

1) Normal, 2) Hudut vakaları, 3) Patolojik vaka.

Bu üç grup hastada, hekimin hareket tarzı şöyle olmalıdır:

Normalde hareket yolu: 1) Bilgi, 2) Teknik kabiliyeti, 3) Tecrübeye dayanarak doğurtmaktır.

Hudut vakalarile, marazî vakalarda hareket yolu şundan ibaret olur: Hastayı bir klinikte doğurtmak.

Gebeliğin iyi bir muayene ile inzarını tayini mühim meseledir. İdeal şekilde hareketin hedefi şunlardır: 1) Gebenin muntazam muayenesi ile maddî vaziyetini tetkik. 2) Gebenin ruhî hayatını korumak. 3) Çocuk yapma kabiliyetini korumak.

Gebe muayenesinde ana uzviyetinde misafir olan çocuğun sırlar ve ümitler dolu vatan unsuru olduğunu düşünmek lâzımdır. Bu vakalarda vicdan vesveseleri ve vazife hissi doğru yolu gösterir.

Elberfeld laboratuvarlarında 1939-40 yılı zarfında yapılan ilmî çalışmalar

Prof. W. Kikuth,

Elberfeld «Fayer» - Werke Şimioterapi
enstitüsü direktörü



«Bayer» laboratuvarlarında son sene zarfında yapılan ilmî çalışmalar hakkında okuyucularına malûmat vermek hususunda «Dirim» yazı heyetinin vaki müracaatına memnuniyetle icabet ederek, ilmî enstitülerimizde yapılan çalışmaları, bildirmek isterim. Bu husustaki neşriyat çok kere mecmualarda yazıldığı ve bu mecmualar da her tarafa gidemediği için, bu meselelerin burada mücmel olarak Dirim okuyucularına da sunulması herhalde faydalı olacaktır.

Sıtma sporzoitlerinin ve E şekillerinin intikali

Sporzoitlerin, sivrisinek ısırması veya telkih suretile sıcak kanlı sınıf uzviyetine girdikten sonraki hallerine ait tetkiklerle son sene zarfında bilhassa meşgul olduk. Malûm olduğu üzere Schaudinn, orak şekillerinin, telkihten sonra doğrudan doğruya kandaki kırmızı küreyvelere saldırdıklarını ileri sürüyordu. Fakat birçok müşahedeler (uzun müddet latent kalmak, geç nüküsler, sporozoit intanına tutulmuş insanların ve kuşların kanlarının tefrih devresinin ilk zamanlarında intan kabiliyetine malik olmaması v.s.) tamamiyle aksini gösterdikten sonra, bu iddia uzun senelerdenberi sarsılmıştır. Grassi, daha 1900 senesinde,

kırmızı küreyvelere hücum, sporozitlerin bir tahavvül devresine tekaddüm ettiği fikrini serdetmiş ve James, 1931 de reticuloendothel hücrelerin buna iştirak ettiğini zannetmiştir.

Plasmochine ve Atébrine'in bulunmasile son şeklini almış olan keşiflerde olduğu gibi, sporozit biyolojisini aydınlatan çalışmalarda da, sıtmalı kuşlarda tecrübenin mümkün olduğu görülmüştür.

Bu hususta yapılan ilk çalışmaların hepsini burada icmal etmek çok uzun olur; fakat meselenin aydınlanması için hiç değilse aşağıdaki izahata ihtiyaç vardır :

Sporozit intanına tutulmuş kuşların kanlarının, tahminen ilk tefrih devre-



Elberfeld Enstitüsü modern tecrübe laboratuvarları

sine tekabül eden zamanlarda, müteakip telkihlerde intan vermediği, fakat parazitlerin kan şekillerini ihtiva eden kanların, yani schizont'ların telkih edilmiş insan ve hayvanlarda her yeni intana ve başkalarına vermeğe müsait olabileceği, birçok senelerdenberi malumdur (Kikuth, Raffaele, Boyd ve Stratmann-Thomas). Fakat kanın bu menfi devresi esnasında kuşların, gerek sivrisinek-ısırmāsile, gerekse zerk suretile sporozoit suspensionu zerkedilen muhtelif uzuvlarda intan mevcut olduğu görülmektedir. Onun için bu uzuvların (karaciğer, akciğer, dalak, böbrek, dimağ, yumurtalık, kemik iliği, lenfa guddeleri ve adale içine yapılan sporozoit zerklerinin tatbik mahalli) sporozitleri ihtiva ettikleri veyahut ta henüz kana intikal etmemiş bulunan sıtma parazitlerinin bundan neşet eden intanı şekillerinin bulunduğu neticesi çıkarılır (Warren ve Coggeshall, Kikuth ve Mudrow).

1934 ve 1936 da Raffaele ve 1934 te Huff ve Bloom'un Plasmodium elongatumba yaptıkları ve kuşlarda sıtmayı tevlit eden bu amillerin kırmızı kürey-

velerden başka, kan yapan bütün uzuvlarda ve reticulo - endothelial sisteme dahil olan hüceyrelere de inkişaf edebildiklerini gösteren keşif, bu sahada mühim bir terakki ifade eder. Bu kabiliyette olan diğer kuş sıtması amilleri de plasmodium relictum (Raffaele, 1936), P. galinaceum (James ve Tate, 1937), P. cathemerium (Kikuth ve Mudrow, 1937) v.s. dir.

Kikuth ve Mudrow tarafından E. şekilleri [*] tesmiye edilen bu endothelial şekiller, malûm schizont'lardan, herşeyden evvel pigment'ların bulunmamasile farklıdır ki, bu da oldukları yerlerde hemoglobin bulunmamasile izah edilebilir.

Sporozitlerin schizont'lara inkılâbı seyrinde bu E. şekillerinin nasıl bir rol oynadıkları meselesinin münakaşasında, yanyana bulunan iki ihtimalin birbirinden ayırt edilmesi zarureti vardır: Şimdiye kadar yapılan tecrübelerde, tefrih sonunda veya sıtma hastalığının başlangıcında bulunan bu E safhaları ya sadece sporozoerden mütevellittir veya, kanla beraber intikal eden parazitlerin endothelial bir intana sebep oldukları bahis mevzuu olabilmelidir. Erythrocyt şekillerinin zerkinde, deveran kanına geçmiş olan exo erythrocyter şekillerin de birlikