunca müşahede edilmeleri lâzımdır.

Cerrahî müdahalenin bu ağır âfete tutulmuş hastaların durumunda, bilhassa ameliyat erkenden yapılmakla, hiç olmazsa salâh husule getirmesi varid olabilir. Neticeler derhal alınabildiği gibi, prostigmüne tedavisine lüzum gösteren, az çok uzun bir ameliyat sonrası devresinde de tekemmül edebilirler.

Gelecekte miyasteni vakalarında timüs çıkarmanın faydası sağlam olarak teessüs ederse bu hal, bu hastalık patojenisinde, timüsün iç salgı bakımından oynadığı rolü suçlandıran nazariyeleri kuvvetlendirmiş olacaktır.

#### BİBLİYOGRAFİ

1. ADLER, H. (1937), *Arch. r. Klin. Chir.*, 129, 529.
2. BLALOCK, A., MASON, N. F., MORGAN, H. J. & RIVEN, S. S. (1939), *Ann. Surg.*, 110, 544.
3. BLALOCK, A., HARVEY, A. M., FORD, F. R., & LILIENTHAL, J. L. (1941), *J. Amer. Med. Ass.*, 117, 1529.
4. BLALOCK, A. (1941), *Amer. J. Surg.*, N. S. 54, 149.
5. BLALOCK, A. (1944), *J. of Thorac. Surg.*, 13, 316.
6. CAMPBELL, E. H., FRADKIN, N. & LIPETZ, B. (1941), *Trans. Amer. Neurol. Acad.*, S: 14.
7. CARSON, J. (1943), *Proc. Roy. Soc. Med.*, 36, 140.
8. EATON, L. M. (1942), *Proc. Mayo. Clin.*, 17, 81.
9. HABERER, H. (1918), *Arch. f. Klin. Chir.*, 105, 193.
10. HAMBURGER, F. (1943), *Arch. Path.*, 36, 371.
11. LIEVRE, J. A. (1936), *Presse Méd.*, 44, 991.

12. Mc EACHERN, D. (1943), *Medicine*, Baltimore, 22, 1
13. NELLEN, M. (1943), *Brit. Med. J.*, 2, 778.
14. NORRIS, E. H. (1936), *Amer. J. Cancer.*, 27, 421.
15. OBIDITSCH, R. A. (1937), *Virchaws Arch. f. Path. Anat.*, 300,319.
16. POER, D. H. (1942), *Ann. Surg.*, 115, 586.
17. RUSSEL-BRAIN (1943), *Proc. Roy. Soc. Med.*, 36, 142.
18. SCHUMACHER & ROTH (1913), *Mitt. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chir.*, 25, 746.
19. SLOAN, H. S. (1943), *Surgery*, 13, 154.
20. VIETS, H. R. (1941), Mc EACHERN tarafından zikredilmiştir.

## VIII. — RAHİM DIŞI HAYATTA DEVAM EDEN ARTER KANALININ CERRAHİ TEDAVİSİ

Arter kanalının (kanâtı şiryanî) devam etmesi kalb kaidesi damarlarının doğuştan gelme Şekil bozuklukları arasında en sık görülenlerinden değildir.

Bununla beraber âfet, âzamî derecesini 2nci veya 3nc sol kaburga arası mesafelerinde bulan ve «ıkrık sesi = bruit de rouet» adıyla anılan daimî zeir sayesinde, *linik teşhisi* kesin olarak konulabilen bir hastalıktır. SHAPIRO'nun son zamanlarda yayınladığı bir istatistik klinik teŐhisin, cerrahî müdahale veya otopsi ile kontrol edildiği 62 vakalık bir seride klinik Őaretlerin değeri hakkında ilgi değer bir kesinlik göstermektedir. Vakaların 61 inde daimî zeir, 53 nde «thrill»<sup>[\*]</sup>, 48 inde diferansiyel tansiyonun orta derecede yksekligi ve yalnız 23 Şahısta büyüme gecikmesi görülmüştür. Buna karşı vakalardan 52 sinde elektrokardiyogram normal olup 36 sında da radyoloji plmoner arter ve veridlere veyahut sol vantrikle ait bir anomali göstermekteydi. Zaten âfetin kendini değil Şekil bozukluğunun küçük dolaŐım (deveran) ile sol vantrikül üzerindeki akislerini gösteren anormal radyolojik bulgulardaki sebatıŐlıęı DONOVAN ile yardımcıları da teyit etmektedirler.

Halbuki hastalık sandığımızdan daha çoktur ve daha tehlikelidir.

Şekil bozukluğunun nisbî kesreti, son zamanlarda yayınlanan, iki istatistikte gösterilmektedir. BULLOCK ve yardımcıları Los Angeles il hastanesinde yapılan 21,000 otopside 133 vakanın kalb damar sisteminde doğuştan gelme Şekil bozukluğu bulmuşlardır. Bu Şekil bozukluğundan 36 sı arter kanalının bekasına ait olup bunlardan 15 inde arter kanalı yalnız başına, geri kalan 21 inde başka Şekil bozukluklarıyla beraberdi. WILSON ve LUBSCHEZ yayınlanmış bulunan 54,842 otopsi raporu üzerinde yaptıkları tahlilde kalb damar sistemi Şekil bozukluklarını %1,3 nisbetinde bulmaktadırlar.

[\*] Malûm olduğu üzere oskültasyonda titreme veya ihtizaz sesi alınması (mütercim).

Bunlar arasında 63 ü (%0,11) arter kanalının bekasına aittir. Aynı müelliflerin New York Kreş ve Çocuk hastanesinde, kalplerinde şekil bozukluğu bulunan, 152 vakaya ait yaptıkları otopside arter kanalının bekasına %10,5 nisbetinde rastlamışlardır. SHAPIRO ve KEYS, Birleşik Devletler'de takriben 20,000 kişide arter kanalı bulunduğu ve bunların üçte ikisinin de kadın oldukları kanaatinde-dirler.

Pronostik bakımından yapılan bazı incelemeler bu gibi hastaların geleceği hakkında bazı sarih ve tamamlayıcı bilgiler vermektedir. GROSS ve HUBBARD, ABBOTT'un 92 vakaya ait bulunan, klâsik istatistiğini hatırlatmaktadırlar. Bu hastaların yarısı şekil bozukluğu yerinde habis sub-akut andokardit husule gelmesinden, diğer yarısı da hızlı veya yavaş kalb defayyansından ölmüşlerdir. Bu seride ortalama sağ kalma süresi 24 yıldır. BULLOCK ve yardımcıları arter kanalı bekasının 80 vakada nasıl bir seyir gösterdiğini incelemişlerdir. Bunlardan 11 i (%15) daha 14 yaşına varmadan ölmüşlerdir. 30 yaşına varmadan ölenler bu şekil bozukluğuna müptelâ şahısların yarısını teşkil etmektedir. Vakaların %71 i 40 yaşına varmadan ölmüş olup içlerinden yalnız ikisi 66 yaşına kadar yaşamışlardır. 18 hasta (%23) kalb defayyansından, 5 hasta (%6) müşterek olarak bulunan diğer bir âfetten ölmüşlerdir. Hulâsa bu seride 69 kişi (yâni %86) doğrudan doğruya arter kanalı bekasına bağlı sebeplerden ölmüş bulunmaktadırlar. Bu rakamlar SHAPIRO ve KEYS'in, arter kanalının devamından ötürü muhtemel ölüm nisbetinin %80 olduğu ve vakaların %40 ında da ölümün streptokok viridans andokarditinden ileri geldiğini bildiren, istatistiklerine uymaktadır.

Şu halde kendilerinde arter kanalı devam eden şahısların beşte dördünün bu şekil bozukluğundan ötürü, genç yaşta ölmeleri muhtemel olup vakaların yarısında da ölüm endocarditis lenta streptokoku intanının ârız olmasından ileri gelmektedir.

Bu damar şekil bozukluğuna karşı, 1938 e kadar, tamamiyle âciz bulunuyorduk. KRAYFIELD, STRINDER ve BOYER *arter kanalının cerrahî olarak bağlanması* için ilk teşebbüsü yaptılar. Bu ilk ameliyatın başarıyla nihayetlenmemesine rağmen hareket başlamıştı. Bir yıl sonra ameliyatla iyileşen ilk vakayı GROSS ve HUBBARD haber vermekteydiler. Bu ilk müşahededen sonra bilhassa Birleşik Devletler'de başka iyileşme vakaları da bildirilmiştir. Bu bakımdan en önemli netice de, kendilerinde arter kanalı üzerinde, andokardit husule gelmiş bulunan kimselerden yarısından fazlasının ameliyat-

la iyi edilmiş olmalarıdır. Arter kanaliyle ihtilât etmiş bulunan an-dokardite ait ilk cerrahî başarı 1940 da TOUROFF ve TUCHMAN tarafından yayınlanmıştır.

Ameliyat edilen ilk vaka dolayısıyla GROSS tarafından tarif edilen ameliyat tekniği medyastene transplöral yolla girmekten ibarettir. Ensizyon sol üçüncü kaburga arası mesafesinde yapılmakta olup sternomun sol kenarından orta koltuk hattına kadar uzanmaktadır. Üstteki kaburga kemiği kırıldak - sternom ekleminden (mafsal) sökülmeindedir. Plevranın ensize edilmesi akciğerin çökmesine sebep olarak, medyasten plevrası içinden, medyastene girmeye imkân vermektedir. Kanalin bağlanması kutruna değil, boyuna tâbi bulunmakta olup bazı hallerde boyun pek kısa olması bağ koymağa imkân vermemektedir. Umumiyetle kanala biri aort ve diğeri akciğer arteriyle birleşme noktalarında olmak üzere, iki bağ konmaktadır. Bazı müellifler iki bağ arasına sklerozan bir mahlûl enjekte edilmesini salık vermişlerdir. Cerrahî teknik TOUROFF ile VESELL ve JOHNSON, JEFFERS ve MARGOLIES'in makalelerinde tafsilâtla anlatılmıştır[\*]. HARPER ile ROBINSON alelâde dikiş malzemesinin arter kanalını bağlamağa elverişli olmadıkları kanaatinde bulunarak iki ipek bağ konduktan sonra, kanalın bunlar arasında kalan kısmını, selofan şeritlerle sıkı sıkıya sarmayı tavsiye etmektedirler. Bunların vazifesi arter kanalının tıkanmasını tamamlamaktır. Müdahale kapalı devre usulündeki anesteziyle ve müsbet tazyik altında yapılmaktadır. Bu sonuncusu, çökmüş akciğerin derhal tekrar şişebilmesi içindir. Ameliyat avakıbı basit olup hasta 10-14 günde hastaneden çıkmaktadır.

Müdahale üzerine derhal göze çarpıcı sonuçlar elde edilmektedir. Vakaların çoğunda çıkırık sesi bağ konduktan birkaç saniye veya saat sonra kaybolur. Bazan zeirin tamamıyla kaybolması 2-3 aya lüzum göstermektedir. Fakat kanalın bağlanmasına rağmen devam etmesi nadirdir. SHAPIRO ve KEYS bunu 107 ameliyatta ancak 14 kere görmüşlerdir. Kanalın devamının diyastolde kan kaçmasına sebep olduğu hallerde, müdahaleden sonraki saatlerde, asgarî tansiyonu 2-3 derece arttığı görülür.

Müdahalenin başarısızlığı GROSS'a göre şu sebeplerden ileri gelmektedir: a) Kanalı bulmanın imkânsızlığı; b) Kanalın bağlanma-

[\*] Ameliyat tekniği hakkında D. O. S. TUBBS (Brit. J. Surg., 1944, 32, 125.1) in daha yeni olan makalesini de bildirelim.

mayacak kadar kısa olup aortla akciğer arteri arasında hakiki bir anastomoz (müfagame) teşkil etmesi; c) sair kalb damar şekli bozuklukları da bulunması; d) yanlışlıkla başka bir damarın bağlanması; e) arter kanalının tanı olarak tıkanmaması; g) ameliyat yerinin enfekte olması ve arkasından mediyastenit yapması; h) bronkopnömoni ve amboli çıkması. Klinik tablonun sub-akut endokardit ile ihtilât ettiği hallerde kanama tehlikesi bilhassa büyüktür. Çünkü vejetasyonlar kanalı tahrip olunur hale getirmekte ve bağın tesiriyle kesilmektedirler (TOUROFF ve VESELL).

25 muhtelif operatör tarafından arter kanalının bağlanması hakkında yapılan 140 müdahalenin sonuçlarını SHAPIRO ile KEYS 1943 de özetlemişlerdir. Bu 140 hastadan 107 sinde enfeksiyon bulunmayıp 33 ünde ihtilât olarak habis sub-akut endokardit vardı.

Cerrahi müdahalelerin sonuçları şöyledir:

<i>Enfeksiyonsuz vakalar</i> . . . . .	107	<i>Enfeksiyonlu vakalar (sub-akut endokardit)</i> . . . . .	33
Tam başarı . . . . .	81	Tam başarı . . . . .	20
Sesin devamı . . . . .	14	Ameliyattan ölüm . . . . .	5
Kanalın kopması (ameliyatta) . . . . .	6	Bağdan sonra ateşin devamı (Başarı bir kaç ay süre ile emokültürlerin menfi çıkması ve sub-akut endokardite ait klinik delil bulunmamasıyla kontrol edilmiştir).	8
Ameliyattan sonra sub-akut endokardit . . . . .	2		
Mediyastinit . . . . .	1		
Ameliyata elverişsiz vakalarda . . . . .	1		
Yanlışlıkla damar bağlamak . . . . .	3		
Teşhis hatâsı . . . . .	3		
Ameliyattan sonra ölüm . . . . .	9 (% 8,5)		

1939 dan itibaren yayınlanmış olan *bellibaşlı ameliyat sonuçlarına* da BURCH'dan alarak bakmaktayız. Bunlara da enfeksiyonsuz vakalarla enfekte vakalar birbirinden ayrılmış olup (I ve II inci cetveller) mezkûr müellifin yazısı çıktıktan sonra yayınlanan bazı vakalar da ilâve edilmiştir.

*I inci cetvel* enfeksiyonla ihtilât etmeyen 166 arter kanalı vakasının bağlanması neticelerini özetlemektedir. Bu grupta ameliyattan sonra 17 kişi (%10,3) ölmüş olup bunların yarısından fazlasında ölüm sebebi kanamadır. Ameliyat edilen şahısların 124 ü (% 74,7) iyileşmiş sayılmışlardır.

CETVEL I: *Habis sub-akut endokarditle ihtilâl etmemiş vakalarda arter kanalı bağlanması:*

Müellifler	Vak'a sayısı	SONUÇLAR						Mülâhazat
		İyileşenler	Salâh bulanlar	Salâh göstermeyenler	Ölenler			
					Kanama	Enfeksiyon	Diğer sebepler	
JONES ve yardım. (1939)	13	11	1			1*	*Stafilokok dore enfeksiyonu	
STEPHENS (1939)	1					1*	" " "	
KEER (1940)	2			1		1*	" " "	
GROSS ve yard. (1939-1940)	13	11		1		1*	" " "	
GALE ve yardımcıları (1941)	1	1						
MIYANGOLAR-RA (1941)	2	1			1			
CASTELLANS ve yard. (1941)	1	1						
GEBAUER ve yardım. (1941)	3	2			1			
GAMES ve yard. (1941)	1	1						
JOHNSON ve yardım. (1942)	6	5			1			
VEDOYA ve yardım. (1942)	4	2	1				1 Ölüm sebebi meçhul	
NIXON (1942)	1	1						
HUMPHREYS (1942)	5	4		1				
DOLLEY ve JONES (1942)	5	2	2	1				
HARRINGTON (1943)	1	1						
SHAPIRO ve yardım. (1943)	107	81		14	6	1	2* Teşhis hatası 3 tür * işareti başka damarların bağlanmasını göstermektedir.	
<b>TOPLAM</b>	<b>166</b>	<b>124</b>	<b>4</b>	<b>18</b>	<b>9</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	

**CETVEL II: Habis sub-akut endokarditle ihtilât etmiş vakalarda arter kanalı bağlanması:**

Müellifler	Vak'a sayısı	SONUÇLAR						Mülâhazat
		İyileşenler	Salâh bulanlar	Salâh göstermeyenler	Ölenler			
					Kanama	Enfeksiyon	Diğer sebepler	
GRAYFIELD ve yardım. (1938)	1				1			Streptokok viridans Streptokok + Pfeiffer, kültürde streptokok müsbet kalmıştır.  Streptokok viridans. Bir yıl sonra sağlık durumu iyi (emokültür menfi) Streptokok viridans, emokültür ameliyattan sonra menfidir. Ameliyattan 6-7 ay sonra emokültür menfilikte devam etmektedir. Ameliyattan 3-29 ay sonra sağlık durumu iyi (emokültür menfi) Streptokok viridans, ameliyattan sonra emokültür menfi Emokültür ameliyattan bir kaç ay sonra menfi kalmaktaydı Emokültür menfileşmiştir Emokültür ameliyattan 2 yıl sonra menfi kalmaktadır.
BOURNE ve yardım. (1941)	2		2					
JOHNSON ve yardım. (1942)	1	1					1	
WINN ve yardımcıları (1942)	1	1						
DAYTON ve yardım (1942)	1	2						
HUMPHREYS (1942)	2	2						
TOUROFF ve yardım. (1943)	11	1		3	2			
HARRINGTON (1943)	1	1						
SHAPIRO ve yardımcıları	33	20		8	5			
TUBBS (1943)	1	1						
BETTMEN ve yardım (1944)	1	1						
CLAZZET (1943)	1	1						
<b>Toplam</b>	<b>56</b>	<b>34</b>	<b>2</b>	<b>11</b>	<b>8</b>	<b>1</b>		

*II nci cetvel* habis sub-akut andokarditle ihtilâtlı 26 arter kanalı vakasının bağlanması neticelerini özetlemektedir. Bunlardaki enfeksiyon vakaların hepsinde, müdahaleden önce, emokültürde

streptokok viridans'ın müsbet olmasıyle tesbit edilmiş bulunuyordu. Bu gruptaki ameliyattan sonra 9 ölüm (%16) görülmüş olup bunların hemen hepsine kanama sebep olmuştur. Ameliyatlılardan 34 kişi (%60,7) iyileşmiş sayılmışlardır. Bunlarda ameliyattan sonraki müşahede devresi —emokültür menfi çıkmak ve enfeksiyona ait hiçbir klinik delil bulunmamak üzere — birkaç aydan 4 yıldan fazla bir süreye kadar değişmiştir (VESELL).

Şu halde arter kanalının bekasına ait vakalarda ihtilât eden streptokok viridans andokarditlerinin özel bir sınıf teşkil ettiklerini ileri sürmek ilgi değer bir müşahededir: Bunlarda andokardit vejetasyonları uzun müddet kanalın kutrunda kalmaktadırlar. Vejetasyonlar daha uzaklara yayılmadan kanalın bağlanması, %100 ölümle neticelenir addolunan bu âfette, vakaların yarısından ziyadesinin klinik şifaya kavuşmasını sağlamaktadır[\*].

Şimdi artık sıra ameliyat endikasyonları hakkında muhtelif müelliflerin kanaatlerini bildirmeğe gelmiş bulunuyor. Ameliyat %10 nisbetinde tehlike göstermekte olup enfeksiyonla ihtilât eden vakalarda bu nisbet daha yüksektir. Ameliyat üzerine ölüm tehlikesinin, bir dereceye kadar, operatörün idmanlı olmasına da bağlı olduğu aşikârdır. Bununla beraber, kendisinde arter kanalının devam ettiği teşhis edilmiş bulunan, bir çocuk veya gence cerrahî

[\*] Son zamanlarda GILCHRIST (Brit. Health J., 1945, 7, 1) 14 ameliyat vakasındaki sonuçları yayınlamış bulunmaktadır. 2 si endocarditis lenta ile ihtilât etmiş olup, kütleli akciğer kollapsi ile yapılar, müdahaleden sonra ölmüşlerdir. Enfeksiyonsuz olan 12 vakada müellifin elde ettiği sonuçlar şöyledir: 2 vaka kanama ve mediasten enfeksiyonundan ölmüştür. 10 vaka iyileşmiştir. Bunlardan altısında şifa tamdı ve dördünde salâh vardı (Bu sonunculardan üçünde kanal tam olarak bağlanmamış bulunuyordu).

T. HOMES-SELLORS (Lancet, 1945, 1, 615) 10 vakanın ameliyatına ait neticeleri yayınlamış olup bunlar şöyledir: 4 vaka andokarditle ihtilât etmişti (bunlardan üçü iyileşmiş ve biri sübfebril kalmak suretiyle gayri tam netice vermiştir) ; 3 vaka kalp defayyansıyle ihtilât etmişti (bunlar iyileşmiştir); 3 vaka ihtilâtsızdı (bunlar da iyileşmişlerdir).

G. BOURNE (Brit. Healt J., 1945, 7, 91), 2 si enfeksiyonsuz ve 9 u endocarditis lenta ile ihtilâtlı olan, 11 vakayı ameliyat ettirmiştir. Sonunculardan altısı cerrahî müdahale üzerine iyileşmişler ve 2-5 yıllık müşahede devresinde de iyi bulunmuşlardır. 3 vaka ölümle neticelenmiş olup bunlarda ameliyat enfeksiyonunun aort valvülüne yayıldığı, akciğer arterinde anevrizma bulunduğunu veya akciğer enfarktüsleri mevcudiyetini meydana koymuştur.

J. B. HUNTER, T. EAST (Brit. Med. J., 1945, 7, 95) tarafından ameliyat edilmiş olan, 13 vakalık bir seri hakkında bilgi vermektedir. Neticelerden 11 i elverişlidir. Ameliyattan önce sürenfekte olmuş bulunan bir vaka ölmüştür. Diğer 1 vaka da ameliyat neticesi septisemiye tutularak ölmüştür.

müdahale yapılması düşünüldüğü zaman bu tehlikeyi de göz önüne getirmek lâzımdır. Ameliyat sonrası ârızalarının nisbeti azalıncaya kadar, hâlen, arter kanalının cerrahî olarak bağlanmasını yalnız aşağıdaki hallere hasretmek münasip görülmektedir:

a) *Kalbe de akseden* ve radyolojide küçük dolaşımın yüklülüğü (encombremment) veya kalbin genişlemesi şeklinde gözüken ve bil-hassa şahıs gitgide hızlı olarak yürütülünce kalb muvazenesinin bozukluğuna ait klinik deliller veren vakalar. HUBBARD ve yardımcıları diyastolik tansiyondaki önemli düşüklükle beraber arterden kan kaçmasına ait belirli deliller bulunması halinde de ameliyat tavsiye etmektedirler.

b) *Uzviyetin genel durumuna tesir eden* ve boy büyümesini ve yahut bülûğ gelişmesini geciktiren vakalar.

c) *Habis sub-akut andokarditle* ihtilât eden vakalar. Bunlarda başarı ihtimali iki faktöre bağlıdır: Vejetasyonlar yalnız arter kanalında bulunmalı ve kanal da bağlanmaya elverecek kadar uzun olmalıdır. Bu iki durum da hâlen ancak müdahale esnasında tesbit edilebilmektedir (BURCH).

Kendilerinde arter kanalı devam etmekte bulunan hastaların nisbeten kısa ömürlü oldukları düşünülürse gelecekte bunların hepsinin ameliyat edilmesini temenni etmek pek yerinde olur.

#### BİBLİYOGRAFİ

1. ABBOT, M. (GROSS ve HUBBARD tarafından zikri dolayısıyla).
2. BETTMAN, R. B. & TANNENBAUM, W. (1944), *Ann. Int. Med.*, 21, 1035.
3. BOURNE, G. (1941), *Brit. Heart, J.*, 3, 228.
4. " , , KEELE, K. D. & TUBBS, O. S. (1941), *Lancet*, 2, 444.
5. BULLOCK, L. T., JONES, J. & DOLLEY, F. S (1939), *J. Pediatr.*, 15, 786.
6. BURCH, G. E. (1944), *Med. Clin. North. Amer.*, Mart, 28, 388.
7. CAMES, O. Y., GONZALEZ, SABATHIE, L. (1941), *An. de Cır.*, 7, 256.
8. CASTELLARIO, T., MALDONALDO-ALLENDE, I. Y., FINOCHIETTO, E. (1941), *Prensa Med. Argent.*, 28, 825.
9. CLAZZET (WILLIUS tarafından zikri dolayısıyla).

10. DAYTON, A. B. & LINDSKOG, G. E. (1942), *Yale Biol. and Med.*, 15, 259.
11. DOLLEY, F. S. & JONES, J. C. (1942), *Brunn Med. Surg. Tributes*, S: 123.
12. DONOVAN, M. S., NEWHAUSER, E. B. D. & SOSMAN, M. G. (1943), *Amer. J. Roentgen and Rad. Therap.*, 50, 293.
13. GALE, J. W., POHLE, F. J. & ROMAINE, H. (1941), *Wisconsin Med. J.*, 40, 296.
14. GEBAUER, P. W. & NICHOL, A. D. (194), *Ohio State Med. J.*, 37, 538.
15. GRAYFIELD, A., STRIEDER, J. W. & BOYER, N. H. (1938). *Amer. Heart J.*, 15, 621.
16. GROSS, R. E. (1939), *New Engl. J. Med.*, 220, 510.
17. " " " (1939), *Ann. Surg.*, 110, 321.
18. " " " (1940), *J. Amer. Med. Ass.*, 115, 1257
19. " " " (1940), *J. Pediatr.*, 17, 716.
20. " " " ; EMERSON, P. & GREEN H. (1943), *Surgery*, 6, 201.
21. GROSS, R. E. & HUBBARD, J. P. (1939), *J. A. Med. Ass.*, 112, 729.
22. HARPER, F. R. & ROBINSON, M. E. (1944, *Amer. J. Surgery*, 64, 294.
23. HARRINGTON, S. W. (1943), *Proc. Bayo. Cliv.*, 18, 217.
24. HUBBARD, J. P., EMERSON, P. W. & GREEN, H. (1939), *New Engl. J. Med.*, 221, 481.
25. HUMPHREYS, G. H. (1942), *Surgery*, 12, 841.
26. JONES, J. G., DOLLEY, F. S. & BULLOCK, L. T. (1939), *J. Thorac. Surg.*, 9, 413.
27. JOHNSON, J., JEFFERS, W. H. & MARGOLIES, A. L. (1942), *J. Thorac. Surg.*, 11, 346.
28. KERR, W. J. (1940), *J. Amer. Med. Ass.*, 115, 1262.
29. MIANGOLARRA, C. J. & HULL, E. (1941), *Surgery*, 9, 597.
30. NIXON, J. W. (1942), *Surgery*, 12, 31.
31. SHAPIRO, M. J. (1944), *J. Amer. Med. Ass.*, 126, 934.
32. " " " & KEYS, A. (1943), *Amer. J. Med. Sci.*, 206, 174.
33. STEPHENS, H. B. (1941), *J. Thorac. Surg.*, 9, 430.
34. TOUROFF, A. S. W. (1942), *J. Thorac. Surg.*, 12, 1.
35. " " " " (1943), *Amer. Heart J.*, 25, 187.
36. " " " " & TUCHMAN, L. R. (1942), *Amer. Heart. J.* 23, 857.

37. TOUROFF, A. S. W. & VESELL, J. (1940), *J. Amer. Med. Ass.*, 115, 1279.
38. TOUROFF, A. S. W. (1940), *J. Thorac. Surg.*, 10, 59.
39. " " " " , VISELL, H. & CHASNOFF, J. (1942), *J. Amer. Med. Ass.*, 118, 830.
40. TUBBS, O. K. (1943), *Proc. Roy. Soc. Med.*, 36, 175.
41. VEDOYA, R., VIDELA, E. J. & ALBANESE, A. R. (1942), *Rev. Argent. de Cardiol.*, 9, 94.
42. VESELL, H. (1942), *J. Amer. Med. Ass.*, 126, 937.
43. WILLIUS, F. A. (1945), *Proc. Mayo. Clin.*, 20, 13.
44. WILSON, N. G. & LUBSCHEZ, R. (1942), *J. Pediatr.*, 21, 23.
45. WINN, W. A., HUGUES, G. L. & SANDERS, J. M. (1942), *Ann. Int. Med.* 18, 242.

## Beşinci Kısım

### I. — PENICILLIN BAHŞİNE İLÂVE

Penicillin hakkındaki yazılar öyle bir süratle çıkmaktadırlar ki bu eserin öteki kısımları yazıldığı sırada, bu konu hakkında, bir çok yeni makaleler yayınlanmış bulunmaktadır.

Bu sebeple gerek kasım 1944 ile mayıs 1945 arasında çıkan penicillin çalışmalarını, gerek bu madde hakkında daha önce çıktıkları halde gözümüzden kaçmış bulunan yazıları havi olmak üzere bibliyografik bir zeyil hazırlamak mecburiyetinde kaldık.

Bakılması tavsiye edilen yerler eserin birinci kısmındaki usule göre sıralanmış olup okuyucunun her sefer ilgili bahse bakması rica olunur. Yeni bir vâkıa bildirmiyen yayımlar sade yazılmakla kalınacak, böyle olmıyanların ise kısa bir özetleri yapılacaktır.

\*\*\*

### PENICILLIN'İN ÖNEMİ

1. EDITORIAL (1945). — «The Progress of Therapy»[\*]. *J. Amer. Med. Ass.*, 127, 593.

1910 da Amerika hekimleri arasında bellibaşlı 10 ilâcın neler olduğu hakkında yapılan bir anket şu sonucu vermişti: 1) Eter, 2) morfin, 3) dijital, 4) difteri aşısı, 5) çiçek aşısı, 6) demir, 7) kinin, 8) iyod, 9) alkol ve 10) cıva. 1945 de *Journal of American Medical Association* tarafından açılan bir anket şu neticeye varmaktaydı: 1) penicillin ve sülfamid cisimleri, 2) bütün unsurlarını havi kan, plazma ve kan müştakları, 3) kinin ve quinacrine[1], 4) eter ve di-

[\*] Editorial, malûm olduğu üzere, dergi yazı heyetince hazırlanan makale demektir, turnak işareti içinde ibare tedavîni terakkisi demek olup aslında böyle İngilizce olarak alındığından mânasını notla bildirdik (mütercim).

[1] Quinacrine, atebriinin patent olmayan adıdır (mütercim).

ğer anestezipler, morfin, kokain ve barbütirikler, 5 dijitalin, 6) arsenik müstahzarları, 7) immünizasyon maddeleri, özel seromlar ve aşular, 8) ensülin ve karaciğer ekstreleri, 9) diğer hormonlar, 10) vitaminler.

## İSTİHSAL VE EKSTRE HALİNDE ELDE EDİLMESİ

2. BERGER, F. M. (1945). — «Preparation of purified penicillin»<sup>[\*]</sup>. *Brit. Med. J.*, 1, 116.

Usul basit ve ucuz olup bütün lâboratuvarlarca tatbik edilebilir. *Kültür vasatı* tâdil olunmuş Czapek-Dox vasatı olup bunda glükoz yerine laktöz ve bira mayası yerine iz halinde çinkoyu havı buğday distilasyonu ekstresi konmuştur. Kültür lâboratuvar hararetinde yapılmakta ve cm<sup>3</sup> de takriben 30-40 ünite penicillin vermektedir.

Penicillin'in âzamî derecede sebat göstermesi için pH sı 6,4 üzerinden ayarlanan kültürden penicillin ekstresi vasata *alcohol n-butylîque* tatbikiyle çıkarılmaktadır. Bu ekstraksiyondan önce vasat *amonyom sülfat* ile tasfiye olunmaktadır.

Usulün tafsilâtı: 12 günlük bir P. notatum kültürü aktarılır (dekantasyon); buyyon, %20 nisbetindeki fosforik asitle, 6,4 pH derecesine getirilip buz dolabında soğutulur içinde %40 nisbetinde amonyom sülfat eritilir. O vakit husule gelen çöküntü, buz dolabında, Chardin kâğıdından süzülür. Sonra süzülen mahlûlden 5 hacim bir ayırma hunisinde bir hacim alkol bütilikle çalkanır. Ekstre ayrılınca geri kalan kültür mayii atılır. Alkol bütilik ekstresine müsavi hacimde hafif petrol eteri (éther léger de pétrole) ve mahlûtun mecmu hacminin 1/8 ine müsavi olmak üzere %2 bikarbonat dö sud mahlûlü ilâve edilir. Bütil-alkol-eter mahlûlünün, %2 bikarbonat dö sud mahlûlünden yeni bir hacim ilâvesiyle ikinci defa ekstresi çıkarılır.

Penicillin'in sodyom tuzuna ait olan bu birinci ekstre 4°C da soğutulur pH sı, %20 fosforik asitle, 3,6 ya getirilir. Sonra %40 nisbetinde amonyom sülfat katılır ve müsavi hacim kloroformla tekrar penicillin ekstresi çıkarılır.

Kloroformik ekstre ayrılınca bundan 15 hacim, %2 bikarbonat dö sud mahlûlünden 1 hacim ile, çalkanır. Böylece tekrar tekrar bikarbonat dö sud ilâve edilerek 2 nci ve 3 üncü ekstreler çıkarılır.

[\*] Tasfiye edilmiş penicillin'in hazırlanması (mütercim).

Penicillin'in, bu suretle elde edilen, sudaki mahlûllerinin pH sı, sulandırılmış fosforik asid ilâvesiyle 6,6 ya getirilir. Mahlûller Seitz süzgecinden süzülerek sterilize edilmekte ve ampullere çekilerek bunlar kapatılmaktadır. Mahlûlleri hava boşluğunda kurutmak da kaabildir.

3. FLOSDORF, E. W. (1945). «Drying penicillin by sublimation in United States and Canada»<sup>[\*]</sup>, *Brit. Med. J.*, 1, 216.

Yazı, soğukta tutulan müstahzarlara genel korunma tekniğinin tatbikine aittir. Önemli noktalar a) çok ileri dereceye vardırılmış bir hava boşluğu temini; b) materyelin donma dereceleri —20° ve —25°C arasında olmalıdır.

4. CAVALLITO, C. J. (1944). — «Ergosterol from some species of penicillium»<sup>[1]</sup>, *Science*, 100, 333.

*P. notatum*'un satıhta yaymak suretiyle yapılan bazı kültürlerinde %1 nisbetinde ergosterin elde edilmektedir. Mayie gömülü kültürler bu mahuslü vermezler.

5. RAPER, K. B., ALEXANDER & COGHILL, R. D. (1944). — «Natural variation and penicillin production in *P. notatum* and allied Species»<sup>[2]</sup>, *J. Bact.*, 48, 638.

Yazı *penicillium notatum* veya *Crysogenum* grupundan mantarlara ait 241 kültürün incelenmesi hakkındadır. İstihsal edilen penicillin miktarı suşa ve kültür şartlarına göre değişmektedir. 3 ü satıh kültürüne (biri Fleming suşu olmak üzere) ve 1 i mayie gömülü kültüre ait 4 özel suş en faal çıkmıştır.

6. WILKINS, W. H. & HARRIS, G. C. M. (1944). — «Investigation into the production of bacteriostatic substances by Fungi. Preliminary examination of a fourth 100 species, all Penicillin»<sup>[3]</sup>, *Brit. J. Exper. Path.*, 25, 135.

150 *Aspergillus* suşundan %30 u, 200 *Penicillium* suşundan %20 si ve 730 *Basidiomycete* suşundan, %10 u penicillin ifraz etmektedirler.

7. OSBORN, E. M. (1943), *Brit. J. Exper. Path.*, 24, 1943.

Yazı 2,300 tane *yüksek sınıftan nebatın* (angiosperme) tahlili

[\*] Birleşik Devletlerde ve Kanada'da Penicillin'in süblimasyonla (tasâud) kurutulması (mütercim).

[1] Bazı cins *penicillium*'lardan ergosterin elde edilmesi (mütercim).

[2] *P. notatum* ve emsali mantar nevilerinde tabii tahavvül ve penicillin husulü (mütercim).

[3] Mantarlardan hâsil olan bakteriyostatik maddeler üzerinde araştırma, hepsi *penicillium*'a mensup dört yüz nevideki başlangıç muayene (mütercim).

hakkındadır. Bunlardan 134 nevide stafilokok veya koli basilinin üremesine engel olan maddeler bulunmuştur. En ilgi değerleri lâhana, karnabahar ve broccoli (bir çeşit karnabahar) tohumu ekstraleridir.

8. LUCAS, E. H. & LEWIS, R. W. (1944), *Science*, 100, 29 aralık, 597.

Yazı bir cins sarmaşıқта (*Monocera tartarica*) penicillin'e benzer bir madde bulunması hakkındadır. Bu madde stafilokok, koli basil ve nebatlara karşı patojen olan bakterilerin üremesine engel olmaktadır.

### PENICILLIN'İN BİYOLOJİK TİTRAJİ VE YAHUT MİKROPLARIN PENICILLIN'E KARŞI HASSASLIKLARININ İNCELENMESİ

9. VELDEE, M. V., HERWICK, R. P. & COGHILL, R. D. (1945), «Recommendations of the International Conference on Penicillin»[\*], *Science*, 101, 42.

Penicillin hakkında Londra'da 16 ekim 1945 de toplanan beynelmilel konferans Büyük Britanya'da Penicillin I, II ve III diye tanınan üç çeşidin Amerikan müelliflerinin penicillin F, G ve X dedikleri tiplerin, buradaki karşılıklı sıralarıyla birbirlerinin aynı olduklarını tesbit etmiştir.

Konferans penicillin hakkında beynelmilel iki etalon tâyin etmiştir:

a) Saf penicillin'e ait beynelmilel etalon. Bu etalon penicillin II (veya G) nin saf, billûri sodyom tuzudur. *Saf penicillin'in beynelmilel ünitesi* de 0,6 mikrogram beynelmilel saf penicillin etalonunun özel tesiri olarak kabul edilmiş olup bu miktar etalonun gösterdiği tesir takribî olarak Oxford ünitesinin tesirine muadil bulunmaktadır.

b) Tecrübelere mahsus beynelmilel etalon (working standard). Bu etalon penicillinin kalsiyom tuzundan ibaret olup evvelkine göre hesaplanmaktadır. İkinci etalonun 2,7 mikrogramında beynelmilel 1 ünite penicillin bulunmalıdır.

Beynelmilel penicillin etalonundan bir nümune Department of Biological Standards, National Institute for Medical Research, London, N. W. 3'e konacaktır.

[\*] Penicillin hakkındaki beynelmilel konferansın tavsiyeleri (mütercim).

Nihayet konferans penicillin'in biyolojik miktar t yininde kullanılmaya elverişli *stafilokok dore suşlarının* seçilmesine de karar vermiştir. Bu suşlar şunlardır:

a) Büyük Britanya Collection of Type Cultures'in 6571 numaralı suşu. Bu suş aynı zamanda American Type Culture Collection (Wash., U. S. A.) nin 9144 numaralı suşu veyahut Northern Regl. Research Labo., Peoria, Illinois, U. S. A. nin NRRL B-314 numaralı suşu olarak da tanınmaktadır.

b) Food and Drug Administration (Wash., U. S. A.) nin 209-P numaralı suşu. Bu suş aynı zamanda American Type Culture Collection (Wash., U. S. A.) nin NRRL B-313 numaralı suşu olarak tanınmaktadır.

Gram menfi mikroplara ve bilhassa gonokoka karşı Penicillin X diğer penicillin'lerden daha tesirlidir (Zeyl kısmının 57 sayılı özetine bakıla).

10. KNUDSEN, L. F. (1945). — «Penicillin Assay»<sup>[\*]</sup>, *Science*, 101, 46.

Yazı, mahlûllerin penicillin bakımından havi oldukları kudreti hesaplamaya ait matematik usulleri bildirmektedir.

11. MAY, H. B. & STERN, D. (1945). — «Creams for testing the Sensitivity of organisms to bacteriostatics»<sup>[1]</sup>, *Lancet*, 1, 83.

Yazı lâboratuvarların her günkü ihtiyaçlarına cevap verecek kadar kesin olmak üzere, çabuk sonuç veren bir usul hakkındadır. Usulün esası penicillin'i havi *kremler* kullanıma g  dayanmaktadır.

Tatbik olunan krem «Lanette-Wax» S. X. in sudaki s spansiyoniyle elde edilmiş olup bir gramında 200 ünite penicillin bulunmaktadır.

Mikropların penicillin'e karşı hassaslıkları şu suretle denenmektedir: İncelenecek olan mikrop, kanlı jeloza havi, bir Petri kutusuna ekilir. Bir tapaya geçirilmiş olan  gen şeklindeki bir iğneye, alevden geçirilip soğutulduktan sonra, azıcık krem sürülerek hafif hafif  vrile  vrile jeloza şakul  olarak saplanır. Bu pikür 2-3 santimetre aralıkla 4-5 kere tekrarlanacaktır. Bundan sonra kutu 18 saat süre ile etüvde tutulur. Eğer mikrop penicillin'e karşı hassassa pikür yerinin etrafındaki bir daire sahasında üreyemez. Neticenin çok çabuk alınması istenirse lâboratuvara gelen materyel

[\*] Penicillin hakkında  l ler (mütercim).

[1] Mikropların bakteriyostatik maddelere karşı olan hassaslıklarını denemeye mahsus kremler (mütercim).

(cerahat ilâh...) Petri kutusuna doğrudan doğruya ekilmeli, bunlardaki mikropları tecrit etmeğe kalkışmamalıdır.

Bu usul mikropların diğer bakteriyostatik maddelere karşı olan hassaslıklarını da incelemeye tatbik edilebilir. Jeloz سطحının muhtelif rubû dairelerine muhtelif kremler saplamak aynı Petri kutusu birkaç antibiyotik maddenin birden tesirini ölçmeğe yarar.

### PENICILLIN'E KARŞI HASSAS VE DAYANIKLI MİKROORGANİZMLER

12. DIXON, K. (1945). — «Penicillin and fibrinolysis»<sup>[\*]</sup>. *Brit. Med. J.*, 1, 514.

Penicillin, streptokok emolitikte olduğu gibi, *stafilokok dore* tarafından da emolizin ve fibrolizin husule getirilmesine engel olmaktadır.

13. WATSON, R. F. (1944). — «Sensitivity of various serological (Lanfield) groups of streptococci to penicillin»<sup>[1]</sup>, *Proc. Soc. exper. Biol.*, N. Y., 55, 65.

*Streptokokun* muhtelif serolojik grupları penicillin'e karşı müsavı derecede hassas değildirlir. M, A, C, G, H, L, B, E, F ve K gruplarından 1,000 - 10,000 mikrobu havi bir inokülasyon maddesinin üremesini durdurmak için cm<sup>3</sup> de 0,0039 - 0,0625 ünite penicillin bulunması yeter. D grubu ise dayanıklı olup cm<sup>3</sup> de 2,0 - 50 ünite bulunmadıkça üremesine devam eder. Bu grubun dayanıklılığı penicillinase mevcudiyetinden değil mikrop hücrelerinden veya kültür süzmelerinden çıkan *diğer bir enhibisyon faktöründen* ileri gelmektedir.

14. HOBBY, G. L. (1944). — «The antibacterial action of penicillin against gram negative organisms»<sup>[2]</sup>, *Science*, 109, 500.

Yazı, milligramında *stafilokok doreye* karşı 1,650 ünite penicillin'i havi bulunan, penicillin tuzlarının tecrübe edilmesine dairdir. Bu penicillin *Eberth basiline* karşı bir standard olarak alınır ve milligramında 26 *tifo ünitesi* bulunduğu kabul edilirse muhtelif penicillin müstahzarlarının mezkûr basilin üremesine engel oluş kudretleri şöyledir:

[\*] Penicillin ve fibroliz (mütercim).

[1] *Streptokokun* muhtelif serolojik gruplarının (Lanfield) penicillin'e karşı hassaslıkları (mütercim).

[2] Gram menfi mikroplara karşı penicillin'in antibakteriyen tesiri (Müt.).

Penicillin çeşitleri	Stafilokok dore	Eberth basili
	cc. de Oxford ünitesi	cc. de tifo ünitesi
Tasfiye edilmemiş penicillin . . . . .	35	0,2-0,5
Kısmen tasfiye edilmiş mayiler . . . . .	5.970-13,980	74-92
Konsantre edilmiş mayiler . . . . .	32,000-49,000	50-800
	mg. da Oxford ünitesi	mg. da tifo ünitesi
Ticaretteki penicillin . . . . .	620-993	7-20
Kristalize penicillin tozu . . . . .	1,650	26

15. LANKFORD, C. F. (1945). — «The *in vitro* tolerance of the gonococcus for penicillin»<sup>[\*]</sup>, *Amer. J. Syph. Gonor. Vener. Dis.*, 29, 56.

Yazı 100 kadından alınan 203 gonokok suşunun incelenmesine aittir. Bunlarda penicillin'e karşı tabii dayanıklılık görülmemiş olup hepsinin üremesi  $\text{cm}^3$  de 0,0025 - 0,02 ünite konsantrasyon temin edilince durmaktadır.

16. Mc DANIELES, H. E. (1945). — «Penicillin resistance of diphtheria bacilli»<sup>[1]</sup>, *Mil. Surgeon*, 96, 85.

Yazı difteri basiline ait 100 suşun incelenmesi hakkındadır. Bu basil penicillin'e karşı nisbeten dayanıklıdır. Yaradan teçrit olunan bir suşun üremesi ancak  $\text{cm}^3$  de 640 ünitelik konsantrasyonda durdurulabilmiştir. Lâboratuvar suşu olan diğer 9 suşun üremesi daha az konsantrasyonlarda durdurulmuşsa da bunların hiç birinde miktar  $\text{cm}^3$  de 2,5 üniteden az değildir.

17. SIEBENMANN, C. O. & PLUMMER, H. (1945). — «Chemotherapy and antitoxintherapy of experimental *Cl. Welchii* Infection in mice»<sup>[2]</sup>, *J. Pharmacol. exper. therap.*, 33, 71.

Farelerdeki perfringens enfeksiyonlarında, tecrübî hastalığın erken devrelerinde, yerel olarak tatbik edilen 50 ünite penicillin 2 miligram «marfanil»<sup>[3]</sup> kadar tesir etmektedir. Tokseminin daha ileri

[\*] Gonokokların penicillin'e karşı *in vitro* tahammül dereceleri (mütercim).

[1] Difteri basiline penicillin'e karşı dayanıklılığı (mütercim).

[2] Farede tecrübî *Cl. Welchii* enfeksiyonunun kimya ve serom tedavileri (mütercim).

[3] Marfanil bir sülfamid maddesidir (mütercim).

devresinde sülfamidler tesirsiz kalmakta, genel penicillin tatbikatu antitoksik seromun tesirini artırmaktadır.

### TREPONEMA PALLIDUM'UN TECRÜBİ HASSASLIĞI

18. EAGLE, H. & MUSSELMAN, A. D. (1944). — «The spirocheticidal action of penicillin *in vitro* and its temperature coefficient»<sup>[\*]</sup>, *J. Exper. Med.*, 80, 493.

Penicillin'in spiroketlere karşı öldürücü tesirde bulunduğu asgarî konsantrasyon  $\text{cm}^3$  de 0,01 ünitedir. Optima konsantrasyon ise  $\text{cm}^3$  de 0,1-0,25 ünite olup 12 saat içinde treponemlerin % 99 undan fazlasını yaşayamaz hale gelmektedir. Bu *in vitro* tesir kültür vasatının hararetini yükseltmekle artmakta olup penicillin ile ateş tedavisi teşrikinin faydalı olacağını akla getirmektedir.

19. ERCOL, N. & LAFFERTY, L. C. (1944): — «The antispochetal activity of penicillin in experimental infections»<sup>[1]</sup>, *Proc. Exper. Biol.*, N. Y., 57, A.

Tavşandaki tecrübî treponem âfetlerini bir seferde yok edecek doz vücut ağırlığının kilosu başına 33,000 - 47,000 ünitedir. Âfetleri 10-15 günde iyi etmek için, bölümlü şekilde tatbik edilmek üzere, kilo başına ceman 16,000 ünite enjekte etmek lâzımdır.

20. SELBIE, F. H. & SIMON, R. D. (1944). — «The effect of penicillin on *Treponema Pallidum* infections in rabbits»<sup>[2]</sup>, *Brit J. Exper. Path.*, 25, 229.

Tavşandaki tecrübî frengi enfeksiyonunda âfetlerdeki müteharrik spiroketleri yok edecek asgarî doz hayvanın kilosu başına 4,500 ünite olup bu miktar, erişkin insanda, 500,000 üniteye tekabül etmektedir. Kanda bakteriyostatik bir seviye tesisi için ise bunun beş misli bir doza ihtiyaç vardır. Böylece insan frengisini tedavi etmek için 1,200,000 ünite tatbiki gerekmektedir.

21. DUNHAM, W. B. & RAKE, G. (1945). — «The relative activity of partially purified penicillin and of crystalline penicillin G on *Treponema Pallidum*»<sup>[3]</sup> *Amer. J. Syph. Gonor. Ven. Dis.*, 29, 214.

Billûrî penicillin spiroketleri *in vitro* harekettén alıkoymaktan

[\*] Penicillin'in *in vitro* spiroketisid tesiri ve hararet koefisyantı (Müt.).

[1] Tecrübî enfeksiyonlarda penicillin'in anti-spiroketal tesiri (mütercim).

[2] Tavşandaki *Treponema pallida* enfeksiyonlarında penicillin'in tesiri (Müt.).

[3] Kısmen tasfiye olunmuş penicillin ile billûrî G Penicillin'in *Treponema pallida*'ya olan tesirlerinin mukayesesi (mütercim).

veyahut tavşanda orşit husulünü önlemekten yana tasfiye edilmiş penicillin'lerden daha az tesirli gözükmektedir. Tasfiye edilmiş penicillin'in dahi iyi tesir etmesinin sebepleri ihtimal a) bizzat içindeki empüretelerin de tesir etmesinden, b) müstahzarda mevcut sair penicillin'lerden ileri gelmektedir.

22. RAKE, G. & HAMRE, D. M. (1944). — «Microbiological method of identification of penicillin»<sup>[\*]</sup>, *J. Bact.*, 4,8 121.

Müellifler tavşandaki tecrübî frenginin tedavisinde penicillin'e dayanan bir tek *Treponema pallida* vakası bulunduğunu bildirmektedirler.

Yukarıdaki çalışmalar, heyeti umumiyesi itibariyle, klinik bulguları teyit etmektedir: İnsan frengisinin penicillin ile tedavisinde kuvvetli dozlar kullanmak gerektir.

## VİRÜSLER VE PENICILLIN

23. ROBBINS, B. H. (1944). — Effect of penicillin and patulin on fowl pox<sup>[1]</sup>, *Proc. Soc. exper. Biol.*, N. Y., 57, 215.

Her iki madde de tavuk ambriyonunun koriyoallontoid zarının tavuklardaki *épthélioma contagieux* ile enfekte edilmesine karşı tesirsizdirler.

24. PARKER, R. F. & DIFENDORF, H. W. (1944). — «Effect of penicillin on certain viruses»<sup>[2]</sup>, *Proc. Soc. exper. Biol.*, N. Y., 57, 351.

Yazı, tavuk yumurtası sarısı kesesine inoküle edilerek nesig kültürü halinde üretilen, *at ansefaliti*, *St-Louis ansefaliti*, *psitakoz*, *menengo-pnömonit* ve *vaksin* virüsleri üzerinde penicillin'in nesirinin incelenmesi hakkındadır. Bu virüsler penicillin'e karşı refrakterdirler (müteâsi).

## PENICILLIN'İN TESİR TARZI

Son zamanlardaki çalışmalar penicillin'in önceleri sanıldığı gibi sade *bakteriyostatik* olmayıp gerçekten *bakterisid* tesir yaptığını da göstermektedirler. Ancak şu iki nokta üzerinde fikir birliği bulunmamaktadır: a) Bakterisid tesir bakterilerin lizise uğramasıyla mi

[\*] Penicillin idantifikasyonu hakkında mikrobiyolojik usuller (mütercim).

[1] Penicillin ve patulin'in tavuk çiçeğine olan tesirleri (mütercim).

[2] Bazı virüslere penicillin'in tesiri (mütercim).

yoksa başka mekanizmayla mı tezahür etmektedir?, b) Bakterisid tesir bakterilerin sade *üreme safhasında mı yoksa* başka devrelerinde mi kendini göstermektedir?

2: RANTZ, L. A. & KIRBY, W. M. M. (1944). — *J. Immunol.*, 48, 335.

Bu müellifler penicillin'in kendine karşı hassas mikropları öldürdüğü kanaatindedirler.

26. HOBBY, G. L. & DAWSON, M. J. (1944). — «Bacteriostatic action of penicillin on hemolytic streptococci *in vitro*»<sup>[\*]</sup>, *Proc. Soc. exper. Biol.*, N. Y., 56, 178.

Penicillin *streptokoklara* hücrevi bölünme devresinde buldukları sırada tesir etmektedir.

27. LEE, S. W., FOLEY, E. J. & EPSTEIN, J. A. (1944). — «Mode of action of penicillin. Bacterial Growth and penicillin activity»<sup>[1]</sup>, *J. Bact.*, 48, 393.

Penicillin bakterilerin üreme safhasında bilhassa tesir etmektedir. Soğuk vasitasiyle bakterilerin üremesi durdurulursa penicillin'in tesiri de önemli derecede yavaşlamaktadır.

28. TODD, E. W. (1945). — «Bacteriolytic action of penicillin»<sup>[2]</sup>, *Lancet*, 1, 74.

Müellif, türbidimetri<sup>[3]</sup> usuliyile *pnömokok* I. II ve III, *streptokok viridans* ve emolitik, *stafilokok* ve *perfringens* üzerinde penicillin'in tesirini incelemiştir. Bu mikropları ve değişik konsantrasyondaki penicillin'i havi kültür vasatının gitgide berraklaşmasıyle bunlardan yapılan ekmelerin menfi çıkması mikropların öldüğünü ve ölümün hüceyre lizisinden husule geldiğini göstermektedir. Penicillin'den müteessir olmıyan mikroplar lizise uğramamaktadırlar. Kültürler ne derece taze ise ve ne derece şiddetli üreyorsa lizis de o kadar çabuk olmaktadır.

29. GARROD, L. P. (1944). — «The action of penicillin on bacteria»<sup>[4]</sup>, *Brit. Med. J.*, 1, 107

Penicillin bakterisittir. Mayi kültür vasatındaki stafilokoklara karşı olan tesiri, muhtelif derecelerde sulandırılarak tetkik edilirse mikrobun yaşamasına elverişli fakat üremesine elverişsiz sulandır-

[\*] Penicillin'in emolitik streptokoklara *in vitro* bakteriyostatik tesiri (Müt.).

[1] Penicillin'in tesir tarzı. Bakteri üremesi ve penicillin'in tesiri (Müt.).

[2] Penicillin'in bakteriyolitik tesiri (mütercim).

[3] Çöküntüleri bulandırarak husule getirdikleri bulutlara göre lâboratuvar araştırmaları yapmak usulü (mütercim).

[4] Penicillin'in bakterilere olan tesiri (mütercim).

ma derecesinde iken müessir olmadığı görülmektedir. İki hâdise penicillin'in mikropların üreme devresinde tesir ettiğini ispat eder gözükünce bu farazyeye karşı koymaktadır: a) hararet 4° C. a çıkarılınca tesir artmakta fakat bu hararet derecesi aşılnca, mikropların üremesi durduğu halde, tesir daha ziyade artmaktadır; b) Bakterisid tesir taze ve bayat mikrop kültürlerinde hep aynı derecededir.

Müellif saf penicillin'in, konsantrasyonu ne olursa olsun, sabit bir tesir gösterdiğini; tasfiye edilmemiş penicillin'in kuvvetli dozlardan ziyade hafif konsantrasyonlarda daha iyi tesir ettiğini bildirmektedir (yerel penicillin tedavisinde pek konsantre mahlûller kullanmak faydasızdır).

### PENICILLIN'E KARŞI DAYANIKLILIĞIN MEKANİZMASI

30. KIRBY, W. M. M. (1944). — «Extraction of a highly potent penicillin inactivator from penicillin resistant staphylococci»<sup>[\*]</sup>, *Science*, 39, 452.

Müellif penicillin'e karşı dayanıklı *stafilokok* suşlarından penicillin'in tesirine mâni olan bir madde çıkarmıştır. Bu madde penicillinase'in gayri bir unsurudur.

31. DEMEREC, M. (1945). — «Production of staphylococcus strains resistant in various concentrations of penicillin»<sup>[1]</sup>, *Proc. Nat. Acad. Sci.*, 31, 16.

Bazı *stafilokok* suşlarının düşük konsantrasyondaki penicillin'e dayanmaları, anti bakteriyen maddenin hafif konsantrasyonda olmasından ötürü, dayanıklılıklarının artmasından ileri gelmemektedir. Mesele sadece tesirin seçme olmasındandır. Penicillin dayanıksız suşları yok etmekte, daha dayanıklı olanları ise sağ bırakmaktadır.

32. TODD, E. W., TURNER, G. S. & DREW, G. W. (1945). — «Temporary character of fastness of staphylococci to penicillin»<sup>[2]</sup>, *Brit. Med. J.*, 1, 111.

[\*] Penicillin'e dayanıklı stafilokoklardan penicillin'in tesirini izale eden kuvvetli bir unsur çıkarılması (mütercim).

[1] Muhtelif konsantrasyondaki penicillin'e dayanıklı stafilokok suşları meydana getirilmesi (mütercim).

[2] Stafilokokların penicillin'e karşı dayanıklılıklarının geçici vasıfta bulunması (mütercim).

Stafilokokları, gittikçe artırılan miktarda penicillin'i havi bulunan; kültür vasatlarına ekme suretiyle dayanıklılıklarını tecrübenin başlangıcındaki miktardan 3,000 kere daha fazlaştırmak mümkündür. Fakat stafilokok penicillin'e karşı kisbi olarak kazandığı dayanıklılığı çabucak kaybetmektedir. Bu hal, sonradan penicillinsiz vasatlara ekildiği veya farede pasaj yaptırıldığı zaman da, penicillin'e karşı dayanıklılığını muhafaza eden pnömokokun rıddına-dır. *Gonokokta* penicillin'e karşı dayanıklılık meydana getirmek mümkün olmamıştır.

33. SCHWARTZMAN, G. (1945). — «On the nature of refractoriness of certain gram - negative bacilli to penicillin»<sup>[\*]</sup>, *Science*, 101, 276.

Kolibasilin penicillin'e karşı olan tabii dayanıklılığı kısmen dış faktörlerden ileri gelmektedir: Kültür vasatında kazein, asparjin veya asid gulütamik idrolizaları bulunması gibi. Methionine bu maddelerden ilk ikisinin tesirini kısmen nötralize etmekte ve basilin hassaslığını artırmaktadır.

34. HICKEY, R. J. (1945). — «Sterility test for penicillin employing cysteine for inactivation»<sup>[1]</sup>, *Science*, 101, 232.

Sistein penicillin'in tesirine mâni olmakta olup bu maddeden 1 mg. ı 418 ünite penicillin'i inaktive etmektedir. Şu halde sistein penicillinase yerine kullanılabilir, bu mayanın istimal edildiği bütün hüstüslarda, kültür vasatlarına katılabilir.

Penicillin'in tesir tarzi ve penicillin'e dayanıklılık hakkında yeni kavramlar şu iki makalede özetlenmiştir:

35. EDITORIAL (1945). — «Nature of penicillin action»<sup>[2]</sup>, *Brit. Med. J.*, 1, 123.

36. LAPAGE, G. (1945). — «Mode of action of penicillin»<sup>[3]</sup>, *Nature*, London, 155, 403.

## PENICILLIN VE SÜLFAMİDLER

37. KIRBY, W. M. M. (1944). — «Bacteriostatic action of sulfa-

[\*] Bazı gram menfi basillerin penicilline'e karşı refrakterlikleri hakkında (mütercim).

[1] Tesir izale edici madde olmak üzere sistein kullanarak penicillin'i testsiz kılma deneyi (mütercim).

[2] Penicillin tesirinin mahiyeti (mütercim).

[3] Penicillin'in tesir tarzi (mütercim).

mide - penicillin and urea - penicillin mixtures *in vitro*»<sup>[\*]</sup>, *Proc. Soc. exper. Biol.*, N. Y., 57, 149.

Penicillin, sulfadiazine ve üre mahlûtnunun anti bakteriyen tesiri bu unsurlardan hepsinin tesirinin toplamına müsavi olup birbirleriyle birleştirilmelerinden ötürü tesir artmamaktadır.

38. JERIN, H. Z., MELENEY, F. L. (1945). — «The superiority of penicillin over bacteriophage, sulfathiazole and certain other antibacterial substances»<sup>[1]</sup>, *Surg. Obstetr.*, 80, 27.

Sulfathiazol tavuk ambriyonunun, koriyoallaontoid mayiine enjekte edilen, öldürücü dozdaki stafilokoklara karşı koruyamamaktadır. Bakteriyofaj ambriyonun ömrünü uzatmaktadır. 100 ünite penicillin enfekte yumurtaların %76 sını ölümden kurtarmaktadır.

### PENICILLIN'İN AĞIZ YOLIYLA VERİLMESİ

39. HARWOOD - LITTLE, C. J. & LUMB, G. (1945). — «Penicillin by mouth»<sup>[2]</sup>, *Lancet*, 1, 203.

Bu müellifler penicillin'i çiğ yumurta ve taurocholate de soude içine koymak suretiyle mide asidi tarafından tahrip olunmasını menetmekte ve ağızdan alınan miktarın %70-80 ini idrarda bulmaktadırlar. Başlangıç mahiyetinde bir deneme olmak üzere akut anjinleri önce bir parça sütle beraber bir kahve kaşığı bikarbonat dö sud ve trisilikat dö magnezyom, 10 dakika sonra çiğ yumurta içinde olmak üzere gerekli dozda penicillin vererek tedavi etmişlerdir. Tad acılığını gidermek için ilâca süt ve şeker katılabilir. Sonuçlar elverişli çıkmışlardır.

40. GYÖRGY, P., VANDERGRIFT, H. N. & Coll. (1945). — «Administration of penicillin by mouth»<sup>[3]</sup>, *J. Amer. Med. Ass.*, 124, 639.

CHARNEY, ALBURN ve BERNHART'ın henüz yayınlanmış olan çalışmalarına göre penicillin'in bir tampon tuziyle birleştirilmesi kendisinin asid veya alkaliler tarafından tahribine mâni olmaktadır. Bu müellifler kahvaltıdan iki saat sonra 200-400 cm<sup>3</sup> su

[\*] Sülfamid-Penicillin ve üre-penicillin mahlûtlarının *in vitro* bakteriyostatik tesirleri (Mütercim).

[1] Penicillin'in bakteriyofaj, sulfathiazole ve diğer bazı antibakteriyen maddelere olan üstünlüğü (mütercim).

[2] Penicillin'in ağızdan verilmesi (mütercim).

[3] Penicillin'in ağızdan verilmesi (mütercim).

içinde 1-5 mg. *citrate trisodique* ile 30.000 ünite penicillin *ağızdan* verilirse idrarla atılan penicillin miktarının önemli derecede arttığını görmüşlerdir.

GYÖRGY ile yardımcıları *belsoğukluğuna* tutulmuş 18 erişkini, ağızdan alınmak şartıyla, 3 saatte bir sıtrat dö sudla birlikte mütad dozda penicillin vererek tedavi etmişler ve bunları 1-5 günde iyi etmişlerdir. 3 tane küçük kızda 4 saatte bir 10,000 üniteden ceman 200,000 - 300,000 ünite tatbikiyle elde edilen sonuçlar devamsız olmuştur. Kahvaltıdan yarım saat önce 40,000 ünite penicillin 4 gram sıtratla birlikte yutulursa 4 saat sonraya kadar kanda penicillin bulunmakta olup bu müddet de adale içi enjeksiyondakinden daha uzundur.

41. CHARNEY, J., ALBURN, H. E. & BERNHART, F. W. (1945) — «Urinary excretion of penicillin in man after oral administration with gastric antacids»<sup>[\*]</sup>, *Science*, 101, 251.

Adale veya verid içi olmak üzere enjekte edilen 20,000 ünite penicillin'in %60 ı idrarla çıkmaktadır. Bu 20,000 ünite penicillin ağızdan verilecek olursa idrardan elde edilebilen miktarı sadece %3 nisbetindedir. Aynı miktar ünitedeki penicillin, mide asiditesini nötralize etmek üzere, 6 gr. *citrate trisodique* veya 5 gr. *phosphate disodique* ile beraber ağızdan verilirse bunun %18 i idrarla çıkmaktadır.

En iyi sonuçlar penicillin kahvaltıdan 2 saat sonra verilince alınmaktadır.

42. LIBBY, R. L. (1945). — «Oral administration of penicillin in oil»<sup>[1]</sup>, *Science*, 101, 178.

Müellif ağız yoluyla jelâtin kapsülü içinde 10,000, 25,000 veya 50,000 ünite verebilmek için penicillin'in sodyom ve kalsiyom tuzunun *pamuk tohumu yağı* içine katılmasını salık vermektedir. Yağa katılmış penicillin'den 90,000 ünitenin ağız yoluyla alınmasından sonra kandaki konsantrasyonu, 6 saat süre ile cm<sup>3</sup> de 0,02 üniteyi aşmakta ve âzamî miktar olmak üzere birinci saat nihayetinde 0,05 üniteyi bulmaktadır. Penicillin idrarda da 25 inci dakikada çıkmağa başlayıp (cm<sup>3</sup> de 0,44 ünite) 8 saat müddetle bulunabilmektedir.

43. McDERMOTT, W., BENOÎT, M. P. A., DUBOIS, R. & HAYNES, W. (1945). — «Penicillin by mouth»<sup>[2]</sup>, *Science*, 101, 222.

[\*] İnsanda mide asidlerini nötralize eden maddelerle ağızdan verilen penicillin'in idrarla çıkması (mütercim).

[1] Zeyt içindeki penicillin'in ağızdan verilmesi (mütercim).

[2] Ağızdan verilen penicillin (mütercim).

Müellifler dört grup hastaya aç karnına ağız yoluyla verdikleri 315,000 ünite penicillin'in konsantrasyonunu birbirleriyle kıyaslamaktadırlar. İlâç dört ayrı sıvağa katılmıştı: *su; trislikat dö magnezyom üstüne alınan su; buğday yağı* ve % 4 balmumunu havi *fıstık yağı*.

4 grupta da penicillin'in kan seromundaki konsantrasyonu, ilâcın alınmasından 30-60 dakika sonra,  $cm^3$  de 0,312-1,25 ünite arasında çıkmıştır. Bununla beraber yağlı süspansiyonlarda penicillin'in kandaki konsantrasyonu 2 nci saate kadar yükselmeğe devam ederek  $cm^3$  de 0,9 üniteyi bulmaktadır.

Müellifler adale içi enjeksiyonla aynı kuvvette ve aynı sürede konsantrasyon temini için yağlı süspansiyonda ağızdan verilen dozun 5 kere daha fazla olması gerektiği fikrindedirler.

44. BURKE, F. G., ROSS, S. & STRAUSS, C. (1945). — «Oral administration of penicillin»<sup>[\*]</sup>, *J. Amer. Med. Ass.*, 128, 83.

Müellifler 100,000 veya 200,000 ünite penicillin tozunu havi jelâtin kapsüllerininin ağızdan verilmesini tavsiye etmektedirler. Kapsüller 5 saniye müddetle 1/20 formaldehid ve 5 dakika müddetle %95 alkolde tutularak sertleştirilmelidir. Diğer taraftan kapsüllerden yarım saat önce iki komprime alüminyum idrat alınmalıdır.

Bu usulü tatbik eden müelliflerin sağlamlı insanlarda 100,000 ünite penicillin'in ağız yolundan verilmesiyle, elde ettikleri konsantrasyon kurbu 40,000 ünitenin adale yoluyla tatbikinden elde edilen kurba müsavi çıkmıştır.

*Hulâsa* penicillin, nebatî bir zeyt içine katılmak veya bir tampon tozuyla beraber alınmak üzere, ağız yoluyla de tatbik olunabilir. Ağızdan alınacak penicillin kapsül veya komprimelerinde hiç olmazsa 20,000 ünite penicillin bulunmalıdır. Günlük dozun birkaç parçaya bölünerek 2-3 saatte bir verilmesi lâzımdır. Bunlar aç karnına alınacaklardır. Yemeklere yarım saatten daha az kala veya yemek üstüne 2 saat geçmeden hastaya verilmemelidir. Ağızdan alınan penicillin enjeksiyonla tatbik olunan miktarların takriben üç misli olmalıdır.

Penicillin'in sindirim yolundan imtisası her şeye rağmen bir takım intizamsızlıklar gösterdiğinden ağız yoluyla penicillin tedavisi hâlen ihtilâtsiz belsoğukluğu tedavisine, diş çekilmesinden veya romatizmalılarla kalbinde şekil bozukluğu bulunanlarda bademcik

[\*] Penicillin'in ağızdan verilmesi (mütercim).

çıkarıldıktan sonra enfeksiyondan korunmaya münhasır kalmaktadır. Stafilokok, streptokok, pnömokok veya menengokoktan ileri gelen ağır enfeksiyonlarda ağızdan penicillin, ancak penicillin enjeksiyonları harareti tabiiye indirildikten sonra, idame tedavisi olarak tatbik olunabilir.

### UZVIYET BOŞLUKLARINA PENICILLIN ENJEKSİYONU

45. BAGLEY, W. R. (1945). — «Administration of penicillin by the knee - joint method»<sup>[\*]</sup>, *Minnesota Med.*, 28. 205.

Penicillin eklem (mafsal) sinoviyalinden (kisei zülâliye) içeri yavaş yavaş geçtiği için müellif 10 cm<sup>3</sup> mukattar suda eritilen 100,000 ünite penicillin'in diz eklemine enjekte edilmesini salık vermektedir. Müellif, arteritler, pnömoniler, ameliyat sonrası batın ci- darında görülen enfeksiyonlar ve gonokok enfeksiyonları da dahil olmak üzere 80 vakayı bu sayede başarıyla tedavi etmiştir. Enjeksiyonlar 12 saatte bir tekrarlanmaktaydı.

46. FLOREY, M. E. & HEATLEY, N. G. (1945). — «Systemic administration of penicillin by absorption from body cavities»<sup>[1]</sup>, *Lancet*, 1, 748.

Aynı prensipe dayanan bu müellifler de plevra içine 120,000 ünite penicillin enjekte edilirse plazmada 24 saat, 240,000 ünite enjekte edilirse 48 saat süre ile bakteriyostatik konsantrasyonlar husule geldiğini görmekteyler. Kendileri günde bir defa yalnız plevraya enjekte edilen 120,000 - 300,000 ünite penicillin ile pnömoni, piyemi, osteomyelit ve akut arterit de dahil olmak üzere 26 hastayı başarıyla tedavi etmişlerdir. Penicillin'in münhasıran eklemlere veya apse boşluklarına enjeksiyonuyla tedavi edilen vakalar da vardır.

### PENICILLIN'İN ARTER İÇİNE ENJEKTE EDİLMESİ

47. GLASSER, S. T., HERRLIN, J. Jr. & POLLOCK, B. (1945). — «Intraarterial injection of penicillin for infections of the extremities»<sup>[2]</sup>, *J. Amer. Med. Ass.*, 128, 797.

[\*] Penicillin'in diz ekleminden tatbiki (mütercim).

[1] Penicillin'in vücut boşluklarından imtisal suretiyle genel şekilde tatbiki (mütercim).

[2] Nihayetlerin enfeksiyonlarında penicillin'in arter içi enjeksiyonu: (Müt.).

Nihayetlerin ağır enfeksiyonlarında 50.000 ünite penicillin'in, 10 cm<sup>3</sup> fizyolojik seromda eritilerek, günde bir defa arter içine enjekte edilmesi en ağır vakaları durdurmağa yetmektedir. Etrafa yapılan septik müdahalelerde (debridman ilâh...) aynı doz profilaktik olarak arter içinden enjekte edilmelidir.

### ZEYT VE BALMUMU MAHLÛTUNDAKİ PENICILLIN SÜSPANSİYONUNUN ADALE İÇİ ENJEKSİYONU

48. ROMANSKY, M. J., MURPHY, R. J. & RITTMAN, G. E. (1945). — «Single injection treatment of gonorrhoea with penicillin in beeswax-peanut oil»[\*], *J. Amer. Med. Ass.* 128, 404.

Müellifler kullandıkları müstahzarda 100,000 ünite penicillin, hacminin %4 ü (vezninin %3,2 si) kadar balmumunu havi. 1 cm<sup>3</sup> fıstık yağına katılmış bulunmaktadır.

Süspansiyon şu şekilde hazırlanmaktadır: Fıstık yağı Scitz süzgeciyle 6 tabaka gaz bezinden süzülüp otoklavda 20 dakika 17 libre tazyik altında tutulmak suretiyle sterilize edilir. Balmumu da 6 tabaka gaz bezinden süzülüp otoklavda 20 dakika 17 libre tazyik altında tutularak sterilize edilmektedir. Bundan sonra her iki madde makalede bildirilen şekilde, birbirlerine karıştırılmakta ve mahlûtları berraklaşınca kadar ısıtılmaktadır. O vakit mahlûttan 1 cm<sup>3</sup> ü steril bir mekanik melanjöre konarak içine penicillin'in kalsiyom tuzundan 100,000 ünite katılır. Nihai mahlûl adale içine enjekte edilebilecek derecede seyyaldir.

Zeyt ve balmumu mahlûtundaki penicillin adale içi enjekte edildikten sonra ağır ağır rezorbe olmaktadır. 100,000 ünite bir defa enjekte edilince, ortalama olarak. 7,5 saat sonra penicillin kana geçmekte (1 cm<sup>3</sup> kandaki âzamî konsantrasyonu 0,156 Oxford ünitesidir) ve idrarla atılması 32 saat sürmektedir. 150,000 ünitelik bir defalık enjeksiyonundan sonra penicillin kana, ortalama olarak. 10 saatte geçmekte (kanın santimetre kübündeki âzamî konsantrasyonu 0,204 oxford ünitesidir) ve idrarla atılması 32 saat sürmektedir.

Zeyt ve balmumu mahlûtundaki penicillin süspansiyonu üç konsantrasyonda bulunmaktadır<sup>[1]</sup>: *Mahlûtun santimetre kübünde*

[\*] Balmumu ve fıstık yağı mahlûtundaki penicillin ile belsoğukluğunun tek enjeksiyon yaparak tedavisi (mütercim).

[1] KEEFER, C. S., HERWICK, R. P., VAN WINKLE, V. & PUTMAN, L. E. (1945), *J. Amer. Med. Ass.*, 128, 1161.

100,000; 200,000; 300,000 ünite. İlk iki müstahzarda balmumu % 8 den az olmamalıdır. Üçüncüde ise %4,7 den az ve %4,9 dan çok olmaması gerekir. 100,000 ve 200,000 ünitelik müstahzarlardaki penicillin tozunun miligramında hiç olmazsa 750 ünite; 300,000 ünitelik müstahzarın miligramında ise hiç olmazsa 900 ünite bulunmalıdır.

Bu suretle hazırlanan müstahzarlarda gonokoksiden mâda enfeksiyonlarda penicillin en aşağı 300,000 ünite olarak enjekte edilmiştir. Enjeksiyonlar yalnız adale içi yapılmaktadır. 300,000 oxford ünitelik enjeksiyonlar 18 saatte, 200,000 ünitelikler 12 saatte ve 100,000 ünitelikler 8 saatte bir tekrarlanmaktadır.

### ADALE İÇİ PENICILLIN: İMTİSASIN GECİKTİRİLMESİ

49. FİSK, FOOR & ALLIS (1945). *Science*, 121, 124.

Adale içi enjekte edilen penicillin mahlûlüne az miktarda adrenalın katılması, kan konsantrasyonu karbonun tepesi yassılaşp boyunun uzamasından anlaşıldığı üzere, penicillin'in imtisasını geciktirmektedir.

50. PARKINS, W. M., WILEY, M., CHANDY, J & ZIN'EL, H A. (1945). — «Maintenance of the blood level of penicillin after intramuscular infection»<sup>[\*]</sup>, *Science*, 101, 203.

%6-20 jelâtin ile %0,005 nisbetinde olmak üzere vazokonstriktör *Neo-synephrine* maddesini havi mahlûle penicillin katılırsa, adale içi enjeksiyon üzerine, mahlûlün imtisası kanda sekiz saat penicillin kalacak kadar yavaşlamaktadır. Bu iki madde ayrı ayrı kullanılacak olursa geciktirme hassaları bir aradakinden belirli derecede azdır. Vazokonstriktör madde katılması hoşça gitmez tesirler yapmamaktadır.

### OFTALMOLOJİDE LAMELLİ PENICİLLİN

51. WAR OFFICE, LONDON (1945). — «Penicillin lamellae in opthalmic infections»<sup>[1]</sup>, *Army Med. Dept. Bull.*, No. 46, Apr., 6-7.

Oftalmolojide yerel olarak penicillin tatbikine en elverişli müstahzar laktöz ve penicillin'i havi lameller olup bunlar dörder saatte bir konjonktiva retcine konmaktadır.

[\*] Adale içi enjeksiyondan sonra kandaki penicillin seviyesinin idamesi (mütercim).

[1] Göz enfeksiyonlarında penicillin lamelleri (mütercim).

## JELOZ PASTİLLERİNDE PENİCİLLİN

52. GREEY, P. & Mac DONALD. I. B. (1945). — «Penicillin agar pastilles»<sup>[\*]</sup>, *Canad. Med. Ass. J.*, 52. 327.

Stomatitlerle streptokoklu ve füzo - spirilli anjinlerin yerel tedavisinde müellifler *jeloza* katılmış 200 Oxford ünitesi penicillin'i havi pastiller kullanılmasını tavsiye etmektedirler. Mac GREGOR ile LONG tarafından tavsiye edilen *jlâtinli* pastillerin tesiri bir saatte tükendiği halde jelozlu pastillerin tesiri 4 saat devam etmektedir.

## PENİCİLLİN AEROSOLLERİ

53. KNOTT, F. A. & CLARK, W. H. (1945). — «Absorption of aerosol penicillin via the lung»<sup>[1]</sup>, *Lancet*, 1, 468.

Santimetre kübünde 10,000 ünite penicillin'i havi 20 cm<sup>3</sup> lük bir mahlûl aerosol halinde havaya verildikten asgarî 90 dakika sonra stafilokok kültürlerine tesir etmektedir. Böyle bir 20 cm<sup>3</sup> lük mahlûlün aerosol halinde püskürtülmüş olduğu 3,000 kadem mikâplık büyük bir odada 6 kişi 15-30 dakika kalmışlardır. Bunların idrarında önemli miktarda penicillin çıkmaktaydı. Müellifler, bilhassa akciğer âfetlerinde, penicillin aerosoliyle hastalara müştereken tedavi tatbik edilmesi kaabil olacağı kanaatindedirler.

## PENİCİLLİN'İN İDRARLA ÇIKARILMASI

54. BEYER, K. H., FLIPPIN, W. E., VARWEY, W. E. & WOODWARD, R. (1944). — «The effect of paraamino hippuric acid on plasma concentration of penicillin in man»<sup>[2]</sup>, *J. Amer. Med. Ass.* 126, 1007.

Tecrübelerini hayvandan insana intikal ettiren müellifler penicillin ile birlikte, vücut ağırlığının kilosu başına 80 mg. asid para-amino hipürük, saatte bir verilecek olursa 100 cm<sup>3</sup> kanda 10 mg. asid bulunmakta ve kandaki penicillin konsantrasyonu tek başına olduğu zamankinden 1-5 defa daha fazla bulunmaktadır. Usulün

[\*] Jelozlu penicillin pastilleri (mütercim).

[1] Penicillin aerosolünün akciğerlerden alınması (mütercim).

[2] Para-amino hipürük asidin insanda penicillin plazma konsantrasyonuna olan tesiri (mütercim).

böbrekleri normal kimselerde tehlikesiz olması ve reaksiyon vermemesi icabetmektedir. Usul idrarla penicillin kaybına karşı bir çare teşkil etmektedir.

### PENICILLIN'İN PLASENTADAN GEÇMESİ

55. GREENE, J. H. & HOBBY, H. L. (1944). — «Transmission of penicillin through human placenta»<sup>[\*]</sup>, *Proc. Soc. exper. Biol.*, N. Y., 57, 282.

Çocuk doğmazdan 2 saat önce annesine verid yoluyla 20,000-100,000 ünite penicillin enjeksiyonu halinde anne kanındaki penicillin'in %40'ı çocuğun göbek kordonu kanına geçmektedir. Kordon kanındaki penicillin seviyesi bakteriyostatik konsantrasyondan yüksektir. Makalede pratik tatbikata ait kayıt bulunmamaktadır.

### PENICILLIN'İN YENİ ŞEKİLLERİ

56. CHOW, B. F. & Mc KEE, C. M. (1945). — «Interaction between crystallin penicillin and human plasma proteins»<sup>[1]</sup>, *Science*, 101, 67.

**Kolloidal penicillin.** — Penicillin plazma proteinleriyle birleşerek enjeksiyon yerinden daha geç imtisas eden ve böbreklerden daha ağır atılan kompleksler teşkil edebilmektedir (fare tecrübeleri). Böyle bir kompleks elde edebilmek için bir selofan keseye cm<sup>3</sup> ünde 125 ünite penicillin, plazma serumu ve tampon fosfat tuzu konmaktadır. Bu kese bir fosfat tampon tuzu mahhülüne daldırılır. Kesenin içindeki ve dışındaki mayiler arasında hulûl hâdisesiyle denkleşme husule gelmesine ait 18-24 saat zarfında penicillin'in 2/3 ü diyaliz yapmaz olur. Bunun sebebi penicillin'in serumla fizik veya şimik olarak birleşmesidir. Penicillin globülinlerle bu mahiyette birleşme yapmamaktadır.

Penicillin - protein kompleksi, sülfamid - protein komplekslerinin zıddına, antibakteriyen tesirini muhafaza etmektedir. Serbest penicillin'i eritmekte olan %50'lik alkolle mükerrer çöktürmeler yaparak penicillin'i nisbeten saf halde elde etmek ve sonra kurutup toz haline getirmek mümkündür.

[\*] Penicillin'in insanda plasentadan geçmesi (müfircim).

[1] Billûri penicillin ile insan plazma proteinlerinin karşılıklı tesiri (Müt.).

57. WELCH, H., PUTNAM, L. E., RANDALL, W. A. & HERWICK, R. P. (1944). — «Penicillin X in treatment of gonorrhoea<sup>[\*]</sup>, J. Amer. Med. Ass., 126, 1024.

Penicillin X adını taşıyan yeni bir billûri penicillin hazırlanmıştır. Alelâde billûri penicillin'in (G veya II) mg.ında 1,660 ünite bulunduğu halde penicillin X in mg.ında 900 ünite vardır. Bu yeni penicillinin *stafilokoka* karşı *in vitro* tesiri alelâde penicillin'in aynı olduğu halde *B. Friedländer A* ya karşı olan tesiri daha fazladır. Penicillin X, 66 belsoğukluğu vakasının hepsinin (35 erkek, 31 kadın) adale içine yapılan 25,000 ünitelik tek dozla iyileşmesini temin etmiştir. Şu halde *gonokoka* karşı tesiri alelâde penicillin'der daha kuvvetli olup vücuttan atılması da daha geç vaki olmaktadır<sup>[1]</sup>.

58. KENYON, J., SEGAR, R., GRAN, J. & WALLERSTEIN, W. K. S. (1945). — «Anti-penicilliums in relation to penicillium therapy»<sup>[2]</sup>, *Med. Press. and Circular*, Jan. 31, S: 70.

Evvelce *vivicilline* adıyla anılmakta olan tasfiye edilmemiş penicillin'e şimdi **hypholine** denmektedir. Bunda penicillin A, penicillin B (notatine), penicillin C ve D bulunmaktadır. Bu tasfiye edilmemiş penicillin adale içine enjekte edilmekle reaksiyon yapmaz. Makalede penicillin'i tesirden alıkoyan bellibaşlı maddelerin bir listesi de bulunmaktadır.

### PENICILLIN ENJEKSİYONLARI TEKNİĞİ

59. COWAN, S. T. (1945). — «Effect of rubber tubing on solution of penicillin»<sup>[3]</sup>, *Lancet*, 1, 178:

«Eudrip» denen cihazla adale içi olmak üzere ağır ağır penicillin enjekte edildiği vakit cihazın kauçuk tübü, içinden geçmekte olan penicillin'in %25-50 sini inaktive edebilir. Bu sebeple peni-

[\*] Belsoğukluğu tedavisinde Penicillin X (mütercim).

[1] E. M. ORY, M. MEADS & N. FINLAND (J. Amer. Med. Ass., 1945. sept. 22, 139, 257) a nazaran Penicillin X, *Penicillium notatum* şişelerdeki kültür vasatlarının yüzünde ince bir tabaka teşkil etmek üzere ekildiği vaki, ifraz olunmaktadır. Bu şekilde hazırlanan ticari penicillin'de % 20-25 nisbetinde penicillin X bulunabilir. Buna karşı fiçilerin içindeki kültür vasatlarının derinliklerinde üretilen küften elde edilmekte olan ticari penicillin'in hemen hepsi penicillin G den ibarettir.

[2] Penicillin tedavisi bakımından anti-penicillium maddeler (mütercim).

[3] Kauçuk tübün penicillin mahlûllerine tesiri (mütercim).

cillin'in tesirini tâdil etmiyecek cinsten kauçuk tûb seçmek lâzımdır. Müellif kauçuk tûbleri bu bakımdan muayene etmeğe elverişli bir usul tarif etmektedir.

60. MILLES, H. L. (1945). — «A method of administering systemic penicillin»<sup>[\*]</sup>, *Brit. Med. J.*, 1. 118.

Kendilerine enjeksiyon yapılan hastalarda adale içine saplanmış olan iğnenin şırıngaya takılan kısmını steril bir kauçuk tûb parçası ve cam kapakla kapamak sayesinde 4 gün ete saplı olarak bırakıp mükerrer pikürlerden kaçınmak kaabildir.

61. LAST, C. E. (1945). — «Instrument for continuous and accurate administration of penicillin intramuscularly»<sup>[1]</sup>, *Brit. Med. J.*, 1, 127.

Yazıda, ağır ağır yapılacak adale içi enjeksiyonlarda Rekor şırıngasının pistonunu otomatik olarak iten ve enjekte edilen mahlûl miktarını otomatik olarak ayarlayan, bir elektrik cihazı târif edilmektedir. Cihaz gayet küçük hacimde (24 saatte 8 nr.<sup>3</sup>) mahlûller kullanmağa elverişli olup hastanın enjeksiyondan rahatsız olmasını asgariye indirmektedir.

62. SHANON, W. F. & ZIELMSKI, E. L. (1944). — «The use of procaine hydrochloride with the IM administration of penicillinate of sodium»<sup>[2]</sup>, *Mil. Surgeon*, 95, 501.

Aynı şırıngaya 20,000 ünite penicilin'i havi 4 cm<sup>3</sup> mahlûl ile %2 procaine mahlûlünden 0,25 cm<sup>3</sup> çekilip enjekte edilirse hasta iğnenin acısını duymadığı gibi tedavinin tesiri de değişmemektedir.

63. BOTTERELL, E. H. & MAGNER, D. (1945). — «Meningitis due to *Ps. pyocyanea*; penetrating wounds of the head»<sup>[3]</sup>, *Lancet*, 1, 112.

**Asepsinin önemi.** — Müellifler kafatasından içeri işleyen yaraların tedavisi esnasında profilaktik olarak yapılan penicillin enjeksiyonlarında kontaminasyon olmasından ötürü meydana gelen iki *basil piyosiyantik* menenjit hakkında malûmat vermektedirler.

[\*] Penicillin'in genel tatbik edilmesine dair bir uslu (mütercim).

[1] Penicillin'in adale içi devamlı ve tamamı tamamına tatbikini sağlayan bir cihaz (mütercim).

[2] Penicillin'in sodyom. tuzunun adale içi kloridrat dö prokain ile enjekte edilmesi (mütercim).

[3] Nâfiz baş yaralarında piyosiyantik basilden ileri gelen menenjit vakaları (mütercim).

## PENICILLIN'DEN İLERİ GELEN ARIZALAR

64. Mc CLOSKY, W. T. & SMITH, M. I. (1944). — «Experiments on the sensitising properties of penicillin»<sup>[\*]</sup>, *Proc. Soc. Exper. Biol.*, N. Y., 57, 270.

Yazı kobayları, 5 gün süre ile deri altı ve periton için penicillir enjeksiyonuyla, sansibilize etmek hakkındaki bir denemeye aittir. Daha sonra kalp içi penicillin enjekte edilince 11 hayvandan 2 si anafilaksi şokiyle ölmüş, birisi şok geçirmekle beraber iyileşmiş, 7 sinde ise anafilaksi olmamıştır.

Penicillin'e karşı sansibilizasyon delilleri kurunu rahmiye reaksiyonlarıyla de elde edilmektedir.

65. MICHIE, W. & BAILIE (1945). — «A case of penicillin reaction»<sup>[1]</sup>, *Brit. Med. J.*, 1, 554.

Yazı, penicillin ile temastan ötürü, deride ekzamatöz reaksiyon husulü hakkındadır. Bu hususta mezkûr penicillin nümunesine karşı müsbet olan deri deneylerinden faydalanılmıştır.

66. MORRIS, G. E. & DOWNING, J. G. (1943). — «Bullous dermatits from penicillin»<sup>[2]</sup>, *J. Amer. Med. Ass.*, 127, 711.

Penicillin enjeksiyonu üzerine yerel bir büllöz dermatit görülmüştür.

67. NEISH-BARKER, A. (1945). — «Allergic reactions to penicillin»<sup>[3]</sup>, *Lancet*, 1, 177.

Penicillin maddelerini işlemekte çalışan bir hekimin başıyla gözlerinde eritlemli ve veziküllü dermatit çıkmıştır. Bir vakada da adale içi enjeksiyon üzerine genel ürtiker görülmüştür. Her iki vakada da penicillin'e karşı olan deri deneyleri müsbettir.

## PENICILLIN'İN TABABETTEKİ TATBİKATI

### I. — Umumî mahiyetteki çalışmalar:

68. BLAKE, F. G. (1945). — «The therapeutic indications of the sulfonamides and penicillin»<sup>[4]</sup>, *J. Amer. Med. Ass.*, 127, 517.

Her iki ilâcın da faydalı olduğu hastalıklar: Stafilokok, menengokok ve gonokok enfeksiyonları.

[\*] Penicillin'in sansibilizan hassaları hakkındaki tecrübeler (Müt.).

[1] Penicillin'in reaksiyon husule getirmesine ait bir vak'a (mütercim).

[2] Penicillin'den husule gelen büllöz dermatit (mütercim).

[3] Penicillin'e karşı allerjik reaksiyonlar (mütercim).

[4] Sülfamidlerle penicillin'in tedavideki endikasyonları (mütercim).

Yalnız *sülfamidlerin tesir ettikleri* hastalıklar: koli basıl, dizanteri basili, Pfeiffer basili, Friedländer basili, Ducrey basili enfeksiyonları.

Yalnız *penicillin'in tesir ettiği* hastalıklar: Frengi, piyan, gazlı gangren.

69. HARFORD, C. G., MARTIN, S. O., HAGEMAN, P. O. & WOOD, W. B. Jr. (1945). — «Treatment of staphylococcal, pneumococcal, gonococcal and other infections with penicillin»<sup>[\*]</sup>, *J. Amer. Med. Ass.*, 123, 325.

Genel şekilde penicillin tatbikiyle 103 vaka tedavi edilmiş olup bunların müfredatı şöyledir: 16 sı septisemili olmak üzere 20 tane ağır *stafilokok* enfeksiyonu. Bunlardan 3 ü ölmüştür. 11 tane metastatik bronko-pnömoni vakasından yalnız biri ölmüştür. Akut osteomyelitlerde güzel, kroniklerde şüpheli sonuçlar alınmaktadır.

*Pnömonok menenjitleri*: 9 vakadan 8 i iyileşmiş olup beşinde mastoidektomi de yapılmıştır.

*Menengokoklu foudroyant menenjit*: Bir vaka olup iyileşmiştir.

*Sub-akut endocarditis lenta*: Bunlar üç vakadır. Biri ölmüş, diğer ikisi 2-4 aylık müşahede devrelerinde iyileşmiş haldedirler.

## II. — *Stafilokok âfetleri.*

70. HERBEST, R. H. & MERRICKS, J. W. (1945). — «Staphylococcus albus septicemia following nephrolithotomy»<sup>[1]</sup>, *J. Amer. Med. Ass.*, 127, S: 8.

Vaka 37 yaşında bir şahısa ait olup böbrek taşı ameliyatından sonra *ak stafilokok* septisemisine uğramıştır. Hasta 8,355,000 ünite penicillin tatbiki ve böbrekteki tâli bir apsenin drenajı üzerine iyileşmiştir.

## III. — *Streptokok âfetleri.*

71. PLUMMER, N., DUERSCHNER, D. R., WARREN, H. D., ROGLIANO, H. R. & SLOAN, R. A. (1945). — «Penicillin therapy in hemolytic streptococcal pharyngitis and tonsillitis»<sup>[2]</sup>, *J. Amer. Med. Ass.*, 127, 369.

Makaleler, *penicillin'in streptokoklu faranjit ve anjine olan te-*

[\*] *Stafilokok, pnömokok, gonokok enfeksiyonlarıyla diğer enfeksiyonların penicillin ile tedavisi (mütercim).*

[1] *Böbrek taşı ameliyatından sonra ak stafilokok septisemisi (mütercim).*

[2] *Emolitik streptokoktan ileri gelen faranjit ve anjinlerin penicillin ile tedavisi (mütercim).*

sirine dair, bir incelemedir. Penicillin dört saatte bir 15,000 ünite olmak üzere 1-6 gün süre ile tatbik edilmiştir.

Vakaların hepsinde streptokoklar tedavinin başlangıcından itibaren 24 saatten az zamanda ortadan kaybolmaktadırlar. Fakat tedavi kesilirse yavaş yavaş tekrar gözükürler. Vazifevî rahatlık tedavinin 8-12 inci saatinden itibaren gözükmemektedir.

Dört günden az süre ile tedavi edilen 9 vakada 4 nüküs görülmüştür. 6 gün süre ile tedavi gören vakalarda nüküs yoktur.

#### IV. —Streptokok viridans'lı habis sub-akut andokarditler.

Yeni yayınlar, aman vermezliğiyle tanınmış olan, bu hastalığın tedavisinde penicillin'in oynadığı büyük ilgiyi belirtmektedirler. Tedavi hususunda kullanılan doz pek değişiktir. Fakat müelliflerin çoğu, 20 gün süre ile, günde 200,000 ünite tatbikinde birleşmektedirler.

72. PIZZI, F. W. & Mc CARTHY, F. W. (1944). — «U. S. Nav. Med. Bull., 43, 1010.

8 yaşında bir çocukta iki seri penicillin tedavisinden sonra emokültür menfi çıkmıştır. Müşahede devresi eksik olup bir haftadan ibarettir.

73. KRELI, S. (1945). — «Subacute bacterial endocarditis complicating luetic aortic disease, treated with penicillin»<sup>[\*]</sup>, *Urol. Cutan. Rev.*, jan., S: 35.

Vaka 57 yaşındaki bir kadına ait olup kendindeki frengi aortiti üstüne sub-akut bir andokardit eklenmiş bulunmaktadır. Emokültür müsbettir. 20 gün süre ile günde 200,000 ünite penicillin tatbik edilince emokültür yedi kere menfi çıkmış ve hasta tedavinin 28 inci günü ateşsiz olarak taburcu edilmiştir. Hasta daha sonra kalp defayyansından ölmüştür.

Müellif New York'daki Mount Sinai hastanesinde Dr. BAER'in 11 Osler hastalığı vakasını, 9 u görünüşte iyileşmek üzere, 4-15 milyon ünite penicillin ile tedavi ettiğini yazmaktadır.

74. WHITE, P. D., MATHEWS, M. F. & EVANS, E. (1945). — «Notes on the treatment of subacute bacterial endocarditis encountered in 88 cases at the Massachusetts Hospital during 1939-1944»<sup>[1]</sup>, *Ann. Intern. Med.*, 29, 61.

[\*] Frengiden ileri gelen aort hastalığıyla ihtilât etmiş bulunan sub-akut bakteriyen andokarditin penicillin ile tedavisi (mütercim).

[1] Massachusetts hastanesinde 1939-1944 de raslanan 88 tane sub-akut bakteriyen andokardit vak'asının tedavisi hakkında not (mütercim).

Penicillin çıkmazdan önce başarı alınmaksızın tedavi edilen vakaların sayısı 79 dur. Penicillin ile 9 vaka *tedavi edilmiş olup* sonuçlar şöyledir: 2 ölüm (bunlardan biri tedavi esnasında beyin ambolisiyle, diğeri de görünüşe göre iyileşmesinin 8 inci ayında akut eklem romatizmasının yeniden baş göstermesi neticesi ölmüşlerdir); bir vaka klinik bakımından iyileşmiş gözükmele beraber romatizma dolayısıyla kalp defayyansı halindedir; 2 vakada nüküs görülmüş olup bunlardan biri penicillin tedavisinin tekrarlanması sayesinde yatıştırılmış gözükmektedir. Nihayet 4 vaka, görünüşe göre, klinik ve bakteriyolojik bakımdan iyileşmişler olup 2-8 aylık müşahede devresinde de bu vaziyeti muhafaza etmektedirler. Hülâsa 20 gün süre ile günde 100,000-228,000 ünite penicillin tatbiki sonucu 9 vakadan 6 sında mikroplar sterilize edilmiştir.

75. DAWSON, M. H. & HUNTER, T. H. (1945). — «Treatment of subacute bacterial endocarditis»<sup>[\*]</sup>, *J. Amer. Med. Ass.*, 127, 129.

27 hasta *tedavi edilmiş olup* yaşları 10-60 arasındadır. Eunların hepsinde emokültür müsbetti. Yalnız streptokok viridans'ın hassaslık derecesi pek değişikti. Çok ağır olan vakalara 830,000 ile 36,700,000 ünite arasında penicillin tatbik edilmiştir. Fakat ortalama doz, 20 gün süre ile, günde 200,000 ünitedir. 15 hastaya penicillin ile birlikte heparin de tatbik olunmuştur. (4-5 günde bir deri altı 200 mg). Bu ilâç daha iyi netice almağa yarar gözükmedikten mâda iki de vahim komplikasyon yapmıştır.

20 hasta klinik bakımından iyileşmiş görünmekte olup emokültürleri menfidir. Vakaların tâbi tutuldukları müşahede müddeti hepsinde 5 aydan fazla olup 2 tanesinde 18 ve 22 ayı bulmaktadır. Hastalardan ikisinde nüküs çıkmış ve günde 300,000 - 380,000 ünite ile yeniden tedavi edilmişlerdir. 2 Hasta da beyin ambolisinden ölmüşlerdir.

Kendilerinde güzel sonuçlar elde edilen hastalarda andokarditin ilk alâmetleri penicillin tedavisinden ancak 15 ay önce baş göstermiş bulunuyordu. Bunların genel durumu çok fena idi ve üç tanesinde de streptokok *in vitro* penicillin'den müteessir olmuyordu.

76. LOEWE, L. (1945). — «Combined use of antiinfectives and anticoagulants in the treatment of subacute bacterial endocarditis»<sup>[1]</sup>. *Bull. N. Y. Acad. Med.*, 21, 59 ve *Canad. Med. Ass. J.*, 52, 1.

[\*] Sub-akut bakteriyen andokardit tedavisi (mütercim).

[1] Sub-akut bakteriyen andokardit tedavisinde enfeksiyon ilâçlarıyla pıhtılaşmaya mâni olan ilâçların bir arada kullanılmaları (mütercim).

*Tedavi edilen hastaların* sayısı 54 dür. Kullanılan penicillin'in miktarı günde 40,000 - 100,000 ünite ile hasta başına ceman 367,000 -48,930,000 ünite arasında değişmektedir. Penicillin verid yoliyle verilmekteydi. Heparin de, gün 400-11,500 mg. olmak üzere aynı yolla tatbik edilmiştir. Hastalar 2-15 aydanber müşahede altında bulunmaktadırlar.

Vakalardan 40 ında görünüşe göre klinik ve bakteriyolojik iyileşme elde edilmiştir (hastalardan üçü sonradan başka sebeplerle ölmüş bulunmaktadırlar). Başarısızlık sayısı 14 dür. Bunlardan üçü mikrobun *in vitro* penicillin'e karşı hassas olmamasından ileri gelmiştir. Diğerlerinde de uzviyete ait elverişsizlik şartları vardı( kalp defayyansı, beyin ambolisi, pnömoni lober ilâh..).

*Streptokok mitis* ve *streptokok bovis*'den ileri gelen andokarditlerin ağırlığı daha az olup 1 incide 7 vakadan 6 sı ve 2 incideki 2 vakanın ikisi de iyileşmişlerdir.

Müellif streptokok enfeksiyonunun iyileşmesinden sonra da romatizmanın faaliyetine devam edebilmesi ihtimalini ileri sürmektedir.

77. KEEFER, C. S. (1945). — «Penicillin. Its present status in the treatment of infection»[\*], *Trans. Stud. Coll. Phs., Philadelphia*, 13, 1.

Penicillin'in tedavideki endikasyonlarını gözden geçiren müellif bu madde ile tedavi edilen habis endocarditis lenta'ların klinik alâmetlerinin ne şekilde seyir ettiklerini ve lâboratuvar muayeneleri neticelerini de tesbit etmektedir.

Müellif en az 3 hafta süre ile günde 200,000 - 300,000 ünite verilmesinin, tedavi edilen vakaların % 55 inde, hastalığı klinik bakımdan 1-10 ay durdurduğunu tahmin etmektedir. Hastalardan bazıları enjeksiyon serisi tamamlanmadan ölmektedirler. Bunun sebebi andokard enfeksiyonu, kütleî amboliler veya akut kalp defayyansıdır.

Sağ kalan hastalarda ilk kayıp olan araz iştahsızlık olup bazan enjeksiyonların başlangıcından 24-72 saat sonra ortadan kalkmaktadır.

Hararet üç şekilde seyredebilir: 1) Bazı teatral iyileşme hallerinde hararet bir haftadan az zamanda normale inmekte ve öyle kalmaktadır; 2) Bir takım vakalarda ateş birinci hafta sonunda düşer, fakat daha 6-8 hafta süre ile sübfebril bir hal devam eder; 3)

[\*] Penicillin: Enfeksiyon tedavisinde bugünkü durumu (mütercim).

Nihayet bazı hastalarda da 2-3 hafta olduğu gibi kalmakta ve ancak bu müddet sonunda düşmeğe başlamaktadır.

Emokültürler hayret verici bir hızla menfileşmektedirler. Ekseriya tedaviye başlandıktan 1-5 gün sonra emokültür menfidir. Hastalık değişmesinin durdurulması hallerinde emokültür menfi kalmağa devam eder. Meselâ Loewe'ün bir vakasında tedaviden sonraki 15 aylık nezaret devresinde yapılan 20 emokültür hep menfi çıkmıştır.

Kanın sterilize edilmesine müvazi olarak dalak küçülmekte, lökositöz azalmakta ve anemi durumu düzelmektedir. Nihayet barsakların ipokratizmi de koybolur.

Bununla beraber tedavinin kesilmesinin 6-8 inci haftalarında peteşili amboli görülebileceği unutulmamalıdır. O vakit, geçici olarak, emokültür de müsbetleşir.

#### V. — Pnömokok âfetleri.

78. BAIRD, K. K. (1945). — «Penicillin therapy of pneumococcal meningitis»<sup>[\*]</sup>, *J. Pediatr.*, 26, 287.

Hasta 16 aylık bir erkek çocuktur. Kendisindeki *pnömokoklu menenjit* 995,000 ünite penicillin ile iyileşmiş olup bunun 490,000 ünitesi lomber ve kafa altı ponksiyonlariyle tatbik edilmiştir.

79. SWEET, L. K., DUMOFF - STANLEY, E., DOWLING, H. F. & LEPPER, M. H. (1945). — «The treatment of pneumococcal meningitis with penicillin»<sup>[1]</sup>, *J. Amer. Med. Ass.*, 127, 263.

Yazı 56 tane *pnömokoklu menenjit* vakasının incelenmesine aittir.

Hastalardan 40 ı *sulfadiazine* veya *sulfamérazine* ile tedavi edilmiş olup 3 ü iyileşmiştir.

*Penicillin* ile tedavi edilen 16 vakadan ise 9 u ölmüş, 7 si iyileşmiştir.

Müellifler şu noktalar üzerinde durmaktadırlar: a) Penicillin ile sülfamid cisimlerini birleştirmenin faydası; b) Nükse meydana vermemek için penicillin'i uzun süre ile (12-108 gün) tatbik etmenin önemi; c) Belkemiği yoluyla enjekte edilen penicillin'in sinir sisteminde arıza yapması ihtimali (bir mesane perezisi, bir parapleji görülmüş ve ikisi de iyi olmuştur).

80. REWELL, R. E. (1945). — «Internal hydrocephalus compli-

[\*] Pnömokoklu menenjitlerin penicillin ile tedavisi (mütercim).

[1] Pnömokoklu menenjitlerin penicillin ile tedavisi (mütercim).

cating pneumococcal meningitis treated with penicillin after sulfonamides»<sup>[\*]</sup>, *Brit. Med.*, 1, 119.

Yazı, 2 aylık bir süt çocuğunda görülen pnömokoklu menenjit vakası hakkındadır.

Tedavide sülfamidler fayda vermemiş, geç olarak tatbik edilen penicillin de menenjlerde kluazon husulü dolayısıyla tesir edememiştir.

81. WISE, A. W. & SHAFER, L. E. (1945). — «Prulent pericardial effusion treated with penicillin given intrapericardially»<sup>[1]</sup>, *J. Amer. Med. Ass.*, 127, 583.

Vaka 31 yaşındaki bir kadında görülen pnömokoklu pnömoniye ait olup *cerahatlı perikardite* de sebep olmuştur. Hastalık adale içi penicillin ve perikard boşluğuna yapılan bir defalık 40,000 ünite enjeksiyonla iyileşmiştir. Perikarda enjekte edilen penicillin 30 cm<sup>3</sup> fizyolojik serom içinde bulunuyordu.

82. ARMSTRONG, S. H. Jr., ENGLAND, A. C. Jr., FAVOUR, C. B. & SCHEINBERG, I. (1945). — «Anemia and hypoproteinemia complicating severe protracted pneumonia»<sup>[2]</sup>, *J. Amer. Med. Ass.*, 127, 303.

Makale, bakteriyemiyle müterafik, iki ağır *bronkopnömoni* vakasına aittir. Penicillin bakterilerin sterilize edilmesini sağlamaktadır. Fakat hastaların ikisinde de bulunmakta olan kansızlık ve ipoproteinemi hallerini iyi etmek için bütün unsurlarını havi kan ile plazmayı, büyük büyük dozlarda olmak üzere, tatbik etmek gerekmiştir.

#### VI. — Menengokok âfetleri.

83. PIERCE, A. H. & HODGES, J. H. (1944). — «Treatment of meningitis with penicillin infected intravencously and intramuscularly»<sup>[3]</sup>, *N. Y. State Med.*, 44, 2012.

Bu müellifler, umumiyetle kabul edilmiş fikirlerin zıttına olmak üzere, 7 *menenjit* vakasını *belkemiği içine enjeksiyon yapmaksızın* verid veya adale içi tatbikatla tedavi etmişlerdir. Neticeler şöyledir: a) 3 menengokoklu menenjit vakasında 2 iyileşme, 1 ölüm;

[\*] Sülfamidlerden sonra penicillin ile tedavi edilen pnömokoklu menenjite ihtilât olarak idrosefali husulü (mütercim).

[1] Perikard içine, penicillin enjeksiyonu ile tedavi edilen *cerahatlı perikard epanşmanı* (mütercim).

[2] Uzun süren ağır pnömönide anemi ve ipoproteinemi ihtilâtı (mütercim).

[3] Menenjit adale verid içi penicillin ile tedavisi (mütercim).

b) 3 pnömokoklu menenjitte 2 iyileşme, bir ölüm; c) 1 stafilokoklu menenjitte iyileşme.

84. MEDAS, M., HARRIS, H., SAMPER, B. & FINLAND, M. (1944). — «Treatment of meningococcic meningitis with penicillin»<sup>[1]</sup>, *N. England J. Med.*, 231, 509.

9 tane menengokoklu menenjit vakası verid ve belkemiği içi penicillin enjeksiyonlariyle tedavi edilmiştir. Bunlardan ikisi başarı vermemiş olup *sulfadiazine* ile iyi olmuşlardır. Müellifler menengokoklu menenjit tedavisinde sulfamidlerin penicillin'e üstün olduğunu tahmin etmektedir.

#### VII. — Şarbon.

85. MURPHY, F. D., LA BOCHETTA, A. C. & LOSKWOOD, J. S. (1944). — «Treatment of human anthrax with penicillin»<sup>[1]</sup>, *J. Amer. Med. Ass.*, 126, 948.

Penicillin ile tedavi edildiği bildirilen *ilk 3 şarbon vakası*: Bu vakalara 3 günde 475,000; 325,000 ve iki günde 100,000 ünite penicillin enjekte edilmiştir. Ateş 24 saat geçmeden önce düşmekte ve hastalar 72 saatten az zamanda iyileşmektedirler.

Şarbon orta dozdaki penicillin'e karşı pek hassas gözükmektedir

#### VIII. — Tetanoz.

86. BUXTON, R. & KURMAN, R. (1945). — «Tetanus. A report of 2 cases treated with penicillin»<sup>[2]</sup>, *J. Amer. Med. Ass.*, 127, 26.

İki ağır tetanoz vakası serom ve sulfadiazine ile tedavi edilmiştir. Hastalığın tehlikeli safhasında bunlara tatbik edilen üçer seri penicillin enjeksiyonu faydalı olmuş gözükmektedir.

#### IX. — Rosenbach erizipeloidi.

87. HOGOSON, G. A. (1945). «Two cases of erysipeloid treated with penicillin»<sup>[3]</sup>, *Brit. Med. J.*, 1, 483.

Bu iki vaka 3 günde 485,000 ve 560,000 ünite penicillin enjeksiyonuyla iyileşmişlerdir.

#### X. — Fare ısırığı humması (streptobacillus moniliformis'den ileri gelen).

88. ALTMAYER, W. A., SNYDER, H. & HOWE, G. (1945). —

[4] Menengokoklu menenjitin penicillin ile tedavisi (mütercim).

[1] İnsan şarbonunun penicillin ile tedavisi (mütercim).

[2] Tetanoz: penicillin ile tedavi edilen iki vaka'ya ait müşahede (mütercim).

[3] Penicillin ile tedavi edilen iki erizipeloid vakası (mütercim).

«Penicillin therapy in rat bite fever»<sup>[\*]</sup>, *J. Amer. Med. Ass.*, 127, 270.

*Streptobacillus moniliformis*'den ileri gelen ve sodoku'dan (*sprillum minus*'den ileri gelir) farklı olan bu ağır hastalığa ait 3 vaka küçük dozda penicillin ile tedavi ve iyi edilmiştir (dozlar ceman 300,500, 212,500 ve 132,000 ünitedirler).

#### XI. Spiroket âfetleri (fregiden mâda).

89. HAMM, W. G. & OUARY, G. (1944). — «Penicillin therapy in phagedenic ulcer»<sup>[1]</sup>, *U. S. Nav. Med. Bull.*, 43, 981.

Füzo - spiriller mikroorganizmlerin bir arada bulunmalarıyla meydana gelen 18 tane sıcak memleketler fajedenik ülseri (karhai âkile) yerel penicillin tatbikiyle az zamanda iyileşmiştir.

90 GROSS, R. M. (1945). — «Penicillin in Weil's disease»<sup>[2]</sup>, *Lancet*, 1, 211.

Vaka, 12 nci günden itibaren kendine 7 gün süre ile 800,000 ünite penicillin tatbik edilen, ağır bir *spiroketoz iktero - emorajiktir*. Penicillin geç verildiği ve iyileşme çok ağır olduğu için müşahede pek kanaat verici mahiyette değildir.

91. BULMER, E. (1945). — «Weil's disease in Normandy: its treatment with penicillin»<sup>[3]</sup>, *Brit. Med. J.*, 1, 113.

Yazı, 39 tane *spiroketoz iktero - emorajik vakasına* aittir. Bunlardan 23 tanesi penicillin'siz tedavi edilmişlerdir: İki ölüm vardır (biri miyokarditten, biri üremiden).

16 vaka penicillin ile tedavi edilmişlerdir; bunlara üç saatte bir kırkar bin ünite üzerinden 1 milyon üniteye kadar penicillin enjekte edilmiştir. Hastalardan biri üremiden ölmüştür. Tedavi ne sarılığın, ne de nefritin seyirlerine tesir etmemekte, fakat ateşin düşmesini hızlandırmakta ve nüküsleri azaltmaktadır. Vakaların pek çoğunda penicillin tatbikinden 36 saat sonra genel durum göze çarpıcı derecede iyileşmektedir.

92. LOFGREN, R. C. (1944). — «Yaws treated with penicillin»<sup>[4]</sup>, *U. S. Nav. Med. Bull.*, 43, 1025.

Bir *piyan* vakası 1,500,000 ünite penicillin ile 12 günde iyi edilmiştir. *Treponema pertenuis* âfetten 18 saatte kaybolmaktadır. Deri

[\*] Fare ısırığı hummasında penicillin tedavisi (mütercim).

[1] Fajedenik ülserde penicillin tedavisi (mütercim).

[2] Weil hastalığında penicillin tedavisi (mütercim).

[3] Normandiya'da Weil hastalığı: Penicillin ile tedavisi (mütercim).

[4] Penicillin ile tedavi edilen piyan (mütercim).

âfetleri 5 günde iyileşmekte, serolojik reaksiyonlar 6 ncı haftada menfileşmektedir.

93. WHITEHILL, R. & AUSTRIAN, R. (1944). — «The treatment of primary an secondary yaws with penicillin»<sup>[\*]</sup>, *Bull. Johns. Hopkins Hosp.*, 75, 232.

17 tane *piyan* vakası, 5-6 gün süre ile, lâalettayin seçilen 500.000 ünite ile tedavi olunmuştur. Treponemler 16 vakada 16 ncı saatten önce kaybolmuşlar ve deri âfetleri üç hafta geçmeden sikatrize olmuşlardır. Tedavi esnasında Kahn reaksiyonu değişiklik göstermemiştir.

#### XII. — Romatizmal âfetler.

Akut veya deforman eklem romatizmasına karşı penicillin'in tesirsizliği iki makalede bildirilmektedir:

94. BOLAND, E. W., HEADLEY, N. E. & HENCH, P. S. (1944): — *J. Amer. Med. Ass.* 123, 820.

95. TWISS, J. (1944). — «Penicillin in treatment of rhumatismal fever and gonococcal infections»<sup>[1]</sup>, *U. S. Nav. Med. Bull.*; 43, 1001.

#### XIII. — Filtran virüslerden ileri gelen hastalıklar.

96. SHORT, J. J. (1944). — «Penicillin in treatment of primary atypical pneumonia»<sup>[2]</sup>, *U. S. Nav. Med. Bull.*, 22, 974.

*Etyolojisi meçhul atipik pnömoniye* ait 9 vakanın tedavisinde penicillin ile bazı cesaret verici sonuçlar alınmış bulunmaktadır. Bunlarda hararet şahitlerdekinden daha çabuk olmak üzere tabiiye inmiştir.

#### XIV. — Agranülositer sendromlar.

Penicillin bu hastalıkla ihtilât etmesi mütad olan tâlî septisemik enfeksiyonlarla savaşmakta faydalı gözükmektedir. Bu konu hakkında yazılan üç makale iyileşme vakaları bildirmektedirler:

97. SPRAGUR, H. B. & FERGUSON, L. K. (1944). — «Agranulocytosis treated with penicillin»<sup>[3]</sup>, *U. S. Nav. Med. Bull.*, 43, 1014 — 1 vaka.

98. NEREDITH, W. G., DOUGLAS, A. H. R. & FINK, H. (1944):

[\*] İptidaf ve tâlî *piyan*ın penicillin ile tedavisi (mütercim).

[1] Akut romatizma ve gonokok enfeksiyonlarının penicillin ile tedavisi (mütercim).

[2] Atipik pnömoninin penicillin ile tedavi başlangıcı (mütercim).

[3] Agranülositozun penicillin ile tedavisi (mütercim).

— «Penicillin in malignant granulocytopenia»<sup>[\*]</sup>, *U. S. Nav. Med.*, 43, 1017. — 1 vaka.

99. SMITH, L. G. & NICHOLS, E. G. (1944). — «Agranulocytosis treated with penicillin»<sup>[1]</sup>, *J. Amer. Med. Ass.*, 126, 1027. — 2 vaka.

### PEDİYATRİDE PENİCİLLİN

100. TURNE, E. K. (1944). — «Penicillin in peadiatrics: preliminary report of cases of varying diseases at the Children's hospital, Melbourne»<sup>[2]</sup>, *Med. S. Australia*, 2, 205.

17 vakalık küçük bir seri penicillin ile tedavi edilmiş olup bunlar arasında en ilgi değerleri *difteri portörü olan* 3 süt çocuğuyla 9 yaşındaki bir çocuktur. Santimetre kübünde 250 ünite penicillini havi bir mahlûlün, 48 saat süre ile, üç saatte bir burun damlası veya bademciklere sürmek şeklinde tatbiki sonucu 48 saatten az bir müddet içinde basiller kaybolmuşlardır. Bunlar mütad usullere karşı dayanmaktaydılar.

101. HERRELL, W. E. & KENNEDY, R. L. J. (1944). — «Penicillin, its use in pediatrics»<sup>[3]</sup>, *J. Pediatr.*, 25, 505.

Makale 54 hasta üstünde yapılmış bir incelemedir. Müellifler şu dozları salık vermektedirler: *Süt çocuklarına* adale yoluyla günde 20,000 - 40,000 ünite; *çocuklara* günde 60,000 - 80,000 ünite. Müellifler sür-egü septisemilerde, 1-3 gün süre ile verid içi daimî damla halinde tatbik olunmak üzere, günde 100,000 ünite tavsiye etmektedirler.

Zaten malûm olan bilgileri, incelenen vakalar da teyit etmektedirler: a) 9 *Bakteriyemi* vakasından 8 i iyileşmiş (yedisi stafilokoklu) biri ölmüştür (koli basil ile *B. aerobacter*'den ileri gelen muhtelit enfeksiyon); b) 3,150,000 ve 2,700,000 ünite ile tedavi edilen 2 *habis sub-akut endokardit* vakası, tedaviden sonra, müşahedeye tâbi tutuldukları 2 ve 6 aylık süre zarfında dörder menfî emokültür vermektedirler; c) *Akciğer cerrahatlenmesine* ait 5 vaka (üçü stafilokoklu, ikisi muhtelit), cerrahî müdahaleye hacet kalmadan, iyileşmişlerdir.

[\*] Habis agranülasitopenide penicillin (mütercim).

[1] Penicillin ile tedavi edilen agranülositoz (mütercim).

[1] Pediyatride penicillin: Melbourne çocuk hastanesinde tedavi edilen çeşitli hastalık vakalarına dair başlangıç mahiyetinde rapor (mütercim).

[3] Penicillin, çocuk hekimliğinde kullanılışı (mütercim).

## PENICILLIN VE GONOKOK ENFEKSİYONLARI

102. BARRINGER, E. B., STRAUSS, H. & HOROWITZ, E. A. (1945). — «Penicillin treatment in sulfa-resistant cases of gonorrhoea in the female»<sup>[\*]</sup>, *N. Y. State J. Med.*, 45, 52.

Belsoğukluklu kadınlar 11 tane olup penicillin 70,000 - 120,000 ünite olarak tatbik edilmiş ve hastaların hepsi iyileşmiştir.

103. BOSWORTH, H. I., RIBAL, L. W. & SCHMIDLAPP, C. J. (1944). — «233 cases of sulfa-resistant gonorrhoea treated with 50,000 units of penicillin»<sup>[1]</sup>, *J. Urol.*, 52, 631 ve (1944). *War. Med.*, 6, 72.

Belsoğukluklu 233 erkeğin 50,000 ünite penicillin ile tedavi edilmesi başlangıçta 55 muvaffakiyetsizliğe (%23) sebep olmuştur. Ceman 160,000 ünite kullanılınca hastaların %48 i iyi edilmiştir.

104. EXLEY (1944). — «Penicillin treatment of sulfa - resistant gonorrhoea, with results of multiple and single injection methods»<sup>[2]</sup>, *J. Urol.*, 52, 626.

223 ü sülfamid tedavisine dayanmış olan 251 belsoğukluğu vakası penicillin ile tedavi edilmiştir. Bunlara müteaddit enjeksiyonlu ve 10,000 - 50,000 ünitelik 12 tedavi şeması veyahut 80,000 - 100,000 ünitelik tek enjeksiyon usulü tatbik edilmiştir. Vakalardan yalnız ikisi iyi olmamış olup bunlara 50,000 - 70,000 ünitelik birer enjeksiyon yapılmıştır. 7 vakaya ikinci bir tedavi daha tatbik etmek gerekmiş olup bunlardan beşine tek enjeksiyon yapılmıştı. Netice: mükerrer enjeksiyona lüzum vardır. Mecmu doz 80,000 üniteyi aşmalıdır.

105. LLOYD - JONES, T. R., MAITLAND, F. G. & ALLEN, S. J. (1945). — «Penicillin in gonorrhoea; suggested scheme of treatment»<sup>[3]</sup>, *Lancet*, 1, 368.

Belsoğukluklu 265 erkeğe 2 saat ara ile otuzar bin ünite penicillin enjekte edilmiştir. Nüküs yalnız bir vakada görülmüştür. Hastalarda belsoğukluğundan başka frengi de varsa, *bir arada olmak*

[\*] Sülfamidlere dayanan kadın belsoğukluğu vakalarının penicillin ile tedavisi (mütercim).

[1] Sülfamidlere dayanan 233 belsoğukluğu vakasının penicillin ile tedavisi (mütercim).

[2] Sülfamidlere dayanan belsoğukluğu vakalarının penicillin ile tedavisi ve mükerrer ve tek enjeksiyonların sonuçları (mütercim).

[3] Belsoğukluğunda penicillin: teklif edilen tedavi şemaları (mütercim).

üzere, arsenik veya bizmut enjeksiyonu penicillin'in belsoğukluğuna olan tesirini bozmamaktadır.

106. MENVILLE, J. G. & ROSS, G. W. (1944). — «Penicillin in sulfonamide - resistant gonorrhœa. Supplementary report of 144 cases»<sup>[\*]</sup>, *U. S. Nav. Med. Bull.*, 43, 117.

Erkek belsoğukluğuna ait ihtilâtsiz 115 vaka adale içi 100,000 ünite penicillin enjeksiyonuyla iyi edilmiştir.

Prostatit, epididimit ilâh.. ile ihtilâtlı 29 vakadaki tecrübelerine nazaran müellifler bu gibi hallerde daha şiddetli tedavi yapmasını salık vermektedirler; adale içinden 200,000 ünite yaptıktan sonra daimî enjeksiyon (perfusion) halinde de verid içi 100,000 ünite. Keza penicillin tedavisi esnasında epidimit de çıkabilmektedir. *Latant üretra enfeksiyonları* (3 vaka) tedavisinden sonra, bilhassa ihtilâtlı vakalarda, gonokokun uzviyette kalmasına imkân vardır. Bu gibi hallerde lam frotisi menfî çıktığı halde kültür müsbettir.

107. PARDOLL, D. H. & DENNIS, R. L. (1944). — «Chemotherapy, pyreotherapy and penicillin in the treatment of gonorrhœa»<sup>[1]</sup>, *U. S. Nav. Med. Bull.*, 43, 988.

Vakalar 89 erkeğe ait olup hepsi iyileşmişlerdir. Peri - üretral apse, epididimit bir prostatit veya artrit ile ihtilâtlı vakalarda yardımcı tedavi yapılması da lâzımdır. Hastalığın iyileştiğini akıntının citrate de désoxycholate'lı vasattaki kültürüyle tevsik etmelidir.

108. PUTNAM, L. E., WEILCH, H. & OLANSKY, S. (1945). — «Treatment of gonorrhœa and studies of I. M. irritation with seven salts of penicillin»<sup>[2]</sup>, *J. Amer. Med. Ass.*, 127, 204.

Belsoğukluğunda penicillin'in yedi tuzu da (Ca, Mg, Na, Sr, K, Li, NH<sup>4</sup>) aynı derecede tesirlidir. Yalnız NH<sup>4</sup> tuzu pek can yakmakta ve tavşanda yerel kanama yapmaktadır.

109. SCÁRCALLO, N. S. (1944). — «Penicillin in sulfamide-resistant gonorrhœa»<sup>[3]</sup>, *N. England J. Med.*, 231, 609.

200 vaka yüzer bin ünite ile tedavi edilmiş olup içlerinden 27'ine ikinci bir tedavi tatbiki lâzım gelmiştir. Epididimitler penicillinden müteessî olmamışlardır. Enjeksiyon esnasında 5 vakada komplikasyon çıkmıştır.

[\*] Sülfamide dayanlı belsoğukluğunda penicillin; 144 vakaya dair tamamlayıcı rapor (mütercim).

[1] Belsoğukluğunda kimya tedavisi, ateş tedavisi ve penicillin (mütercim).

[2] Belsoğukluğu tedavisi ve yedi penicillin tuzunun adale içi irritasyon dereceleri (mütercim).

[3] Sülfamide dayanlı belsoğukluğunda penicillin (mütercim).

110. SLAUGHTER, J. C. (1944). — «Use of penicillin in treatment of venereal diseases and dermatoses at Ford Knox»<sup>[\*]</sup>, *Kentucky Med. J.*, 42, 348.

Sülfamide dayanıklı 160 erkek belsoğukluğu vakası 100,000 ünite penicillin ile tedavi edilmiştir. Hastaların %4,3 ü bir seri, %3,1 i iki seri ve %2,5 u üç seri penicillin enjeksiyonuna karşı dayanıklı çıkmışlardır. 4 arterit vakası iki seri enjeksiyonla iyileşmiştir.

111. WIGH, R. & GERR, G. I. Jr. (1944). — «Penicillin in the treatment of sulfonamide-resistant gonorrhoea»<sup>[1]</sup>, *Maine Med. Ass. J.*, 35, 207.

Yazı, 191 tane, erkek belsoğukluğu vakasına daırdır. Bunların her birine ceman 50,000 ünite penicillin yapıldığı zaman ancak 21 vakaada (%11) başarısızlık görülmüş, bunlar bu sefer 100,000 ünite ile tedavi edilmişlerdir.

112. ATCHESON, D. W. (1945). — «Penicillin treatment of gonorrhoea»<sup>[2]</sup>, *Calif. and West. Med.*, 62, 161.

Belsoğukluğu tedavisinde yetersiz penicillin tedavisi yapmak sonradan tatbik edilecek enjeksiyon serilerinin başarısını da tehlikeye düşürebilir.

Her birine ceman 50,000 Oxford ünitesi enjekte edilen 70 hasta arasında başarısızlık nisbeti %38,6 dır. Bunun üzerine yeniden 100,000 Oxford ünitesiyle tedavi edilen 20 hastada başarısızlık nisbeti % 55 olmuş ve ceman yüzer bin Oxford ünitesi üzerinden üçüncü tedavi serisine tâbi tutulan 12 vakada da başarısızlık %33 nisbetine çıkmıştır.

İlk sefer 75,000 Oxford ünitesiyle tedavi edilen 39 hasta arasında %20,6 sı tedaviden fayda görmemiştir. Bunun üzerine ilâveten 100,000 ünite daha alan hastalardan iyi olmaları nisbeti %12,4 dür.

Buna karşı 116 hastaya, daha baştan, yüzer bin Oxford ünitesi tatbik edilince iyileşenlerin nisbeti %90,3 ü bulmuş ve ilk seride iyileşmeyenlere tekrar 100,000 Oxford ünitelik ikinci bir seri tatbik edilince hepsi iyileşmişlerdir.

İhtilâtlı şekillere tedaviye 200.000 ünite ile başlamalıdır.

113. COHN, A. & KORNBLITH, B. A. (1945). — «Penicillin the-

[\*] Ford Knox'da zührevi hastalık ve dermatoz tedavisinde penicillin (Müt.)..

[1] Sülfamidlere dayanıklı belsoğukluğu tedavisinde penicillin (mütercim)

[2] Belsoğukluğunun penicillin ile tedavisi (mütercim).

rapy of sulfaresistant gonorrhoeal infections and associated complications in the male»<sup>[\*]</sup>, *Amer. J. Gonorr. Ven. Dis.*, 29, 334.

Çabuk tedavi teşebbüsleri:

a) 6 saatte tedavi: 50,000 Oxford ünitesi ve sonra üç saat ara ile 25,000 Oxford ünitelik iki enjeksiyon; böyle tedavi edilen 11 hasta iyileşmiştir.

b) 4 saatte tedavi: 9 cm<sup>3</sup> muhallilde bulunan 100,000 Oxford ünitesi ikişer saat aralıkla üç santimetre küblük 3 doz halinde enjekte edilmektedir. Bu şekilde tedavi olunan 102 vakada müellifler şu sonuçları almışlardır: 87 şifa, 5 vakada mükerrer tedavi lüzumu, 2 nüküs ve 8 mükerrer enfeksiyon.

Tedavi edilen hasta serilerinde 94 ihtilâtlı vaka (8 epididimit ve 86 prostatit) bulunması neticelere büsbütün önem vermektedir.

114. COHN, A., TAYLOR, H. C. Jr. & GRUNSTEIN, I. (1945). — «Penicillin treatment of sulfonamide-resistant gonorrhoea»<sup>[1]</sup>, *Amer. J. Obstetr. and Gynec.*, 49, 657.

101 tanesi sülfamidlere dayanan ve 7 tanesi sülfamidlere tahammül edemiyen 108 kadın belsoğukluğu vakası penicillin ile tedavi edilmiş ve hepsi iyileşmiştir. Yalnız içlerinden 9 tanesine ikinci bir tedavi serisi daha tatbik etmek mecburiyeti hâsıl olmuştur.

*Müessir asgarî dozlar* 100,000 Oxford ünitesi ve asgarî tedavi süresi 6 saattir.

Üretra akıntısı bir haftada ve annekslerin âfetlenmelerine ait ârazlar 1-2 haftada kaybolmaktadırlar.

115. HORN, P. & COWPER, H. H. (1945). — «Sodium penicillin in treatment of presumably sulfonamide-resistant female gonorrhoea»<sup>[2]</sup>, *West. J. Surg. Obstetr. Gynec.*, 53, 108.

Makale, 70 tanesi birçok sülfamid kürlerine karşı refrakter çıkmış olan, 71 kadın belsoğukluğu vakasına dairdir.

Ceman 100,000 - 200,000 Oxford ünitesi üç saat aralıkla enjekte edildiği vakit başarısızlık nisbeti %20 olmuştur. Hastalık tenasül cihazlarının alt kısımlarında bulunan 43 hastadan ancak beş tanesi iyi olmadığı halde tenasül cihazının üst tarafları enfekte olan 54 kadının üçte birinde tedavi başarısız kalmıştır.

[\*] Erkeklerde sülfamidlere dayanan belsoğukluklariyle ihtilâtlarının penicillin tedavisi (mütercim).

[1] Sülfamidlere dayanıklı belsoğukluklarının penicillin ile tedavileri (mütercim).

[2] Sülfamidlere dayanması muhtemel kadın belsoğukluğunun sodyum penicillin ile tedavisi (mütercim).

116. DUNFIELD, V. M. & MANDEL, A. (1945). — «Penicillin; the rapidity of its effects, in the treatment of gonorrhoea»<sup>[\*]</sup>, *N. Y. State J. Med.*, 65, 614.

Belsoğukluklu lâalettâyin 154 erkekte 100,000 Oxford ünitesi penicillin ile (üç saat aralıkla beş enjeksiyon tatbik olunuyordu) tedavi neticesi akıntı, bakteriyolojik bakımdan, çabucak menfi olmuştur. Vakaların çoğunda gonokok üç saat geçmeden ve vakaların %80 inde 6 saat tamamlanmadan frotilerde gözükmez olmuştur. 24 saat sonra yalnız üç hastanın lamaları müsbet çıkmıştır.

Bununla beraber 7 vakada, akıntı 24 saatte menfileşmekle beraber, 21 günlük müşahede devresinde ifrazatta tekrar gonokok görülmüştür. Şu halde penicillin ile tedavi edilen belsoğukluklarında, kesin bir iyileşmeden bahsetmezden önce uzun süreli bir nezaret ister.

117. GRAHAM, W. E., GREENBLATT & CANNEFAX, G. R. (1945). — «Accelerated method of treating in bees-wax-peanut oil»<sup>[1]</sup>, *J. Amer. Ass.*, 128, 404.

Yazı, fıstık yağıyla balmumu mahlûtundaki penicillin süspansiyonu ile, tek enjeksiyon yaparak belsoğukluğu tedavisine dair bir incelemedir.

158 hasta kadın %2 balmumunu havi bir zeytte bulunan 50,000 150,000 Oxford ünitesiyle tedavi edilmişlerdir. Şifa nisbeti %87'yi geçmemektedir.

%4 balmumunu havi bir zeytte bulunan 150,000 Oxford ünitesiyle yapılan tedavi daha iyi sonuçlar vermektedir. Böyle tedavi edilen 61 kadından %98,4 ü iyileşmiştir.

118. ROMANSKY, M. J., MURPHY, R. J & RITTMAN, G. E. (1945). — «Single injection treatment of gonorrhoea with penicillin in beewax-peanut oil»<sup>[2]</sup>, *J. m. Aer. Med. Ass.*, 128, 404.

% 4 nisbetinde balmumunu havi ve santimetre kübünde 100,000 Oxford ünitesi bulunan penicillin'den tek enjeksiyonla tedavi edilen 100 hastadan 97 si iyileşmiş 7 sine ikinci defa 150,000 Oxford ünitesi enjekte etmek gerekmiştir. Vakaların % 83 ünde akıntı 15 saat sonra ve % 95 inde 24 saat sonra mükoid hale gelmiştir. Tedavinin üçüncü günü nihayetinde hastaların % 66,8 inde müköz bir akıntıdan

[\*] Belsoğukluğunda penicillin tedavisinin çabukluğu (mütercim).

[1] Balmumu ve fıstık yağı mahlûtiyle çabuk tedavi usulü (mütercim).

[2] Balmumu, fıstık yağı mahlûtundaki penicillin'den tek enjeksiyonla belsoğukluğu tedavisi (mütercim).

başka bir şey kalmamıştır. Tedavinin beşinci günü bu nisbet % 96,7 dir. Gonokoklar vakaların % 7,9 unda 7 saatten az zamanda, % 14 ünde 7-48 saat arasında ifrazattan kaybolmaktadırlar. İkinci defa tedavilerine lüzum görülen 7 vakada bunlar 48 saatten sonra da ifrazatta bulunmaktaydılar.

Bir tek zeyt enjeksiyonuyla 150,000 Oxford ünitesi penicillin alan 75 hasta arasında yalnız bir tanesi iyileşmemiştir. Akıntı vakaların % 77,3 ünde 7 saatte; % 92 sinde 12 saatte ve hepsinde 24 saatte mükoid hale gelmiştir. Akıntı iki günde (vakaların % 85,3 ünde), 4 günde (% 94) veya 7 günde (geri kalan vakalarda) tamamiyle kurumaktadır. Akıntının bakteriyolojik bakımdan menfileşmesi vakaların % 82,6 sında 7 saatten az zamanda ve geri kalanlarında 7-48 saat arasında husule gelmiştir.

119. THOMAS, R. B. & MEYER, R. (1945). — «Penicillin in the treatment of gonorrhoea, results with 675 woman»<sup>[\*]</sup>, *Vener. Dis. Inform.*, Washington, 26, 93.

Yazı, kadın belsoğukluğunda, bir kaç tedavi şemasının incelenmesine dairdir:

a) 100,000 Oxford ünitesinin üçer saat ara ile beş enjeksiyonda tatbiki 275 hasta böyle tedavi edilmiş olup iyileşme nisbeti % 96 dir.

b) 15,000 Oxford ünitesinin ikişer saat ara ile üç enjeksiyonda tatbiki: 185 hasta böyle tedavi edilmiş olup iyileşme nisbeti % 97,3 dür.

c) 150,000 Oxford ünitesinin kalsiyom penicillin'in yağlı sıvığında tek enjeksiyon halinde tatbiki: 49 hasta böyle tedavi edilmiş olup iyileşme nisbeti % 96 dir.

d) Yağlı mahlûlde bulunan 200,000 Oxford ünitesi penicillin tek enjeksiyonda tatbiki: 166 hasta böyle tedavi edilmiş olup iyileşme nisbeti % 84,3 dür (kullanılan penicillin iyi neviden değildi).

120. VAN SLYKE, C. J. & HELLER, J. R. (1945). — «Treatment of gonorrhoea by single intramuscular injection of penicillin-oil-bees wax; a comparative study of 1,060 cases»<sup>[1]</sup>, *Vener. Dis. Inform.*, Wash., 26, 92.

Yazı, 1060 hastanın (% 38 i erkek ve % 63 ü beyaz ırktan) % 4 balmumunu havi fıstık yağından 2 cm<sup>3</sup> ile 200,000 Oxford ünitesi kalsiyom penicillin enjekte etmek üzere tedavisine dairdir. Netice-

[\*] Belsoğukluğu tedavisinde penicillin; 675 kadında alınan sonuçlar (Müt).

[1] Belsoğukluğunun adale içine yapılan tek doz penicillin-zeyt-balmumu enjeksiyonuyla tedavisi; 1,060 vakanın mukayeseli incelenmesi (mütercim).

nin iyileşme ile bittiği tedaviden sonraki 10 günlük müşahede devresi esnasında. ifrazattan yapılan, 3 kültürün menfi çıkmasıyla anlaşılmaktadır.

Kendilerinde teşhis ve tedavi bakteriyolojik bakımdan tahkik edilmiş bulunan 875 vakada başarı nisbeti % 2,2 dir. Teşhisi bakteriyolojik muayene ile, fakat şifası âraza göre tesbit edilen 155 vakada başarı nisbeti % 11,2 dir. Geri kalan 31 vakada teşhis ve % 11,2 nisbetinde husule gelen şifa klinik bakımdan tesbit edilmiştir.

Hülâsa belsoğukluğu sodyom penicillin'in sudaki mahlûlü veya kalsiyom penicillin'in zeytteki süspansiyonunun enjeksiyonu ile iyi edilebilir.

Sodyom penicillin'in sudaki mahlûliyle, mutad, tedavi şeması 20.000 Oxford ünitesini üçer saat aralıkla adale içi olarak enjekte etmektir. Bu suretle 12 saatte ceman 100,000 Oxford ünitesi enjekte edilmiş olur. Enjeksiyonlar arasındaki fasılayı 2 saate indirmek kabildir. O vakit tedavi sekiz saatte yapılmış olur. Bu şekil tedavide ceman 150,000 Oxford ünitesi enjekte etmek tercih değer. 2-3 saat aralıkla 4 enjeksiyon yapmak (mecmu müddet 6-9 saat) veya 2-3 saat aralıkla 3 enjeksiyon yapmak (mecmu müddet 4-6 saat) şeklindeki diğer tedavi şemaları henüz tathiklerinin tavsiye edilmesine yetecek kadar, geniş ölçüde denenmiş değildirler.

Fıstık yağı ile balmumu mahlûtunda süspansiyon halinde bulunan kalsiyom penicillin tedavisinde tek enjeksiyonla hastayı iyi etmek mümkündür. Ancak bunda esas balmumu nisbetinin % 3 ü aşması ve 150,000 - 200,000 ünite enjekte edilmesidir.

İhtilâtlı vakalarda daha yüksek dozda penicillin'i daha uzun bir tedavi süresine bölerek enjekte etmek gerekir. Başarısızlık hallerinde ikinci ve hattâ üçüncü seri olarak penicillin tedavisi yapmağa lüzum vardır. Bu mükerrer tedavilerdeki dozların ve enjeksiyon müddetlerinin standardize edilmelerine halen imkân yoktur.

## PENICILLIN VE FRENGİ

121. NELSON, R. A. & DUNCAN, L. (1945). — «Penicillin in the treatment of early syphilis resistant to arsenic and bismuth»<sup>[\*]</sup>, *Amer. J. Syph. Gonor. Vener. Dis.*, 19, 1.

[\*] Arsenik ve bizmuta dayanmakta olan ilk devrelerdeki frenginin penicillin ile tedavisi (mütercim).

Makale, kendilerinde *psoriyaziform deri ve müköz âfetleri bulunup arsenik ve bizmuttan müteessir olmayan*, 6 frengiliye aittir. Bunlardan birine 60,000 ünite, birine 70,000 ünite, ikisine 1,200,000 ve ikisine 2,000,000 ünite penicillin enjekte edilmiştir. Spiroketler âfetten 10-26 ıncı saatlerde kaybolmakta ve bütün âfetler iyileşmektedirler. Yalnız 60,000 ünite ile tedavi edilen vakada âfetler iyileşmemiş olup iyileşmeleri için daha 1,200,000 ünite enjekte etmek gerekmiştir. Vakaların hepsinde müsbet olan serolojik kan reaksiyonları üç hastada menfileşmiş bir dördüncüde de zaitlerinin sayısı azalmak bakımından sıfıra doğru gitmektedir. Hastaların tedaviden sonra müşahede edilmekte oldukları müddet 11,5-35 hafta arasında değişmektedir.

122. NELSON, R. A. & DUNCAN, L. (1945). — «Acuta syphilitic menengitis treated with penicillin»<sup>[\*]</sup>, *Amer J. Syph. Gonor. Vener. Dis.*, 22, 141.

Omurilik suyunda sitolojik, şimik ve serolojik değişiklikler yapmış olan 10 tane *sifilitik menenjit* vakası penicillin ile tedavi edilmiştir. Bu vakalarda şu arazlar vardı: Baş ağrısı (10 vaka), Kernig (3 vaka), kafa sinirleri felci (2 vaka), papiy (hüleyme) ödemi (2 vaka), ihtilâç veya uyuşukluk (2 vaka). Hastalardan 7 si, en az, 8 aydanberi frengiye yakalanmışlardı; 4 hasta hiç frengi tedavisi görmemiş, 5 tanesi de yeteri kadar tedavi edilmemişti.

Penicillin 600,000 - 4,000,000 ünite üstünden tatbik edilmiştir. Müellifler 8-16 gün süre ile üç saatte bir 2,000,000 - 3,000,000 ünite enjekte edilmesini salık vermektedirler. Penicillin omurilik suyuna girmekle beraber *adale içi yolu maksada kâfidir*. Çünkü ilâç bu şekilde de hasta dokulara (menenjler, damarlar, sinir dokusu) erişmektedir. Hastalar tedaviden sonra 104-310 gün süre ile müşahede edilmişlerdir. Neticeler şöyledir:

a) Klinik olarak nüküs görülmemiştir.

b) Arazlar teatral şekilde salâh göstermişler, baş ağrısı ve Kernig 24 saatte kaybolmuş, kafa sinirlerine ait paralizilerin hepsi iyileşmiş, 4 vakadaki sağırılık bunlardan üçünde gitgide iyileşmiş, ihtilâç ortadan kalkmıştır.

c) Üç hastada hafif Herxheimer reaksiyonu görülmüştür.

b) Kan: bir şüpheli reaksiyonla hafif müsbet üç reaksiyon menfileşmişlerdir. 6 müsbet reaksiyon gitgide zaitliklerinden kaybetmektedirler.

[\*] Akut sifilitik menenjitin penicillin ile tedavisi (mütercim).

e) Omurilik suyu: 10 vakanın hepsinde pek fazla olan hüceyre sayısı birdenbire düşerek 8 hastada normale inmiştir. 9 vakadaki omurilik suyu albümini fazlalığı (hyper-albuminorrachi) dört vakada normale gelmekte ve diğer hastalarda da çok çok azalmaktadır. Henüz beş hastada menfileşmiş geri kalan beş hastada da zaitliğinden kaybetmeğe başlamıştır.

f) Müellifler bu hastaların müşahedesine devam etmekle klinik ve biyolojik bakımdan müstakbel salâhlar da göreceklerini ummaktadırlar.

123. PLATON, R. V., HILL, A. J., INGRAHAM. N. R., etc. (1943) — «Penicillin in the treatment of infantile congenital syphilis» [\*], J. Amer. Med. Ass., 127, 582.

*Doğuştan gelme frengiye* tutuldukları klinik bakımdan âşikâr bulunan 64 süt çocuğu vücut ağırlıklarının kilosu başına ceman 16,000 - 32,000 ünite düşmek üzere penicillin ile tedavi olunmuşlardır.

Çocuklardan 24 ü tedaviye karşı reaksiyon göstermiş olup bunlardan biri ağırdır. 3 çocuk da tedavi üzerine 10 gün geçmeden ölmüşlerdir.

4-12 ay süre ile takip edilen 39 çocukta şu sonuçlar kaydedilmektedir:

<i>Klinik neticeler:</i>	<i>Vak'a sayısı</i>	<i>%</i>
Görünüşe göre iyileşmek . . . . .	37	
Nüküs . . . . .	2	
<i>Serolojik neticeler</i>		
Reaksiyonun menfileşmesi * . . . . .	21	54
Reaksiyonun şüpheli hale gelmesi . . . . .	4	10
Reaksiyonun müsbet kalmakla beraber zaitli-		
ğinin azalması . . . . .	9	23
Nüküs . . . . .	5	13

Arazların seyri: a) Spiroketler 24 saatte kaybolmuştur; b) Karaciğer ve dalak 3 ayda tabii büyüklüklerine inmişlerdir; c) Omurilik suyundaki anormal vasıflar, bütün vakalarda, 10 gün ile 6 ay arasında kaybolmuştur. İki klinik nüküs vakası tedaviden 6 ay sonra meydana gelmiştir. Serolojik 5 nüküs ise tedaviden 3-6 ay sonra görülmüştür.

[\*] Doğuştan gelme süt çocuğu frengisinin penicillin ile tedavisi (mütercim).

Müellifler mecmu dozu vücut ağırlığının kilosuna başına 40,000 ünite düşmek üzere hesaplayıp bu miktarı 7,5 günde 60 enjeksiyonda tatbik etmeği salık vermektedirler. Klinik veya serolojik nüküs vakalarında dozlar iki misline yükseltilerek tatbik edilmelidirler.

124. LYDON, G. L. & SCOTT, W. R. (1945). — «Penicillin in gonorrea and syphilis»<sup>[\*]</sup>, *Brit. Med. J.*, 1, 110<sup>[1]</sup>.

[\*] Belsoğukluğu ve frengide penicillin (mütercim).

[1] Amerikan ordusu sağlık dairesi, son zamanlarda, orduda frengi tedavisi hakkında tafsilâtlı talimat vermiştir («Management of syphilis», *War. Dept. Techn. Bull. T. B. Med.* 196, 20 Aug. 1945, War Dept. Washington D. C.).

Bu bültene nazaran birinci, ikinci ve latant üçüncü devre frengisi tedavisinde penicillin halen seçme tedavi vasıtası teşkil etmektedir. Arseno bizmut tedavisine klinik ve serolojik olarak dayanan vakalarda da penicillin kullanılacaktır.

**Penicillin tedavisi tekniği:** Hasta 10 gün süre ile hastanede kalır, bunun 7,5 günü tedaviye mahsus olup geri kalan müddet gerekli lâboratuvar muayenelerine sarfolunmaktadır. Standardize usul ceman 2,800.000 Oxford ünitesini adale içi olarak 60 seferde enjekte etmekten ibarettir. Enjeksiyonlardan her biri 40.000 ünitelik (2 cm<sup>3</sup> mahlûlde) olup üçer saat ara ile 7,5 gün zarfında, gece gündüz, tatbik edilmektedir. Penicillin'in başarı vermemesi halleri müstesna, başka hiç bir tedavi yapılmayacaktır. Enjeksiyonların ilk gününde: genel veya frengi âfetlerinin bulunduğu yere münhasır kalmak üzere Herxheimer reaksiyonları görülmesi tedaviyi kesmek üzere bir sebep teşkil etmemektedir. Çünkü enjeksiyonlara devam olunmasına rağmen bu reaksiyonlar kendiliklerinden geçmektedirler.

**Tedaviden sonra hastaların tıbbî nezaret altında tutulması.** Penicillin ile tedavi edilen bütün frengililer 12 ay süre ile her ay muayene edileceklerdir (muayene klinik ve serolojik olarak yapılacaktır). Birinci ve ikinci devre vakalarında 6-12 inci aylar arasında lomber ponksiyon yapılacaktır.

**Tedaviye elverişli cevap veren vakalardaki gelişmeler.** İlk ve ikinci devre frengisinde basit şankırlar, plak müközler ve rozeoller daha enjeksiyonlar yapıldığı sırada iyileşmektedirler. Ülserli ve büyük şankırlarla fazla enfiltrasyonlu papüller tedavi bittikten sonra daha 1-3 hafta da kalabilirler. Kandaki serolojik reaksiyonların titri gitgide düşerek unumiyetle tedaviden sonraki 2-4 üncü aylar arasında menfi olur. Nüküs çıkan kritik devre tedaviden itibaren 3-9 uncu aylarda gibi gözükmektedir.

Latant üçüncü devre frengilerinde de serolojik reaksiyon kurbu ilk ve ikinci devrelerdekinin aynı bir gelişme gösterebilir. Bununla beraber, gecikmiş şekillerde, serolojik reaksiyonları tedaviye mukavemet eden vakalara oldukça sık raslanmaktadır. Bu gibi haller yeniden penicillin tedavisi yapmağa hak verdirmezler.

**İyileşme kriteriyomları.** Birinci ve ikinci devre frengilerinde tedavi edilen hastaların serolojik bakımdan menfileşip menfi kalmaları, klinik bir nüküs olmaması ve omurilik sularının normal kalması şartıyla 12 ayda kayıtları frengi defterinden silinir. Latant üçüncü devre frengisinde, serolojik muayeneler müsbet çıkmağa devam etseler bile, klinik veya serolojik nüküs olmamak şartıyla hastaların kayıtları keza 12 ayda frengi defterinden düşülür.

**Penicillin tedavisinin başarı vermemek halleri.** Bugünkü bilgilerimize naza-

## CERRAHİDE PENICILLIN

125. MELENEY, K. L. (1944). — «Recent experience with penicillin in the treatment of surgical infections»<sup>[\*]</sup>, *Bull. N. Y. Acad. Med.*, oct., 517.

Bu makale «Sub-committee on Surgical Infections and Burns of the National Research Council U. S. A.»<sup>[1]</sup>, nın idaresi altında penicillin ile tedavi edilen 275 tıbbî ve cerrahî vaka hakkında önemli istatistikler vermektedir.

120 enfeksiyon vakası yalnız penicillin ile, 155 vaka da hem penicillin hem cerrahî ile tedavi edilmişlerdir. En önemli sonuçlar şunlardır:

a) *Stafilokok dore septisemileri*: Bunlar 52 vaka olup 38 inde

---

ran, penicillin tedavisinin başarı vermediği, aşağıdaki, dokuz çeşit vâkıyadan anlaşılakta olup bunların zuhurunda tedaviyi tekrarlamak lâzımdır:

Deri ve müközlerde âfetin nüküs etmesi;

Serolojik nüküsler (serolojik nüküsten maksat reaksiyon titrinin 3-4 hafta süre ile muntazaman artması olup reaksiyon fitrindeki geçici dalgalanmalar serolojik nüküs sayılmamalıdır);

Sinir sistemi alanındaki nüküsler;

Sinir sistemi alanındaki arazsız nüküsler (omurilik sıyuntun anormal olması);

Göz nüküsleri;

Kemik nüküsleri;

Deri, müköz âfetlerinin sikatrize olmaması ve treponemlerin baki kalması (istisnaidir);

Ahşadaki diğer nüküsler (epatit ve saire). Bununla beraber şimdiye kadar penicillin tedavisinden sonra bu son tip nüküslerin görüldüğü bildirilmiş değildir.

Penicillin tedavisinin başarı vermemesi halinde tutulacak hareket tarzı. Başarısızlık hallerinin hepsinde hastalar yeniden tedaviye tâbi tutularak kendilerine ceman 4,00,000 ünite penicillin adale içi olarak 80 seferde enjekte edilir. Enjeksiyonlara üçer saat ara ile 50,000 ünite olmak üzere 10 gün. geceli gündüzlü, devam olunur.

İkinci penicillin tedavisinden de fayda görmiyen vakalar muhtelit bir arsenik-bizmut tedavisine tâbi tutulur. Bu tedavi 26 hafta sürecek ve adale içi 20 mapharsen enjeksiyonuyla (vücut ağırlığının kilosu başına 60 mg.) adale içi olmak üzere 16 tane 0.2 gr. lık salisilat dö bizmut enjeksiyonundan tereküb edecektir

[\*] Cerrahî enfeksiyonların tedavisinde penicillin ile yapılan son tecrübeler (mütercim).

[1] Amerika Birleşik Devletleri Millî Araştırma Meclisinin Cerrahî Enfeksiyonlar ve Yanıklar hakkındaki Tâli komitesi (mütercim).

(% 73) elverişli sonuçlar alınmıştır. Bunlardan 25 i (% 48) mükemmel ve 13 ü (% 25) iyidir. 2 vakada netice şüphelidir ve 12 vakada hiç başarı alınmamıştır.

b) *Streptokoklu veya ak stafilokoklu septisemiler*: Bunlar 13 vaka olup neticeler 7 sinde iyi, 1 inde şüpheli ve 5 inde başarısızdır.

c) Osteomyelit, artrit, muhtelit kırık, yanık, çeşitli apseler ve gazlı gangrene ait 138 vakadan 37 sinde mükemmel, 46 sında iyi, 32 sinde şüpheli ve 23 ünde elverişsiz neticeler alınmıştır. Bu sonuçlar arasında bilhassa kronik osteomyelitler bulunmaktadır. Gazlı gangrenlerde can kurtarma bakımından mükemmel sonuçlar alınmışsa da amputasyon yapmağa da lüzum görülmüştür.

d) Enfeksiyonlara sebep olan *bakteriler bakımından* neticeler yalnız başına stafilokoktan ileri gelen enfeksiyonlarda yalnız başına streptokoktan ileri gelenlerdekinden veya muhtelit enfeksiyonlardakinden (stafilokok + streptokok + diğer bakteriler) daha iyidir.

f) Daha önce sülfamid tedavisi yapılsa da yapılmasa da neticeler yine birdir.

#### I. — Açık kırıklar.

126. BENTLEY, F. H., SCOTT-THOMSON, A. K., BINGHAM, A. K, KEY, J. A. & WOSTENHOLM, M. H. (1945). — «Treatment of compound fractures by early wound suture and penicillin»<sup>[\*]</sup>, *Lancet*, 1, 232.

*Uzun kemik kırıklarıyla ihtilât eden 62 yara vakası geç olarak konan iptidaî dikiş ve penicillin ile (enjeksiyon ve yerel enstilasyon halinde) tedavi edilmişlerdir. Yaralılarından 58 i iltiyâmı ulâ (première intention) ile ve ikisi cerrahî müdahale ile içerideki yabancı cismin çıkarılması üzerine iyileşmişler olup 2 tane de başarısızlık vardır. Dikiş için tek kriter elde dikiş konabilecek kadar deri bulunmasıdır. Yerel penicillin bu gibi âfetlerin tedavisinde genel penicillin'den daha tesirlidir. Çünkü damarları kopmuş kemikle bu damarlardan sızmış olan kan kütesini ancak yerel tatbikat sterilize etmektedir.*

127. BURNS, B. H. & YOUNG, R. H. (1945). — «Compound fractures of the femur treated with the aid of penicillin»<sup>[1]</sup>, *Lancet*, 1, 236.

[\*] Muhtelit kırıkların erken yara dikişi ve penicillin ile tedavisi (Müt.).

[1] Penicillin'in yardımıyla tedavi edilen muhtelit femora kırıkları (Müt.).

70 vakada yaradan hasıl olmuş bulunan *açık femora kırığı* drenaj yapmaksızın dikiş ve parentral penicillin enjeksiyonu ile tedavi edilmiştir.

Neticeler şöyledir: Ölen, septisemiye tutulan, kendine amputasyon yapılması gereken yoktur. Tamamiyle dikilen 48 yaradan 40 ı bir ayda ve 4 ü üç ayda iyileşmiş, dört tanesi de dördüncü ayda fistül yapmak suretiyle başarısızlığa sebep olmuştur. Mekanik sebepler dolayısıyla tam olarak dikilmeyen 17 yaradan 11 i üç ayda iyileşmiş ve altısı fistül yapmıştır. Açık bırakılan 5 yaradan ikisi üç ayda iyileşmiş ve 3 ü fistül yapmıştır. Kemiklerin termim süresi, ortalama olarak, 13 haftadır. Vazifevî kabiliyet ise erkenden teessüs etmektedir.

## II. — Osteomyelitlerle cerahatli artritler.

128. KEY, A. (1945. — «Penicillin and sulfonamides in the treatment of osteomyelitis and pyogenic arthritis<sup>[\*]</sup>», *Bull. N.Y. Acad. Med.*, 21, 87.

Yazıda, ötedenberi malûm buluan, bilgiler teyit edilmektedir.

## III. — Göğüs cerrahisi.

129. ROBERTS, J. E. H., TUBBS, O. S. & BATES, M. (1945). — «Pleural and pulmonary suppuration treated with penicillin<sup>[1]</sup>», *Lancet*, 1, 39.

a) *Tromatik emotoraks*: Bunlar 10 vaka olup yerel penicillin tatbikiyle iyi sonuçlar alınmıştır.

b) *Cerahatli plöreziler*. — Yerel plörezi koyu bir cerahati sterilize edebilmekteyse de plevrada kesafet husulüne ve binnetice teneffüs sırasının azalmasına mâni olmamaktadır. Müellifler bu bakımdan cerrahî tedaviyi tercih etmekte, penicillin'i henüz koyu cerahat teşkil etmemiş bulunan ağır şekillere ve pnömektomiden sonraki ampiyemlere tahsis etmektedir.

c) *Sürenfeksiyona uğramış plörezi tüberkülozler*: Neticeler iyidir.

d) *Plevra dışı epanşmanlar*: Böyle 3 vakadan ikisinde başarı alınmıştır.

e) *Akciğer cerahatlenmeleri*: Bunlar 16 vaka olup 15 i sülfaamid tedavisinden müteessir olmamaktaydı. Vakalar günde, daimî damla ile, 120,000 ünite tatbik olunarak tedavi edilmişlerdir. Emo-

[\*] Osteomyelit ve cerahatli artrit tedavisinde penicillin (mütercim).

[1] Plevra ve akciğer cerahatlanmalarının penicillin ile tedavisi (mütercim).

İttik olmayan bir streptokoktan ileri gelen 7 apsede yerel olarak iyi sonuçlar alınmıştır. Bununla beraber penicillin iki cerahatli plörezi ve 2 tane metastatik beyin absesi çıkmasını önleyememiştir.

130. WHITE, L. W. & Coll. (1944). — «Use of penicillin in prevention of postoperative empyema following lung resection»<sup>[\*]</sup>, *J. Amer. Med. Ass.*, 126, 1016.

Kendilerine lobektomi veya pnömektomi yapılan 41 hastaya, ameliyattan önce bir hafta ve ameliyattan sonra iki hafta süre ile, günde 150,000 ünite penicillin tatbik edilmiştir. Bunların hepsi iyileştikleri gibi plevra enfeksiyonuna yakalananlar da olmamıştır.

Benzer vasıflarda bulunan 41 ameliyatlardan ibaret diğer bir seriyeye ise profilaktik olarak penicillin yapılmamıştır. Bunların hepsinde enfekte epanşman hasıl olmuş ve içlerinden ikisi ölmüştür.

Müellifler bazı ilgideğer rakamlar da vermektedirler.

*Tübün çıkarılması :*

Penicillin tatbikinde 6 ıncı günde, penicillin tatbik edilmeyen vakalarda 38 inci günde.

*Yataktan kalkmaya müsaade:*

Penicillin tatbikinde 8 inci günde, penicillin tatbik edilmeyen vakalarda 24 üncü günde.

*Hastaneden çıkış:*

Penicillin tatbikinde 7 inci günde, penicillin tatbik edilmeyen vakalarda 38 inci günde.

131. D'ABREU, A. L. & LITCHFIELD (1945). — «Penicillin in wounds of the chest»<sup>[1]</sup>, *Brit. Med. J.*, 1, 553.

Bu ilgideğer makalede, müellifler tarafından tedavi edilmiş olan, 500 vakadan edinilen bilgilere dayanılarak göğüs yaralarında penicillin endikasyonları özetlenmektedir.

a) Genel penicillin tatbikati şu hususlarda endikedir: Akciğer cerahatlenmesi, göğüs cidarının ağır enfeksiyonları.

b) *Yerel profilaktik penicillin* tatbikati şu hususlarda endikedir: Aynı zamanda göğüs cidarında enfeksiyon varsa, aynı zamanda akciğerde enfeksiyon bulunuyorsa veya bulunmasından şüpheleniliyorsa, plevradan bir yabancı cisim çıkarıldığı vakit.

c) Penicillin ile birlikte *cerrahî tedavi yapılmasına ait endikasyonlar:*

[\*] Akciğer rezeksiyonunda görülen ameliyat sonrası ampiyemlerin önlenmesinde penicillin (mütereim).

[1] Göğüs yaralarında penicillin (mütereim).

Tromatopne[\*]: Yara kapatılır ve kapalı drenaj yapılır;

Önemli bronko-pülmoner fistüller: kapalı drenaj.

Fazla epanşman: Akciğerin tekrar gerilmesini temin etmek üzere drenaj.

Plevrada fibrini pıhtı teşekkülü: ekstirpasyon veya drenaj.

Gram menfi basillerden ileri gelen enfeksiyonun devamı: drenaj.

#### IV. — Gazlı gangren.

132. FISHER, G. H., FLOREY, M. E., GRIMSON, T. A. & WILLIAMS, P. M. (1945). — «Penicillin in clostridial infections»<sup>[1]</sup> *Lancet*, 1, 395.

Penicillin ile tedavi edilen 436 harp yaralisında gazlı gangren çıkmamış olup, anatomik bakımdan komplike olmakla, eskiden bu âfete çok uğrayan vakalarda da netice böyledir.

32 harp yaralisında gazlı gangren mikropları vardı.

Bu hastalara sülfamid verilmiyerek 10-15 gün süre ile 50-100 bin ünite grngren seromu ve penicillin enjekte edilmiştir. Cerrahî tedavi yaranın geniş geniş yarılarak nekrotik adalelerin çıkarılması ve penicillin'li bir pat tatbikinden ibarettir. Vakaların hiç biri tipik bir gazlı gangren şekline doğru seyretmemiştir.

### KULAK-BURUN-BOĞAZ HASTALIKLARINDA PENICILLIN

133. CHRISTIANSEN, G. W. (1945). — «Penicillin in oral and maxillo-facial surgery»<sup>[2]</sup>, *Military Surgeon*, 96, 51.

Endikasyonlar:

a) Çene kemiklerinin açık yaralarında koruyucu olarak, alt çene kemiğinin enfekte kırıklarında koruyucu ve post-operatuar olarak *parentral penicillin* tatbik edilir.

b) Maksiller sinüzitlerde lavaj için mayi halinde ve sinüslere yapılan müdahaleden sonra toz halinde *yemel penicillin* tatbik edilir.

134. COLBERT, R. M. (1944). — «Osteomyelitis of the frontal bone treated with penicillin»<sup>[3]</sup>, *Ann. Oto. Rhino. Larygol.*, 53, 522.

[\*] Tromatopne (traumatopnée) plevranın tromatik olarak açılması sonucu akciğerde kısmî asfiksi ile müterafik olarak husule gelen kollaps halidir (Müt.).

[1] Klostridya enfeksiyonlarında penicillin (mütercim).

[2] Ağız ve çene-yüz cerrahisinde penicillin (mütercim).

[3] Alın kemiği osteomyelitinin penicillin ile tedavisi (mütercim).

Yazı, alın kemiği osteomyelitiyle ihtilât etmiş bulunan 2 akut alın kemiği sinüzitine dairdir. Sınırlı bir müdahale (periost ensizyonu ve drenaj) ve entillasyon ve enjeksiyon tarzında penicillin tatbiki üzerine vakalar iyileşmiştir.

135. JOHNSTONE, D. F. (1945). — «Cavernous sinus thrombosis treated with penicillin»<sup>[\*]</sup>, *Lancet*, 1, 9.

Bu vakada burun füronkli sonucu husule gelen *sinüs kavernö trombozu* penicillin ile tedavi edilmiş ve iyileşmiştir.

136. PUTNEY, F. J. (1944). — «Use of penicillin in diseases of the nose and throat»<sup>[1]</sup>, *J. Amer. Med. Ass.*, 126, 620.

Yazı, yüze ait 7 tane akut osteomyelit vakasının penicillin ile tedavisine dairdir. Enfeksiyon beş vakada alın kemiğinde, 1 vakada hem alın hem çene kemiğinde ve 1 vakada da yalnız çene kemiğinde idi. Biri osteomyelitle beraber 3 orbit selüliti ile paranasal sinüzitten hâsıl olma 9 tâli osteomyelit de penicillin ile tedavi edilmiştir.

Penicillin şu hususları sağlamaktadır. a) Ameliyat edilecek enfeksiyonu sınırlı hale getirmek; b) Müdahaleleri bazan sinüsü açılmasından ibaret kısmî ameliyatlardan ibaret bırakmak.

Yalnız bir vaka penicillin tarafından elverişli şekilde tadil edilmiş bulunmaktadır.

137. SWANSON, C. A. & BAKER, D. C. Jr. (1944). — «The use of penicillin in diseases of the ear»<sup>[2]</sup>, *J. Amer. Med. Ass.*, 126, 616.

a) Akut orta kulak iltihabı: Bunlar 15 vaka olup penicillin parentral olarak tatbik edilmiştir. Dozlar 5-14 günde 360,000-1,140,000 üniteye kadar değişmiştir. Tedaviye nüküs tehlikesi ortadan kalkıncıya kadar devam olunmuş ve hastalar çabuk iyileşmiştir.

b) Akut mastoidit: Bunlar üç vaka olup penicillin müdahaleden sonra yerel enstillasyon halinde tatbik edilmiştir.

c) Akut labirentit: 1 vaka olup, verid içi daimî damla tatbik edilerek, başarıyla tedavi olunmuştur.

d) Stafilokoklu kronik orta kulak iltihabı: 1 vakadır. Penicillin, pnömatik bir otoskop sayesinde, yerel olarak tatbik altında enjekte edilmiş ve kulak 8 günde kurumuştur.

[\*] Penicillin ile tedavi edilen kavernöz sinüs trombozu (mütercim).

[1] Burun ve boğaz hastalıklarında penicillin kullanılması (mütercim).

[2] Penicillin'in kulak hastalıklarında kullanılması (Mütercim).

138. BALL, S. (1945). — «Penicillin in acute otitis media and mastoiditis»<sup>[\*]</sup>, *Arch. Oto. Rhino. Laryngol.*, 41, 109.

a) *Kızıldan ileri gelen ağır, streptokoklu otitler*: Bunlar 12 vaka olup adale içi penicillin ile tedavi edilmişlerdir. Dozlar 640,000 - 2,000,000 ünite arasında değişmekteydiler. Ameliyat yalnız bir vaka yapılmak icabetmiş, 10 hasta çabuk, bir tanesi de ağır ağır iyileşmiştir.

b) *Mastoid reaksiyonu* veren akut orta kulak iltihabı: Bunlar 5 vaka olup 380,000 - 2,000,000 ünite penicillin ile, cerrahî müdahaleye hacet kalmaksızın, 3-13 günde iyileşmişlerdir.

## PENICILLIN VE GÖZ HASTALIKLARI

### I. — Tecrübi çalışmalar.

139. STRUBLE, G. S. & BELLOWS, J. G. (1944). — *J. Amer. Med. Ass.*, 125, 685.

140. Van SALLMAN, L. & MAYER, K. (1944). — *Arch. Ophtalm.*, 31, 1.

Bu iki çalışma netice itibariyle aynı yola çıkmaktadırlar. *Tavşanların, normal durumda bulunan, gözlerine* penicillni mahlûl veya merhem halinde tatbik olunmakla hıltı mayie girmemektedir. Fakat a) Kornea banyosu; b) İyonotoforez; c) Konjonktiva altına enjeksiyon yapmak suretiyle penicillin'i hıltı mayie sokmak kabildir.

141. LEOPOLD, I. H. (1945). — *Arch. Ophtalm.*, 33, 42.

Buna karşı eğer *tavşan göz durumu anormalse* (konjonktiva iltihabı, kornea sıyrık veya ülseri) mahlûl veya merhemlerdeki penicillin gözün beyti kuddamisine girmektedir.

### II. — Klinik çalışmalar.

142. KEYES, J. E. L. (1944). — «Penicillin in ophtalmology»<sup>[1]</sup>, *J. Amer. Med. Ass.*, 126, 610.

Bu makale göz hastalıklarında penicillin endikasyonlarını *genel şekilde* gözden geçirmektedir. İlâç parentral olarak tatbik edildiği vakit göz yaşıyla çıkmamaktadır. Bu sebeple tedavi yerel olarak yapılmalıdır.

Endikasyonlar şunlardır: a) Gonokoksik oftalmi; b) Stafilokok;

[\*] Akut orta kulak iltihabıyla mastoiditte penicillin (Mütercim).

[1] Oftalmolojide penicillin (mütercim).

streptokok ve menengokoklu göz iltihapları; c) Ülserli keratit; d) Gözün içeri işliyen yaraları. Bu sonuncu halde penicillin mahlûlü hıltı mâyie kadar sokulmalıdır. Bir trahom vakası penicillin tedavisi neticesinde ağırlaşmış gözükmetedir.

143. BELLOWS, J. G. (1944). — «Penicillin therapy in ocular infections»<sup>[\*]</sup>, *Amer. J. Ophtalmol.*, 27, 1206.

Makalede *penicillin merhemi hakkında dört formül* bildirilmekte, kendine karşı hassas mikroplardan ileri gelen göz kapağı, konjonktiva ve kornea enfeksiyonlarındaki penicillin'in faydası teyit edilmektedir. Menşei meçhul 2 eksüdatif koroidit vakasıyla bir irido-siklit gonokoksikte penicillin tedavisi başarısız kalmıştır.

144. ELLIOT, A. J. (1944). — «Gonorrhœal irido-cyclitis treated with penicillin»<sup>[1]</sup>, *Canad. Med. Ass. J.*, 51, 257.

Bu müellif ise *sağ gözdeki bir irido-siklit gonokoksik* vakasını adale içi penicillin ve santimetre kübünde 400 Oxford ünitesi bulunan bir mahlûlle, beş gün süre ile, günde bir defa iyonotoforeze tatbikatı yaparak iyi etmiştir.

145. Mc CULLOCH, R. J. P. & DYSON, C. (1945). — «Gonococcal conjunctivitis treated with penicillin»<sup>[2]</sup>, *Canad. Med. Ass. J.*, 52, 384.

Bir kadındaki gonokoksik ve sülfamidlere deyanan konjonktivit adale içi penicillin enjeksiyonuyla tedavi edilmiştir. Bundan mâda, yerel olarak, santimetre kübünde, 1,000 ünite bulunan mahlûlden de saat başına birer damla damlatılmıştır.

Kültür tedavinin üçüncü günü menfileşmiş ve hasta iyileşmiştir.

146. SORSBY, A. (1944). — «Ophtalmia neonatorum»<sup>[3]</sup>, *Brit. Med. J.*, 2, 723.

Penicillin mahlûlü yerel damla halinde tatbik olunmakla hastalık iyileşmektedir.

147. RYCROFT, B. W. (1945). — «Penicillin and the control of deep intraocular infections»<sup>[4]</sup>, 29. 57.

Müellifler bütün göz yaralarında yerel olarak *kalsiyom penicillin tozunun* ensüfle edilmesinin rutin bir usul haline getirilmesini salık vermektedir.

[\*] Göz enfeksiyonlarında penicillin tedavisi (mütercim).

[1] Penicillin ile tedavi edilen konokoksik irido-siklit (mütercim).

[2] Penicillin ile tedavi edilen gonokoksik konjônktivit (mütercim).

[3] Yeni doğmuş çocukların gonokoksik oftalmisi (mütercim).

[4] Göz derinliklerindeki enfeksiyonlarla savaşta penicillin (mütercim).

Gözün *derin kısımlarındaki enfeksiyonların*, göz içine penicillin enjekte edilerek yapılan, tedavilerinde neticeler sabit değildir. Çünkü mayi gözün her tarafına erişememektedir.

148. WHITE SANDERS, N. (1945). — «Treatment of a perforating corneal wound with penicillin and sulphadiazine»[\*], *J. Amer. Med. Ass.*, 127, 397.

Makale, korneanın içine işleyen bir yara dolayısıyla, göz yuvarlağının enfekte olduğunu göstermek üzere ipopyon ve diğer alâmetlerin zuhuruna dairdir. Göz 77 gr. sulfadiazine ve 700.000 ünite penicillin ile kurtarılmıştır.

### DİŞ ENFEKSİYONLARINDA PENICILLIN

149. ADAMS, F. R. (1944). — *Dental Items of Interest.*, 66, 1147.

Pülp (lüb) *enfeksiyonuna* ait 12 vaka pülp kanalına, santimetre kübünde 2,000-3,000 ünite penicillin bulunan bir mahlûlden, 2 cm<sup>3</sup> enjekte edilerek başarıyla tedavi olunmuştur.

150. SYAW, F. E., SPRAWSON, E. & MAY, H. B. (1945). — *Brit. Med. J.*, 1, 551.

Bu müellifler diş pülpünü, pülp kanalına, penicillin mahlûlüne batırılmış bir steril kâğıt sokarak dezenfekte etmeğe çalışmaktadırlar. Böyle tedavi ettikleri 33 vakadan yalnız birinde 7 inci pansımanda pülpü sterilize edebilmişler, diğerlerinde başarısızlığa uğramışlardır.

Yerel tedavinin tesirsizliği, kronik osteomyelitte olduğu üzere, nekrotik kemikler bulunmasından ve kanalın her tarafına erişmenin imkânsızlığından ileri gelmektedir.

### PENICILLIN VE NEBAT HASTALIKLARI

151. EROWN, J. G. & BOYLE, A. M. (1944). — *Science*, 100, 528.

Bu müellifler Tucson (Arizona) tecrübi tarım istasyonunda, *Bryophyllum*'larda gram menfi bir basil olan *Agrobacterium tumefaciens*'in yaptığı ve tomurcuk husuliyle müterafık bulunan bir hastalığı iyi etmeğe muvaffak olmuşlardır. Bu enfeksiyöz tomurcuklar etrafına tasfiye olmamış penicillin'e batırılmış bir pamuk tabakası konursa nebata bir zarar gelmeksizin tomurcuklar çökmekte ve erimektedirler.

[\*] Kornea içine işleyen yarahnın penicillin ve sulphadiazine ile tedavisi (mü-tercim).

Bu hal penicillin'in nebat hastalıklarına tatbikine dair ilk misal olup tedavi edilen hastalık gram menfi bir bakteriden ileri geldiği için bilhassa dikkat değer bir olaydır.

## II. — STREPTOTHRICIN VE STREPTOMYCIN

Bakteriyostatik veya bakterisid hassa göstermek üzere mantarlarla mikroplardan elde edilmesi kaabil muhtelif maddelerin listesi pek uzun olup bunlar WAKSMAN'ın yeni eserinde tesbit edilmişlerdir. Bu maddelerin insan hastalıklarını tedavide kullanılabilmeleri için yalnız *in vitro* ve hayvanlardaki tecrübî enfeksiyonlarda antibakteriyen tesir göstermeleri yetmez. Bundan mâda (a) toksik olmamaları, (b) ağız yoluyla veya parentral olarak tatbik edildikleri vakit, vücuttan çabucak atılmıyarak, insan uzviyetinde yeteri kadar kalmaları; (c) insan uzviyetine olan tesirinin malûm veya henüz meçhul maddeler tarafından nötralize edilmemesi; (d) pratikteki sonuçlarının lâboratuvardaki sonuçların teyit etmesi lâzımdır. Şimdiye kadar malûm bütün antibiyotik maddelerden, yalnız penicillin bu gereklerin hepsine cevap verebilmektedir. Onun da faydası bilhassa gram' müsbet patojen mikroplara tesir edip gram menfi mikropların, gonokokla menengokok müstesna, kendinden müteessir olmaması dolayısıyla sınırlıdır. Binaenaleyh gerek gram menfi bakterilerin, gerek tüberküloz basilinin üremesine mâni olup toksisitesiz ve insan hastalıklarını tedavide müessir bir antibiyotik bulmak pek faydalı olacaktı.

Mantarlardan veya nebatlardan çıkarılan bazı maddeler *tüberküloz basiline karşı tecrübî alanda müessirdirler*. Bunlardan ilki, 1912 de, VAUDREMER tarafından *Aspergillus fumigatus* miçelyo-mundan çıkarılmış olup adı geçen müellif bu maddenin tüberkülünü inaktive ettiğini ve Koch basilinin kobaya karşı olan virülansını önemli derecede azalttığını ispat etmiştir. 1944 de SMITH ve EMMART *penicillium notatum*'un Raulin - Thom vasatındaki kültürleri süzmelerinden tüberküloz basiline karşı bir derece bakteriyostatik tesir götseren bir madde tecrit etmişlerdi. SOLTYS de, 1944 de, *Aspergillus fumigatus*'den «aspergilline» adlı bir madde çıkarmış olup bu da, çok fazla sulandırıldığı zaman bile, tüberküloz basilinin üremesi durdurmaktaydı. ASHESHON ve STERLITZ bu maddeyi saf olarak elde etmeğe çalışmışlar ve mantarın Czapek-Dox vasatındaki kültürü süzmelerinin kloroforma çekilen ekstrelerinin 1/1.400,000 nisbetinde sulandırıldığı zaman bile, *in-vitro* ola-

rak tüberküloz basiline (B. C. G. variyetesi) karşı kuvvetli bir bakteriyostatik tesir gösterdiğini ispat etmişlerdir. Son zamanlarda *Aspergillus flavus*, *Aspergillus ustus* veya düğün çiçeği usaresinden de buna benzer maddeler elde edilmiştir.

*Gram menfi bakterilere karşı tecrübî olarak tesir eden maddelerin başında, WAKSMAN ve WOODRUFF'un bir toprak mantarı olan *Actinomyces lavendulae*'den 1941 de tecrit ettikleri, streptothricin* gelmektedir. Bu müessir madde sentetik vasatlardaki miçelyom kültüründen çıkarılmakta olup en iyi randıman de vasat mayi ile örtülü olarak üretilen kültürden alınmaktadır. Streptothricin bazı gram menfi mikroplara karşı *in vitro* olarak çok kuvvetli bakteriyostatik tesir göstermekte olup koli basil, *Brucella abortus*, *B. subtilis*, tifo basili, paratifo B basili ve *dizanteri grupu* basilleri bu cümledendir. Buna karşı *piyosiyon basiline*, *proteus'a streptokok viridans'a* ve *streptokok lactis'e* olan tesiri daha azdır. ROBINSON, GRAESSLE ve SMITH streptothricin'in lâboratuvar hayvanlarını *Salmonella shottmülleri*, *koli basil* ve *Shiga* basiline öldürücü enfeksiyonlarına karşı koruyamadığını göstermişlerdir.

Streptothricin'in *biyolojik ünitesi* 1 cm<sup>3</sup> mayi kültür vasatına ilâve edilmekle, inoküle olunmuş bulunan koli basil damlasının üremesini durduran asgarî miktar diye târif edilmiştir. FOSTER ve WOODRUFF biyolojik mayilerde streptothricin miktarının biyolojik olarak tâyinine gerekli usulleri, test mikroorganizmi olarak *B. subtilis*'i almak suretiyle, târif etmişlerdir.

Maalesef streptothricin bu tecrübeler esnasında kullanılan farelere, kobaylara ve dağ sıçanlarına karşı toksik çıkmıştır (HEILMAN ve HERRELL). Kendilerine streptothricin enjekte edilen bazıları derhal, bazıları geç olmakla beraber muhakkak hepsi ölmektedirler. Bu sebeple streptothricin daha geniş ölçüde malûmat edinilinceye kadar, yalnız, *gram menfi bakterilerle enfekte olmuş yanık ve yaralara tahsis edilmelidir*. Streptothricin'in müessir maddesi 100,000 ünitelik ampuller içinde bulunmakta olup bununla santimetre kübünde 500 - 1,000 ünite bulunan mahlûller hazırlamak kolaydır. Bu mahlûller yaraları, ülser veya yanıkları pansıman etmek, konjonktivayı çıkarmak veyahut uzviyetin enfekte cevflerine (kavite) ithal edilmekte işe yarayabilir (HERRELL).

1944 de WAKSMAN ve SCHATZ diğeri bir mantarın, *Actinomyces griseus*'ün kültür süzmelerinden yeni bir antibakteriyen madde tecrit ederek bu mantarın ait olduğu cinsin ismi olan «streptomyc-

ces» e kıyasen **streptomycin** diye adlandırdılar. Streptomycin bazı gram menfi mikroplarla tüberküloz basiline karşı ilgi değer hassalara sahip gözükmetedir.

## **STREPTOMYCIN İSTİHSALI VE FİZİKOŞİMİK HASSALARI**

Streptomycin, *Actinomyces griseus* alelâde buyyonda üretildiği zaman, ifraz olunmaktadır. Bu kültür vasatına et ekstresi, «corn steep liquor» (mısır enfüzyonu) veya glüköz ilâvesi istihsalı artırır. Streptomycin kültür süzmesinden asidifikasyon ve kömür üzerine arsorpsiyon ile çıkarılmaktadır 'SCHATZ, BUGIE ve WAHSMAN).

WAKSMAN, BUGIE ve SCHATZ'a göre streptomycin uzvî bazlar (esaslar) gibi hareket etmektedir. Suda ve sulandırılmış asidlerde erir, fakat eter veya kloroformda erimez. Hararete dayanıklı gözükmetedir. Umumiyet itibariyle streptomycin penicillin'den daha dayanıklıdır. Son zamanlarda streptothricin ve streptomycin'i kristalize halde de elde etmek mümkün olmuştur.

### **2. — STREPTOMYCIN'İN BİYOLOJİK ÜNİTESİ**

Biyolojik ünite WAKSMAN ve arkadaşları tarafından keyfi olarak, *1 cm<sup>3</sup> buyyon veya jelozdaki muayyen bir koli basil suşunu üremekten tamamıyla alıkoymak üzere*, tasfiye olunmamış kuru kültür süzmesinde bulunan miktar diye târif olunmuştur. Bundan anlaşıldığı üzere streptomycin ile penicillin'in biyolojik üniteleri arasında bir ayniyet yoktur.

### **3. — STREPTOMYCIN'İN İN VİTRO TESİRİ**

Streptomycin bazı gram menfi bakterilerin üremesine şiddetle mâni olmaktadır. Streptothricin ve streptomycin'in bakteriyostatik kurblarını, koli basili etalon olarak ele alıp, inceleyen SCHATZ ve BUGIE ve WAKSMAN bu iki maddenin *B. subtilis*, *Aerobacter aerogenes* ve *Proteus vulgaris*'e karşı aşağı yukarı aynı antibakteriyen tesir gösterdiklerini görmüşlerdir. Streptomycin *stafilokok dore* ve *Salmonella shottmülleri*'nin üremelerini streptothricin derecesinde durduramamaktadır. Fakat streptothricin *tüberküloz basiline* tesir etmediği halde streptomycin bu basilin üremesini durdurur. Tüberküloz basili kültürüne santimetre kübde 200-300 ünite bulun-

mak üzere streptomycin konursa birkaç gün içinde bütün basiller ölürler (SCHATZ ve WAKSMAN). Bu yeni madde *tifo basiline* üremesini de durdurmaktadır. Bunun için jelozlu sulp vasatın santimetre kübüne bir ve buyyonun santimetre kübüne iki ünite streptomyci koymak yeter. Nihayet *Friedländer basili* de streptomycin'in tesirine karşı pek hassastır. Bu basilin tecrit olunmuş taze suşları santimetre kübde 0,15-0,37 ünite ve ankapsüle olmuş eski suşları da santimetre kübde 0,625-2,5 ünite streptomycin bulunursa üreyemezler (HEILMAN).

Koli basil, proteüs, P. subtilis ve stafilokok dorenin streptomycin'e karşı olan hassaslıklarının suştan suşa değiştiği ve bunlardan *streptomycin'e dayanıklı* çeşitler meydana getirmek kaabil olduğunu WAKSMAN, REILLY ve SCHATZ göstermiş bulunmaktadırlar. Streptomycin'e karşı *in vitro* olarak kazanılan dayanıklılık, ona yakın bir madde olan, streptothricin'e de bir derece şâmindir.

Penicillin'in penicillinase tarafından tesirden alıkonulmasına karşı hâlen streptomycin'in antibiyotik tesirini nötralize edecek maya maddesi veya bakteri ekstresi gibi, bir unsur bilinmemektedir (REIMAN). Buna karşı *sistein streptomycin'in* tesirine karşı koyar gözükmemektedir. Bu hâdise ihtimal streptothricin ile streptomycin'in aynı zamanda meydana geldikleri vasatlarda biyolojik olarak tefrikî şekilde miktar tâyinlerine yarayacaktır.

#### 4. — STREPTOMYCIN'İN *IN VIVO* TESİRİ

Streptomycin dizanteri ve Friedländer basilleriyle meydana getirilen *tecrübî enfeksiyonlara* ve lâboratuvar hayvanlarındaki brüseloz, tularemi ve tüberküloza karşı pek kuvvetli bir terapötik tesir göstermektedir.

(a) Kendilerine öldürücü dozda *Salmonella shottmülleri*, *Pseudomonas aeruginosa* veya *Proteus vulgaris* inoküle edilmiş bulunan fareleri streptomycin enjeksiyonlarıyla epeyce korumak mümkün olduğunu ve bu enfeksiyonlarına karşı ambriyonundaki *kuş tifosu* ve *Brucella abortus* enfeksiyonlarına karşı müessir olduklarını ilk gösterenler JONES ile yardımcıları olmuştur.

(b) HEILMAN streptomycin'in *in vitro* tesirlerini teyit ederek peritonlarına öldürücü dozdaki *Friedländer basiline* 1,000 - 10,000 misli inoküle edilmiş bulunan fareleri bu madde ile korumak mümkün olduğunu göstermiştir. Enfekte edilmiş 62 fareye 2-5 gün süre ile, karın içine olmak üzere, günde 185-500 ünite streptomycin en-

jeksiyonu bunların %90'ını kurtarmıştır. Yine bu şekilde enfekte edilmiş 15 farenin burunlarına 7 gün süre ile streptomycin damlatılmakla içlerinden 13 ü kurtulmuştur. Şahit hayvanların ise hepsi ölmüşlerdir.

(c) Streptomycin tecrübî tularemide de aynıyle müessirdir (HEILMAN). *In vitro* olarak, virülan *Pasteurella tularensis* suşunu kültür vasatının santimetre kübü başında sadece 0,15 ünite bulunması ile üremekten alıkoymak kaabildir. Fareler için son derece virülan olan bu enfeksiyonda tecrübe hayvanlarının mortalitesi %100 ü bulmaktadır. Buna karşı aynı hayvanlara, 10 gün süre ile, her gün deri altından 1,000 ünite streptomycin enjekte edilirse hepsi kurtulurlar.

(d) Buna karşı streptomycin, *leptospira icterohaemorrhagiae* ile *Borrelia novyi* (hummayı racia spiroketi) den ileri gelen enfeksiyonların tedavisinde, penicillin kadar tesirli değildir. Kuş sırtına da hiç tesiri yoktur.

(e) Streptomycin'in kobaydaki tecrübî tüberküloza karşı olan hayret verici tesiri birçok incelemelerle tahakkuk etmiş bulunmaktadır. FELDMAN ve HINSHAW kobaylarla, deri altı 0,1 mg. virülan Koch basili enjekte ederek, kütleli bir enfeksiyon husule getirmektedirler. Hayvanlara streptomycin enjeksiyonuna da, ya enfektan inokülasyonla aynı günde başlanmakta, veya tedavi 15 gün sonraya bırakılmaktadır. Günlük dozlar 1,750 - 3,000 Waksman ünitesi ve tedavinin mecmu süresi 54-61 gün arasında değişmektedir. Kobayda meydana gelebilecek âzamî tüberküloz âfeti 100 addedilirse, her iki şahit gruptaki, tedavisiz kalmış hayvanlarda enfeksiyon endeksi 67-81,9 dur. Buna karşı streptomycin ile tedavi edilen kobaylarda endeks 5,8 ve 2,8 e düşmektedir. SMITH ve Mc CLOSKEY 1 mg. virülan beşerî tüberküloz basiliyle enfekte edilmiş kobaylara, enfektan inokülasyon gününden başlamak üzere, 90 gün süre ile adale içinden 5,000 ünite (yâni vücut kilosu başına 10,000-15,000 ünite) streptomycin enjekte etmişlerdir; 20 şahit kobaydan 13 ü bu müddet sonunda ölmüş bulunuyordu. Tedavi gören 21 kobayın ise hepsi yaşamaktaydı. Tecrübenin 30 uncu gününden sonra sağ kalan şahit kobayların hepsinde tüberküloza ait aşikâr ve kaba deliller bulunduğu halde tedavi gören gruptaki hayvanların üçünde, daha bu tarihte, makroskopik âfet kalmamıştı. Streptomycin'in verdiği neticeler aynı müddet tedavide, vücut ağırlığının kilosu başına 0.5 gr. promin (sülfamidler ve tüberküloz faslına bakıla) vermekle alınan neticelerden 10 kere daha iyi gözükmektedir. Şayet streptomycin ile promin yukarıda bildirilen dozlarda teşrik edilirse pek dik-

kat değer sonuçlar elde edilmektedir. Bu usulle tedavi 20 kobaydan %65 inde, 90 günlük tedavi sonucu, göze görünür hiç bir âfet kalmamış; geri kalan %35 inde âfetler ince barsağın küçük tüberküloz apselerine ve husyelerdeki miliyer nodüllere inhisar etmiş; dalak, karaciğer, böbrekler ve akciğerle peritonda ise hiç bir marazî te-gayyür kalmamıştır.

##### 5. — STREPTOMYCIN'İN HAYVAN VE İNSANDAKİ TOKSİKLİĞİ

Streptomycin, streptothricin'in zıddına olmak üzere, *laboratuvar hayvanlarına karşı toksik gözükmemektedir*. WAKSMAN ve yardımcıları saf streptomycin'in toksik âzamî dozunu vücut ağırlığının kilosuna başına 1,0-3,5 gr., streptomycin'de ise aynı dozu 7,5 gr. olarak tahmin etmektedirler. ROBINSON ile yardımcıları 20 gramlık farelerin 10,000 ünite streptomycin enjeksiyonuna mükemmel dayandıkları halde sadece 5,000 ünite streptothricin enjeksiyonu üzerine öldüklerini görmüşlerdir. FELDMAN ile HINSHAW'in tüberkülozlu kobaylardan hiç biri de, gördükleri uzun tedaviye rağmen, ilâcın toksikliğinden ölmemişlerdir.

Streptomycin'in *insandaki* toksikliği son zamanlarda ZINTEL ve yardımcıları tarafından incelenmiştir. İlâcın enjeksiyonu üzerine baş ağrısı, ateş, geçici ürtiker veya deri konjestiyonu (ihtikan) gibi reaksiyon hâdiseleri derhal başgösterebilir. Bu hâdiseler orta şiddette olup enjeksiyon yavaş yapılırsa azalmaktadırlar. 600,000 ünitenin bir defalık olmak üzere varid içi enjekte edilmesi karaciğer ve böbrek vazifelerine hiç dokunmadığı gibi kanın müşekkel unsurlarına da zarar vermemektedir. Bu şekil enjeksiyonlar bazan, tatbik edildikleri veridde, tromboz yapabilirler. Aynı müellifler üç saatte bir 375,000 ünite streptomycin'i hiç bir ârıza çıkmadan tatbik etmişlerdir ki, 24 saatte ceman 3 milyon ünite eder.

##### 6. — STREPTOMYCIN'İN İNSANDA İMTİSASI, DAĞITIMI VE İTRAHI

Streptomycin'in vücut mayilerindeki miktarının tâyini, her bakımdan, penicillin'dekine benzer usullerle yapılmaktadır. STEBBINS ile ROBINSON bu reaksiyonlarda test mikroorganizmi olarak, streptomycin'e karşı pek hassas bulunan, *staph. aureus SM'i* tavsiye etmektedir. D. H. HEILMAN ise *bacillus megatherium'u*

tercih etmekte ve ROBINSON ile SMITH (REIMAN tarafından zikredildiği üzere) *B. subtilis*'de karar kılmaktadırlar.

Streptomycin *parentral yoldan* veya *ağızdan* tatbik edilebilir. Parentral olarak veride (vakit vakit veya daimî enjeksiyon halinde), adaleye veya deri altı dokusuna enjekte edilmektedir.

(a) *Vakit vakit yapılan enjeksiyonlar*: 60,000 - 90,000 ünitelik bir streptomycin dozunun enjeksiyonu üzerine bütün müessir madde 3 saat içinde dolaşımdan (deveran) kaybolmaktadır (D. HEILMAN ve HERRELL). Verid içi olan 600,000 ünitenin birden enjekte edilmesi hemen o anda kanın santimetre kübünde 30 ünitelikten fazla bir konsantrasyon husulünü sağlamaktadır. Müessir madde de 6 ncı saate kadar dolaşımda bulunabilir (ZINTEL ve yardımcıları). Aynı dozun adale içi enjeksiyonundan sonra âzamî konsantrasyon bir saat sonra teessüs etmekte ve kanın santimetre kübünde 20 üniteden aşağı kalmaktadır. Deri altı enjeksiyonlarında ise en yüksek streptomycin seviyesi ancak 2-3 saatte meydana gelmektedir. Üç saatte bir yapılan enjeksiyonların birikici tesirleri vardır.

(b) *Devamlı enjeksiyonlar*: Adale içi daimî damla usulüyle günde bir milyon ünite tatbik edilirse kanın santimetre kübünde ortalama olarak 10-20 ünitelik bir konsantrasyon meydana gelir. Üç milyon ünite tatbiki halinde bu konsantrasyon 20-60 üniteyi bulmaktadır.

(c) *Ağızdan verilmesi*: ZINTEL ile yardımcıları bu yoldan günde bir milyon ünite streptomycin verdikleri zaman ilâcın büyük aptesteki konsantrasyonun ilk 24 saatte artarak büyük aptesin gramı başına 1,000 - 5,000 üniteye vardığını görmüşlerdir. Buna karşı kana, meydana konabilecek miktarda, streptomycin geçmemektedir. Şu halde bu yol bazı hastalıklarda barsakları dezenfekte etmek üzere pek işe yarayabilir.

(d) *Ahlâta yayılması*: Parentral olarak tatbik edilen streptomycin asit suyuna (ZINTEL tarafından zikredildiğine göre MURPHY ve RAVDIN), plevra eksüdarına (ZINTEL) kolayca geçmektedir. Fakat omurilik suyuna geçmesi hem daha yavaş, hem de daha azdır (ZINTEL). Safrada (ZINTEL), göz ahlâtında (ZINTEL tarafından zikredildiğine göre LEOPOLD) ve fötüsün göbek kordonu kaniyle amniyos suyunda (ZINTEL tarafından zikredildiğine göre WOLTZ ve yardımcıları) kaabili takdir derecede streptomycin bulunduğu meydana konmuştur.

(e) *Vücuttan atılması*: Ağızdan verilen streptomycin'in hemen hepsinin sindirim yolundan çıkıp kan ve idrardaki konsantrasyo-

nunun hemen hemen ölçülemez derecede az olduğunu görmüştük. Buna karşı parentral olarak tatbik halinde enjekte edilen mecmu dozun %60-70 i idrarda, yalnız %2 si büyük aptestte bulunmaktadır. Şu halde parentral yolla vücuda giren streptomycin'in üçte bir kadarının uzviyette tutulduğu veya tahrip olunduğu kabul olunabilir.

*Hulâsa* insan uzviyeti büyük miktardaki streptomycin'e dayanmaktadır. Enjeksiyondan sonra streptomycin kaabili takdir derecede dolaşımında birikmekte ve burada penicillin'den daha uzun müddet kaldığı tahmin olunmaktadır. Streptomycin uzviyetin bellibaşlı mayilerine kolayca yayılmakta ve münhasıran idrarla vücuttan atılmaktadır. Ağızdan alınan streptomycin, cidarları hemen hemen aşılmaz bir sed teşkil etmekte olan, sindirim aygıtı içinde konsantr olmaktadır.

## 7. — TEDAVİDEKİ TATBİKATI

Streptomycin'in tecrübî hassaları hakkında elde önemli miktarda bilgi bulunmasına rağmen, bu satırlar yazıldığı sırada, insan tedavisindeki tesirine dair malûmat pek az bulunmaktadır. Binaenaleyh hâlen tedavi kaidelerini ve enjeksiyonlar arasındaki en elverişli fasılları bildirmeğe imkân yoktur. HERRELL kanda bakteriyostatik bir konsantrasyon idame edebilmek için streptomycin'in üç saatte bir tatbik edilmesi veya daimî damla halinde enjekte edilmesi gerektiği fikrindedir.

Streptomycin 100,000 üniteyi veya bu miktarın bir kaç mislini havi ampullerde ticarete çıkarılmaktadır. Bunlarla su veya fizyolojik seromda santimetre kübünde 50,000 ünite kadar streptomycin'i havi kaabili zerk mahlûller hazırlamak kolaydır. Adale içi veya verid altı enjekte edilecek mahlûllere %1 novokain mahlûlünden 1 cm<sup>3</sup> ilâve etmek muvafık olur.

Streptomycin'in tedavide kullanılması hakkındaki ilk yayınlar arasından şunları saymak kaabildir:

(a) *Tiföda*: REİMAN, ELLAS ve DURSO 5 hastayı streptomycin ile tedavi etmişlerdir. Bu hususta santimetre kübünde 50,000 ünite bulunan bir mahlûl kullanılmaktaydılar. Hastalardan üçüne üç saatte bir adale yoliyle 2,5 cm<sup>3</sup>, dördüncüsüne verid yoliyle günde bir milyon ünite, beşincisine ağız yoliyle aynı doz tatbik edilmiştir. Parentral yolla tedavi edilen 4 hastadan birinde, kanında streptomycin bulunmasına rağmen, emokültür müsbet çıkmakta devam et-

miştir. Hastalardan biri ağır ağır iyileşmektedir. Diğer ikisinde ateş, kandaki en yüksek konsantrasyona varıldığı zamana raslamak üzere, krizle düşmüştür. Ağız yoluyla tedavi edilen hastada müellifler, klinik tabloda hiç bir değişiklik kaydetmemişler, yalnız büyük aptestin dezenfekte olduğunu görmüşlerdir. Şu halde streptomycin, tesiri bazı hastalarda mahiyeti meçhul bir takım maddeler tarafından nötralize edilmiş gözükmele beraber, bir derece faydalı olmuş bulunmaktadır.

(b) *Tularemî*: FOSHAY (REIMAN tarafından bildirildiğine göre) son zamanlarda küçük bir hasta grupunda alınan iyi sonuçları Rahway, N. J. (U.S. A.) daki bir konferansta bildirmiş bulunmaktadır.

(c) *Brüselloz*: Aynı müellifin bu hastalıkta da bazan ilgi değer sonuçlar aldığı, bazan başarısızlığa uğradığı bildirilmektedir.

(d) *İdrar yolu enfeksiyonları*: REIMAN usulün *koli basil*, proteüs ve piyosyanın streptomycin'e karşı hassas bulunan suşlarını idrarda yok etmeğe kâfi olduğunu bildirmektedir.

(e) *Barsak enfeksiyonları*: Aynı müellif *koli basilini* de, suşu streptomycin'e karşı hassas olmak şartıyla, büyük aptestten yok etmeğe muvaffak olduğunu bildirmektedir.

(f) HERRELL bir takım *brüselloz*, *tifo*, *Friedländer basilî* intanları vakalarıyla bir *koli basil* bakteriyemisini streptomycin ile tedavi etmiştir. Ancak neticeleri değerlendirmek için başka klinik denemelere lüzum olduğu kanaatindedir.

(g) Nihayet REIMAN, PERICE ve ELIAS henüz basılmamış olan bir çalışmalarına göre menenj veya akciğer tüberküloziyle *Pfeiffer basilinden* ileri gelen menenjitleri başarısızca tedavi etmiş bulunmaktadırlar.

## 8. — NETİCE

Streptothricin bazı gram menfi mikropların sebep oldukları enfeksiyonlara karşı tecrübî olarak müessir bir antibiyotik maddedir. Ancak toksikliği dolayısıyla yalnız yerel tatbikata hasredilmesi lâzımdır. Streptomycin de *koli basil*, tifo ve dizanteri basillerinin tecrübî enfeksiyonlarıyla *Friedländer basilinden* ileri gelen enfeksiyonlara ve tularemîye karşı iyi gelmektedir. Bundan mâda, gerek *in vitro* olarak gerek kobaylardaki tecrübî enfeksiyonda, tüberküloz basilini üretmemek bakımından da pek belirli bir tesiri vardır.

Uzviyete sokulunca da kanda ve diğer ahlâtta bakteriyostatik konsantrasyonlar meydana getirmektedir. Fakat tedavideki değeri hakkında henüz hüküm verilecek zaman gelmemiştir.

## BİBLİYOGRAFİ

### A. — *Umumî bahisler*

1. HERRICK, W. E. «Penicillin and other antibiotic agents», 1945, W. B. Saunders C°. Phik. and London, S: 348.
2. KOLMER, J. A. «Penicillin therapy includin thyrothricin and other antibiotic therapy», 1945, Appleton-Century, New York and London, S: 302.
3. WAHSMAN, S. A. «Microbial antagonisms and antibiotic substances», 1945, Communwealth Fund., N. H., Y., S: 350.

### B. — *Streptothricin*

4. FOSTER, J. A. & WOODRUFF, H. B. (1943), *J. Bact.*, 45, 408.
5. " " " & " " " (1943), *Arch. Biocehm.*, 3, 241.
6. METZGER, H. J., WAKSMAN, S. A. & PUGH, L. H. (1934), *Proc. Soc. Exper. Biol.*, N. Y., 51, 251.
7. ROBINSON, H. J. (1943), Tez, Rutgers University (U. S. A.).
8. " " " , GRAESSLE, O. E. & SMITH, D. G. (1944), *Science*, 99, 540.
9. ROBINSON, H. J., SMITH, D. G. (1944), *J. Pharmacol. and Exper. Therap.*, 81, 390.
10. WAKSMAN, S. A. (1943), *J. Bact.*, 46, 299.
11. " " " , BUGIE, E. & SCHATZ, A. (1944), *Proc. Mayo. Clin.*, 19, 537.
12. WAKSMAN, S. A. & WOODRUFF, H. B. (1942), *Proc. Soc. Exper. Biol.*, N. Y., 49, 207.
13. WAKSMAN, S. A., WOODRUFF, H. B. & HORNING, E. S. (1941), *J. Biol.*, 42, 816. j
14. WOODRUFF, H. B. & FOSTER, J. W. (1943), 45, 30 ve (1943), *Arch. Biochem.*, 2, 301.

C. — Streptomycin

15. DENKELWATER, R., COOK, M. A. & TISHLER, M. (1945), *Science*, 102, 12.
16. ELIAS, W. P. & DURSO, J. (1945), *Science*, 101, 589.
17. FELDMAN, W. F. & HINSHAW, H. C. (1944), *Proc. Mayo. Clin.*, 19, 593.
18. FRIED, J. & WINTERSTEINER, O. (1945), *Science*, 101, 619.
19. HEILMAN, D. H. (1945), *Proc. Mayo. Clin.*, 20, 145.
20. HEILMAN, F. R. (1945), *Proc. Mayo. Clin.*, 19, 553.
21. " " " (1945), *Proc. Mayo. Clin.*, 20, 32.
22. " " " (1945), *Proc. Mayo. Clin.*, 20, 169. 183.
23. JONES, D. METZGER, H. J. SCHATZ, A. & WAKSMAN, S. A. (1944), *Science*, 100, 103.
24. KUEHL, F. A. Jr., PECK, R. L., WALTI, A. & FOLKERS, K. (1945), *Science*, 102, 35.
25. LÉOPOLD, I., ZINTEL ve yardımcıları tarafından zikredilmesi dolayısıyla, çalışması henüz basılmamıştır.
26. MURPHY, J. J. & RAVDIN, R. G. (ZINTEL ve yardımcıları tarafından zikredilmek dolayısıyla) çalışması henüz basılmamıştır.
27. REIMAN, H. A. (1945), *Arch. Intern. Med.*, 76, 119.
28. " " " , ELIAS, W. F. & PRICE, A. H. (1945), *J. Amer. Med. Ass.*, 128, 175.
29. ROBINSON, H. A. & SMITH, D. G. (REIMAN ve yardımcıları tarafından zikredilmek dolayısıyla), çalışmaları henüz yayınlanmamıştır.
30. ROBINSON, H. A., SMITH, D. G. & GRASSLE, O. E. (1944), *Proc. Soc. Exper. Biol.*, N. Y., 57, 226.
31. SCHATZ, A., BUGIE, E. & WAKSMAN, S. A. (1944), *Proc. Soc. Exper. Biol.*, N. Y. 55, 66.
32. SCHATZ, A. & WAKSMAN, S. A. (1944), *Proc. Soc. Exper. Biol.* N. Y., 57, 244.
33. SEELER, A. O., MALANGA, C. & PIERSON, S. (1945), *Proc. Soc. Exper. Biol.*, N. Y., 60, 291.
34. SMITH, M. I. & MCKLOSKEY, W. T. (1945), *Publ. Health Rep.* Wash. 60. 1129.
35. STEBBINS, R. B. & ROBINSON, H. J. (1945), *Proc. Soc. Exper. Biol.*, N. Y., 59, 255.

36. WAKSMAN, S. A. (1943), *J. Bact.*, 46, 299.
37. " " " " , BUGIE, E. & SCHATZ, A. (1944), *Proc. Mayo Clin.*, 19, 537.
38. WAKSMAN, S. A., REILLY, H. C. & SCHATZ, A. (1945), *Proc. Nat. Acad. Sci., U. S.* 31, 157.
39. WOLTZ, J. (ZINTEL ve yardımcıları tarafından zikredilmek dolayısıyla), çalışması henüz basılmamıştır.
40. ZINTEL, H. A., FLIPPIN, H. F., NICHOLS, A. C., WILEY, M. M. & RHOADS, J. E. (1945), *Amer. J. Med. Sci.*, 210, 421.

D. — *Tüberküloz basiline tesir eden diğer antibiyotik maddeler*

41. ASHESHOV, I. N. & STRELITY, F. (1945), *Science*, 101, 119.
42. BUSH, M. T., DICKSON, H. L., WARD, C. B. & AVERY, R. C. (1945), *Federation Proceedings*, 4, 113.
43. KURUNG, J. M. (1945), *Science*, 102, 11.
44. SEEGAL, B. C. & HOLDEN, M. (1945), *Science*, 101, 413.
45. SMITH, M. I. & EMMERT, E. W. (1944), *Publ. Health Rep., Wash.*, 59, 417.
46. SOLTYS, M. A. (1944), *Nature, Londra*, 154, 550.
47. VAUDREMER, A. (1942), *C. R. Soc. de Biol.*, 73, 501 ve (1943), aynı dergi, 74, 278.

## IIa. — STREPTOMYCİN BAHSİNE İLÂVE

Tercüme ettiğimiz eser 1945 de basılmak dolayısıyla streptomycin'in bilhassa klinikteki tatbikatı bakımından bugünkü malûmatı havi bulunmamaktadır. Daha sonraki tarihlerde yapılan klinik deneylere ait yayınlardan 1947 yılı ortalarına kadar elimize geçenler 129 sayılı *Sağlık Dergisi*'ndeki streptomycin makalesinde bildirilmişti. Aynı yılın ağustos ayı başlangıcında, bu eserin son sayfeleri dilimize çevrildiği sırada, bahsi geçen makalede verilen bilgilerle ilâve olarak yalnız bazı gram menfi mikropların merkezî sinir sisteminde, bilhassa menenjit şeklinde, yaptıkları enfeksiyonlara ait bir yazı gelmiş bulunuyordu. Burada streptomycin'in toksikliği ve klinikte kullanılması hakkında, yukarıda bildirilen makaleden alarak, bir özet yapmak istiyoruz. Bunların alındıkları yerler dergide bildirilmiş olduğundan, mehzamız olan müelliflerle çalışmalarını yayınladıkları dergiler ayrıca yazılmıyacaktır. Yalnız gram menfi bakterilerin merkezî sinir sistemindeki enfeksiyonlarına ait yazı *Sağlık Dergisi*'ndeki makalenin yayınlanmasından sonra elimize geçtiğinden ondan bahsederken kaynak göstereceğiz.

• **Streptomycin'in toksikliği.** — Streptomycin tedavisinde görülen bellibaşlı toksik arazlar şöyle özetlenebilir:

1. Enjeksiyon yerinde ağrı ve hassaslık,
2. Baş ağrısı.
3. Ateş yüksekliği,
4. Deri döküntüleri (erüpsiyonlar),
5. Taşikardi ve tansiyon düşüklüğü,
6. Sekizinci kafa sinirinde bozukluk yani baş dönmesi, kulak çınlaması, sağırılık,
7. Yüz nahiyesinde parestezi,
8. Eritem.

Üzerinde çok durulmuş olan göz görmemesinin streptomycin'den mi, yoksa tedavi edilen hastalardaki menenjit tüberkülozden mi ileri geldiği kesin olarak belli değildir. Yukarıda sıralanmış olan

arazlar da her vakit pek kuvvetli olmazlar. Bunnula beraber baş gösterdikleri zaman tedaviyi kesmek veya ilâcın dozunu azaltmak doğru olur. Çünkü hastalığın klinik gelişmesi durdurulduğu halde kendisi meselâ sağır kalan hastalar görülmemiş değildir.

**Streptomycin'in endikasyon ve kontrendikasyonları.** -- Streptomycin'in hangi bakterilere kesin veya şüpheli olarak tesir ettiği veya hiç tesir etmediği aşağıdaki listede özetlenmiştir:

Grup I : *Streptomycin endikasyonları*

1. Bütün tularemi vakaları

2. H. influenzae'nın (Pfeiffer basili) sebep olduğu aşağıdaki enfeksiyonlar:

Menenjit,

Andokardit,

Larengo-trakeit,

İdrar yolları enfeksiyonları,

Akciğer enfeksiyonları.

3. Aşağıdaki bakterilerin sebep oldukları bütün menenjitler:

Koli basil,

B. Proteus,

Friedländer basili,

B. lactis aerogenes,

B. pyocyaneus,

Paratifo basilleri.

4. Gram menfi etkenlerin sebep oldukları bütün bakteriyemi halleri :

Koli basil,

B. proteus,

Aerobacter-aerogenes,

B. pyocyaneus,

Friedländer basili,

5. Aşağıdaki bakterilerin sebep oldukları idrar yolları enfeksiyonları:

Koli basil,

Aerobacter-aerogenes,

B. proteus,

Friedländer basili,

B. lactis aerogenes,

H. influenzae,

B. pyocyaneus.

## Grup II

Streptomycin'in henüz kesin ve nihai şekilde tesbit edilmiş olmamakla beraber, aşağıdaki hastalıklara iyi geldiği de kabul olunmaktadır:

1. Gram menfi bakterilerin yaptıkları peritonitler.
2. Friedländer basilinin yaptığı pnömoni.
3. Gram menfi bakterilerin yaptıkları karaciğer abseleri.
4. Gram menfi bakterilerin yaptıkları kolanjit.
5. Penicillin'e dayanan fakat streptomycin'e karşı hassas bulunan bakterilerin kalp valvüllerinde yaptıkları enfeksiyonlar.
6. Tüberküloz.
7. Gram menfi bir kaç flor mikrobiyenin bir araya gelerek yaptıkları kronik akciğer enfeksiyonları.
8. Gram menfi bakterilerin sebep oldukları ampiyemler.

## Grup III : Şüpheli tesir

Aşağıdaki enfeksiyonlara karşı streptomycin'in tesiri şüphelidir.

1. Tifo.
2. Brüsseloz
3. Salmonella'ların sebep oldukları enfeksiyonlar.

## Grup IV : Tesirsizlik

Streptomycin aşağıdaki hastalıklara karşı tesirsizdir:

1. Colistridium'ların yaptıkları bütün enfeksiyonlar.
2. Sıtma.
3. Rickettsia enfeksiyonları.
4. Mantarların yaptıkları enfeksiyonlar.
5. Virüs hastalıkları.

**Streptomycin'in kontrendikasyonları.** — Streptomycin'in gram müsbet bakterilere karşı tesiri pek kuvvetli değildir. Bu sebeple bunları penicillin ve sülfamidlerle tedavi etmek daha doğru olur. Maamafih arızî olarak bunlardan bazı suşların penicillin'den ziyade streptomycin'den müteessir olması mümkündür. O vakit tedavi bu son madde ile yapılacaktır.

**Klinikte streptomycin.** — Son iki yıl içinde streptomycin klinikte epeyce denenmiş ve denenmekte bulunmuştur. Bununla beraber tatbikat, penicillin'de olduğu gibi, Anglo-Sakson tıp basını-

nın her sayısında bir veya bir kaç makale tutacak kadar büyük ölçüde değildir. Streptomycin'in klinikteki neticelerini tüberkülozdan başlamak üzere aşağıda özetlemekteyiz:

**Tüberküloz tedavisi.** — Streptomycin henüz, tek başına, tüberkülozu kesin olarak iyi edebilecek bir kimya tedavisi vasıtası değildir. En büyük hizmeti elverişli vakalarda bakteriyostatik tesiri sayesinde Koch basilini üreyemez hale getirip uzviyetin müdafaa kuvvetleri karşısında âciz bırakmasıdır. Bu suretle sanatoryom tedavisi gören, vücudu diğer bütün tedbirlerle kuvvetlendirilmiş olan hasta, sayısı sınırlı ve üreyemez haldeki basilleri yok ederek hastalıktan kurtulabilir.

Streptomycin tüberkülozda günde 1-3 gr. miktarında kullanılmakta olup mecmu günlük doz 4-6 saatte bir adale içi olarak yapılan enjeksiyonlara taksim olunur. Menenjit tüberküloz vakalarında ilâcın bir kısmı belkemiği ponksiyoniyle omurilik suyuna verilir. Streptomycin ile tüberküloz tedavisi 3-6 ay sürmektedir. Tedavi görüp iyileşen hastaları da nüküs vesaire olup olmadığını anlamak bakımından beş yıl kadar süre ile müşahedeye tâbi tutmalı, vakit vakit röntgen vesair muayeneleri yapmalıdır.

Klinik vakaların röntgen muayeneleri ve ölenlerdeki istolojik muayenelerden anlaşıldığına göre streptomycin bilhassa miliyer tüberküloz âfetlerini iyi etmekte, eksüdatif âfetlere de hayli tesir etmekte, fakat kazeöz odaklara (mihraklar) fayda edememektedir. Bundan mâda hançere ilâh.. gibi yukarı solunum (üst teneffüs) yolları tüberkülozuna iyi geldiği halde böbrek tüberkülozuna faydası yoktur. Peritonit tüberküloz vakaları da streptomycin tedavisine elverişli sayılmamaktadır. Akciğerde bilhassa ematojen olarak yayılmakta olan tüberkülozu durdurmak bakımından ise bu ilâç çok güzel sonuçlar vermekte, filmler nisbeten kısa zamanda temizlenmektedir.

Streptomycin menenjit tüberküloz vakalarına karşı da durdurucu ve geriletici tesirler göstermektedir. Bununla beraber bu tesirler her vakit klinik şifayı temin edememekte ve hastaların çoğu ölmektedir. Ancak bunlardaki istolojik muayeneler tüberküloz âfetlerinin gerilediklerini ve istolojik bir iyileşme yolu tuttuklarını göstermektedir. Yalnız yukarıda da işaret olunduğu üzere, bu istolojik iyileşme klinik iyileşme temin edecek dereceye varmadan hasta ölmektedir. Sağ kalan bir kaç menenjit tüberkülozü hastadan bazıları da körlük, sağırılık gibi sekeller bulunmuştur.

Tüberkülozun streptomycin ile tedavisinde hastaların klinik bakımından bir müddet salâh gösterdikten sonra nüküse yakalanmaları halîne de raslanmaktadır. O vakit tedaviye tekrar başlanır. Bazan bu ikinci tedavi fayda etmez. Bunun sebebi basillerin streptomycin'e karşı dayanıklılık kazanmış olmalarıdır.

Tüberkülozun streptomycin ile tedavisi hakkında bugünkü kanaat bu maddenin tüberküloz tedavisinde kuvvetli bir yardımcı olması fakat meselâ cerrahî müdahale endikasyonu bulunan hallerde hiç bir zaman onun yerini tutamayacağı merkezindedir. Streptomycin tüberküloz enfeksiyonunun ilerlemesini durdurmak sayesinde hastaları böyle bir müdahaleye hazırlamak bakımından faydalı olabilir ve bu da eski duruma nazaran büyük bir ilerlemedir. Fakat hiç bir zaman sade streptomycin yapıp diğer gerekli usullere baş vurmamak caiz değildir ve hattâ mânasızdır.

Streptomycin'in tüberkülozda kesin bir kimya tedavisi tesiri göstermeyip sadece bakteriyostatik olarak kalması insan uzviyeti dokularında (nesiçler) yeteri kadar yüksek konsantrasyona verdirilamamasıyla izah olunmaktadır. Ancak enfeksiyonun kökünü kazıyamamakla beraber onu durdurması, vücudun kendini toplamasına, müdafaa kuvvetlerini seferber etmesine ve cerrahî müdahale gibi radikal usullerin endikasyonunu genişletmesine imkân vermesi bugünkü tüberküloz tedavisi bakımından önemli ve faydalı bir ilerleme sayılmaktadır.

**Gram menfî bakteri enfeksiyonlarının tedavisi.** — Streptomycin'in gram menfî bakterilere karşı antibiyotik olarak tesir etmesi eskiden klinikte pek nankör sayılan bir çok hastalıkların tedavisini sağlamaktadır. Bunlarda da en önemli mahzur mikrobun streptomycin'e karşı dayanıklılık kazanmasıdır. Bu mikropların yaptıkları muhtelif hastalıkların tedavisini aşağıda özetlemekteyiz:

*İdrar yolu enfeksiyonları.* — Koli basil, proteüs, aerobacter, pseudomonas ilâh... gibi bakterilerin sebep oldukları idrar yolu enfeksiyonları, 6-8 gün süre ile, günde 1-2 gr. streptomycin tatbik edilerek tedavi olunabilir. Vakaların tabii hepsi iyi olmamakta ve bazılarında tedaviden sonra nüküs görünmektedir. Bu sonuçlara ikinci bir streptomycin tedavisi tatbik olunur.

*Gram menfî bakteri menenjitleri*<sup>[\*]</sup>. — Pfeiffer basili menenjitlerinin önemi bu eserde görülmüştür (bu adı taşıyan fasıla ba-

[\*] Bu paragrafta Pfeiffer basilinden mâdasına ait malûmat PAINÉ, T. F., MURRAY, R., HARRIS, H. W. & FINLAND, M. (1947), Amer. J. Med. Sci., 213, 676 dan alınmıştır.

kıla). Halen bu çeşit menenjitler streptomycin ile başarılı surette tedavi edilmektedirler. Yalnız tedaviye geç kalmamak lâzımdır. Tedavi umumiyetle 9 gün süre ile günde 0,50 gr. streptomycin adale içi ve 7 gün süre ile günde 0,60 gr. streptomycin belkemiği yolu ile tatbik edilerek yapılmaktadır.

Son zamanlarda S: 717 deki notta bildirilen çalışmada Pfeiffer basili ve diğer gram menfi mikrop menenjitlerinin tedavileri hakkında, beş vaka gibi az bir miktara şâmil olmak üzere, yeni bulgular yayınlanmıştır. Bunları kısaca özetlemekteyiz.

Vakalardan biri 14 yaşındaki bir sar'alya hastanede lomber ponksiyon yapıldığı sırada içeriye *Pseudomonas aeruginosa* kaçırılmasından ötürü çıkan bir menenjittir. Şimdiye kadar bu gibi hastalarda ölüm nisbeti, başka bir ihtilât yoksa, % 50 ve varsa % 85 olarak tesbit edilmiş bulunmaktaydı. Hasta, önce tatbik edilen penicillin ve sulfadiazine'in fayda vermemesi üzerine, streptomycin ile tedavi edilmiş ve 19 günde iyileşmiştir. Ceman 28 gr. streptomycin adale yoluyla ve 0,45 gr. da belkemiği yoluyla tatbik olunmuştur.

İkinci vaka da 11 günlük bir çocukta aynı mikrobun sebep olduğu menenjite aittir. Hasta 27 günlük tedaviyle iyileşmiş fakat sekel olarak yüzün sağ tarafında felç kalmıştır. Kendisine ceman 6,5 gram ilâç adale yoluyla ve 0,55 gr. da vantrikül yoluyla tatbik edilmiştir.

Üçüncü vaka bir aylık süt çocuğunda *B proteus morgan*'nın sebep olduğu menenjite aittir. Bu çeşit menenjitlerde sülfamid tedavisinden evvel ölüm nisbeti % 90 idi. Bu hasta da 20 günde iyileşmiş olup ceman 4,3 gr. streptomycin adale yoluyla; 0,35 gr. da, mikrop kaçmasına sebep olan, başındaki menengoselden içeri enjekte edilmiştir. Diğer iki vaka yukarıda anlatılan Pfeiffer basili menenjitlerine ait olup onlar da iyileşmişlerdir.

*Gram menfi mikrop bakteriyemileri.* — Bu gibi hastaların hepsi iyileşmemekle beraber streptomycin bir çoklarına âşikâr ve önemli faydalar vermektedir. Tedavi günde, ortalama, 2 gram ilâçla 12 gün kadar sürmektedir.

*Tularemî.* — Streptomycin bu hastalığa son derece iyi gelmektedir. Tedavi günde 1 gram ilâçla, ortalama olarak, bir hafta sürmektedir.

*Akciğer enfeksiyonları.* — Bilhassa Friedländer basilinin yaptığı akciğer enfeksiyonlarına streptomycin iyi gelmektedir. Yalnız enfeksiyon yerleşip akciğer dokularında nekroz yaparsa devamlı fayda elde edilemez. Doz ve müddet günde 1,5 gramdan 7 gündür.

Streptomycin'in peritonitlerde de enfeksiyonu yatıştırmak bakımından iyi sonuçlar verdiği görülmüştür. Buna karşı Malta humması, tifo, Salmonella enfeksiyonları ve dizanterilerde şimdiye kadar olan denemeler ilâcın vazih ve müsbet sonuç verdiği delâlet etmemektedir. Gram menfi bakterilerle penicillin'den müteessir olmayan streptokokların yaptıkları endokarditlere streptomycin'den fayda geleceği de bazı denemelere dayanarak ileri sürülmüştür. Nihayet henüz sade, tecrübî alanda denenmiş olmakla beraber, streptomycin veba basiline karşı da çok tesirlidir, *in vivo* olarak, tecrübe hayvanlarını pek güzel koruduğu görülmüştür.



## İÇİNDEKİLER

	<u>Sahife</u>
ÖNSÖZ . . . . .	5

### Birinci Kısım

#### PENICILLIN

Birinci Fasıl : İSTİHSAL, EKSTRE HALİNDE ELDE ETME VE TASFIYE, GENEL HASSALARI . . . . .	9
Fasıl II : ANTİBAKTERİYEN TESİR, BİYOLOJİK TİTRAJ İN VİTRO TESİR, İN VİVO TECRÜBELER . . . . .	22
TOKSİKLİK . . . . .	49
Fasıl III : PENICILLIN NOTATUM'DAN ÇIKARILAN PENI- CILLIN'E YAKIN MADDELER . . . . .	51
Fasıl IV : FARMAKOLOJİ . . . . .	52
Penicillin'in ağızdan verilmesi . . . . .	59
Penicillin'in parentral olarak verilmesi . . . . .	59
Kandaki konsantrasyonu ve idrarla çıkması . . . . .	60
Vücut kaviterlerinde penicillin . . . . .	65
Fasıl V : UMUMİ TEDAVİ BİLGİLERİ . . . . .	67
Penicillin'in farmasötik müstahzarları . . . . .	67
Tatbik tarzı . . . . .	73
Penicillin'den ileri gelen ârızalar . . . . .	78
Fasıl VI : PENICILLIN'İN TABABETE TATBİKİ . . . . .	81
Stafilokok âfetleri . . . . .	81
Streptokok âfetleri . . . . .	90
Pnömonok âfetleri . . . . .	96
Menengokok âfetleri . . . . .	100
Penicillin'in iyi netice verdiği muhtelif tıbbî âfetler . . . . .	102
Penicillin'in tesirsiz kaldığı muhtelif tıbbî âfetler . . . . .	103
Fasıl VII : PENICILLIN VE ZÜHREVÎ HASTALIKLAR . . . . .	104
Gonokok enfeksiyonu . . . . .	105
Frengi . . . . .	109

	<i>Sahife</i>
Fasıl VIII : CERRAHÎ ÂFETLERDE PENICILLIN . . . . .	118
Genel esaslar. Cerrahî teknik. Neticeler . . . . .	119
Kırıklardaki ihtilâtlı yaralar . . . . .	130
Özel lokalizasyonlar . . . . .	134
Gazli gangren . . . . .	140
Kavite ve abseler . . . . .	144
Kronik fistüller . . . . .	144
Yanıklar ve deri grefleri . . . . .	145
Fasıl IX : İHTİŞAS ŞUBELERİNDE PENICILLIN . . . . .	146
Deri hastalıkları . . . . .	146
Kulak-burun-boğaz hastalıkları . . . . .	150
Göz hastalıkları . . . . .	152
Üroloji . . . . .	154
Fasıl X : BAKTERİ VE MANTARLARDAN ÇIKARILAN Dİ- ĞER ANTİBAKTERİYEN MADDELER . . . . .	155
Ek : PENICILLIN'İN ADALE İÇİ AĞIR AĞIR DAİMÎ DAMLA HALİNDE TATBİKİ HAKKINDA TALİ- MAT . . . . .	160
Bibliyografi . . . . .	163

## İkinci Kısım

### SÜLFAMİD TEDAVİSİ

I. — SULFADIAZINE . . . . .	189
Fizik ve şimik hassaları . . . . .	189
Tecrübî olarak incelenmesi . . . . .	190
İnsandaki farmakolojisi . . . . .	194
Terapötik dozları . . . . .	195
Toksik ârizaları, Tahammülsüzlük tezahürleri, Hassas- laşma . . . . .	198
Tedavide alınan neticeler . . . . .	205
II. — SULFAMERAZINE VE SULFAMETHAZINE . . . . .	221
<i>Sulfamerazine</i> . . . . .	221
Hassaları. Hayvanlara tecrübe edilmesi . . . . .	222
İnsandaki farmakolojisi . . . . .	223
Tedavi dozları . . . . .	225

	<i>Sahife</i>
Toksik ârızaları . . . . .	226
Tedaviden alınan neticeler . . . . .	227
<i>Sulfamethazine</i> . . . . .	231
Hassaları. Hayvanda tecrübe edilmesi . . . . .	231-32
İnsandaki farmakolojisi . . . . .	232
Tedavi dozları . . . . .	234
Toksik ârızaları . . . . .	234
Tedaviden alınan neticeler . . . . .	235
III. — SULFAPYRAZINE . . . . .	241
Hassaları. Tecrübi olarak incelenmesi . . . . .	241-42
İnsandaki farmakolojisi . . . . .	243
Tedavi dozları . . . . .	245
Toksik ârızaları . . . . .	246
Tedaviden alınan neticeler . . . . .	247
IV. — BARSAK HASTALIKLARINDA SÜLFAMİD TEDAVİSİ . . . . .	252
<i>Sulfaguanidine</i> . . . . .	252
Hassaları . . . . .	252
Tecrübi olarak incelenmesi . . . . .	253
İnsandaki farmakolojisi. Dozları. Toksikliği . . . . .	255
<i>Succinylsulfathiazol</i> . . . . .	257
Hassaları. Tecrübi olarak incelenmesi . . . . .	258
İnsandaki farmakolojisi. Dozları. Toksik reaksiyonları . . . . .	260
<i>Phtalylsulfathiazol</i> . . . . .	261
Hassaları . . . . .	262
Tecrübi olarak incelenmesi . . . . .	262
İnsandaki farmakolojisi. Dozları. Toksikliği . . . . .	263
<i>Tedavideki tatbikat</i> . . . . .	264
V. — SÜLFAMİDLER VE TÜBERKÜLOZ . . . . .	277
<i>Promine</i> . . . . .	278
<i>Promizol</i> . . . . .	283
<i>Diasone</i> . . . . .	285
<i>Tüberküloza karşı kullanılan diğer sülfamid cisimleri</i> . . . . .	286
VI. — KORUYUCU MAHİYETTE SÜLFAMİD TEDAVİSİ. SÜLFAMİDLERE KARŞI HASSASLANMAK MESELESİ . . . . .	290
<i>Klinikte alınan neticeler</i> . . . . .	290
Hâd mafsalsomatizması . . . . .	291
Serebrospinal menenjit . . . . .	293

Teneffüs cihazı âfetleri. Kızıl . . . . .	296
Gonokok enfeksiyonu ve yumuşak şankr . . . . .	299
Toksik ârzalar veya tahammülsüzlük halleri . . . . .	301
Sülfamidlere karşı hassaslanmak . . . . .	304
Sülfamid tedavisi ve sülfamidlere dayanıklı mikrop ırklarının meydana gelmesi . . . . .	309
VII. — SÜLFAMİDLER VE ÜRE . . . . .	314
Tecrübî inceleme . . . . .	314
Klinik tatbikat . . . . .	315
VIII. — SÜLFAMİD CİSİMLERİNİN TİCARETTEKİ YENİ ŞE- KİLLERİ . . . . .	320
Mikrokristallin süspansiyonlar . . . . .	320
Zeytî süspansiyonlar . . . . .	324
Sülfamidlerin kalsiyom mihleri . . . . .	325

### Üçüncü Kısım

#### ENFEKSİYON VE PARAZİT HASTALIKLARI

I. — BOĞMACA ÖKSÜRÜĞÜ . . . . .	326
Bakteriyolojik ve immünolojik malûmat . . . . .	326
Boğmaca öksürüğü aşıları . . . . .	332
Müşterek boğmaca ve difteri aşısı . . . . .	339
İperimmünize boğmaca seromu . . . . .	341
II. — DİFETRİ AŞISI . . . . .	347
Şapla çöktürülmüş anatoksin aşısı (A. P. T.) . . . . .	348
A. P. T. aşısı neticeleri . . . . .	350
A. P. T. aşısı tekniğinin intikadî şekilde incelenmesi . . . . .	354
III. — TİFO . . . . .	356
Vi antijeni . . . . .	358
Vi aglütinasyon deneylerinin klinikteki tatbikatı . . . . .	359
Tifo basili tipinin bakteriyofajla tâyini . . . . .	363
Yeni tifo-paratifo aşısı (A. Félix'in alkollü aşısı) . . . . .	365
A. Félix'in tifo seromu . . . . .	369
IV. — UYUZ HASTALIĞI . . . . .	372
«Tetmosol» sabunu . . . . .	372

V. — AKUT İKTERİJEN EPATİTLER . . . . .	376
<i>Enfeksiyöz epatitler</i> . . . . .	376
Etyolojisi . . . . .	377
<i>Kan seromu enjeksiyonu üzerine zuhur eden epatitler</i> . . . . .	383
Nekahetli seromu . . . . .	384
Transfüzyon . . . . .	385
Sarıhumma aşısı . . . . .	385
Etyolojisi . . . . .	387
<i>Arsenik tedavisinde görülen epatitler</i> . . . . .	393
<i>İkterijen virüslerin tek veya çok olmaları hakkında</i> . . . . .	395
VI. — EPATİT TEDAVİSİNDE İPERPROTEİNİK REJİM . . . . .	400
VII. — PFEİFFER BASİLİ MENENJİTLERİ . . . . .	406
<i>H. E. Alexander seromu</i> . . . . .	407
VIII. — OKSİYÜRLER. . . . .	414
<i>Yeni teşhis vasıtaları</i> . . . . .	414
<i>Jansiyen viyolesi</i> . . . . .	417
<i>Phénothiazine</i> . . . . .	418
IX. — MENŞEİ MEÇHÛL İPTİDAİ, ATİPİK PNÖMONİ . . . . .	422
Epidemiyoloji . . . . .	424
Klinik tablo . . . . .	425
Radyoloji . . . . .	428
Lâboratuvar muayeneleri . . . . .	431
Hastalığın gelişmesi, komplikasyonları, tedavisi . . . . .	432
Teşhis . . . . .	435
Patolojik anatomi . . . . .	436
Etyoloji . . . . .	437
X. — KIZAMIK . . . . .	446
<i>Gama-globülinle kızamıktan korunma ve kızamağın hafif-</i> <i>letilmesi</i> . . . . .	446
<i>Kızamık aşısı</i> . . . . .	455
XI. — LEKELİ HUMMA . . . . .	460
<i>Cox aşısı</i> . . . . .	460
<i>Gammexane</i> . . . . .	464
<i>Lekelihumma tedavisi</i> . . . . .	465

	<i>Sahife</i>
XII. — YENİ ENSEKTİSİD MADDE: DDT . . . . .	469
DDT müstahzarları . . . . .	470
Toksiklik . . . . .	472
Pratik tatbikat . . . . .	475
XIII. — YENİ TÜBERKÜLİN DENEYLERİ . . . . .	484
<i>Vollmer deneyi</i> (tüberküline batırılmış süzgeç kâğıdı) . . . . .	485
Deneyin tekniği . . . . .	485
Fayda ve mahzurları . . . . .	487
Usulün değeri . . . . .	489
<i>Tüberkülin jeksi deneyi</i> . . . . .	495
XIV. — BCG ÜZERİNDEKİ YENİ ÇALIŞMALAR . . . . .	498
Tecrübi çalışmalar . . . . .	498
Klinik çalışmalar . . . . .	501
BCG ve tecrübi barsak tüberkülozu . . . . .	504
XV. — FLORESAN MİKROSKOPLA TÜBERKÜLOZ BASILMIŞ	
ARANMASI . . . . .	506
Floresan mikroskopun techizatı . . . . .	507
Auramine boyası metodları . . . . .	508
Mukayeseli neticeler . . . . .	511
XVI. — HAVA STERİLİZASYONU . . . . .	515
<i>Ültraviyole ışınları</i> . . . . .	516
<i>Yerlerin ve yatak takımlarının yağlanması</i> . . . . .	521
<i>Sisler, buharlar ve aerosoller</i> . . . . .	524

### Dördüncü Kısım

#### MUHTELİF TEDAVİLER

I. — ASİD AMİNELER VE PROTEİN İDROLİZALARI . . . . .	532
Protein idrolizalarının hazırlanmaları . . . . .	533
Protein idrolizalarının kullanılması . . . . .	535
Klinik tatbikat ve neticeler . . . . .	539

II. — KAN PIHTILAŞMASINA MÂNİ OLAN YENİ MADDE-	
LER: DICUMAROL. ASİD SALİSİLİKTEN İLERİ GE-	
LEN KANAMA ARIZALARI . . . . . 551	
<i>Dicumarol</i> . . . . .	551
Tecrübî inceleme . . . . .	552
İnsandaki farmakolojisi . . . . .	553
Tesir mekanizması . . . . .	555
Toksiklik . . . . .	555
Kontrendikasyonları . . . . .	558
Terapötik dozları ve neticeler . . . . .	559
<i>Salisilat dö sud ve aspirinin sebep oldukları kanama âri-</i>	
<i>zaları</i> . . . . .	565
III. — ALLOKSANİK DİYABET . . . . . 571	
İlk tecrübeler . . . . .	571
Tecrübî ve devamlı bir diyabet durumu meydana geti-	
rilmesi . . . . .	573
Tecrübî alloksanik diyabet ve gıda rejimi . . . . .	575
Alloksanik diyabet ve komplikasyonlar . . . . .	576
Klinik tatbikat . . . . .	576
IV. — DİYABET VE YENİ ÇEŞİT ENSÜLİNLER . . . . . 579	
<i>Insuline-globine-zinc</i> . . . . .	581
<i>Insuline-histone-zinc</i> . . . . .	586
<i>Insuline-protamine-zinc asid (berrak)</i> . . . . .	587
<i>Tâdil olunmuş Insuline-protamine-zinc</i> . . . . .	587
V. — TABİÎ VE SENTETİK YENİ ÖSTROJENLER . . . . . 592	
<i>Ethinyl-oestradiol</i> . . . . .	592
<i>D. B. E.</i> . . . . .	594
<i>Oestrone-sulfate</i> . . . . .	596
<i>Dinoestrol</i> . . . . .	598
<i>Hexoestrol</i> . . . . .	599
<i>Diproplonate d'hexoestrol (süt ifrazının durdurulması)</i> . . . . .	602
<i>Octofolline</i> . . . . .	603
VI. — ANTİTİROİDİYEN YENİ MADDELER: THIOURÉE VE	
THIOURACILE . . . . . 611	
Tecrübî malûmat . . . . .	611
Thiouracile'in insandaki farmakolojisi . . . . .	616

Thiouracile'in klinikteki tatbikatı . . . . .	616
Thiouracile'in toksik ârızaları . . . . .	625
Thiouracile ve iyod . . . . .	627
Thiouracile ve cerrahî müdahale . . . . .	629
<b>VII. — AĞIR MİYASTENİ VE TİMÜSÜN ÇIKARILMASI . . . . .</b>	<b>634</b>
Miyastenide timüste görülen anomaliler . . . . .	634
Miyasteni esnasında timüs urlarının cerrahî olarak çıkarılması . . . . .	635
Miyastenide timüsün sistematik olarak çıkarılması . . . . .	636
<b>VIII. — ARTER KANALININ DEVAMI HALLERİNİN CERRAHİ TEDAVİSİ . . . . .</b>	<b>639</b>
Arter kanalı bekasının kesret derecesi . . . . .	639
Hastalığın pronostiği . . . . .	640
Ameliyat tekniği . . . . .	641
Ameliyat neticeleri . . . . .	642
Ameliyat endikasyonları . . . . .	645

### Beşinci Kısım

#### PENICILLIN BAHSİNE İLÂVE

I. — PENICILLIN BAHSİNE İLÂVE . . . . .	649
II. — STREPTOTHRICINE VE STREPTOMYCINE . . . . .	707
IIa. — STREPTOMYCIN BAHSİNE İLÂVE . . . . .	713
İÇİNDEKİLER : . . . . .	721

**DEMİRBAŞ FIATI: 611 KURUŞTUR**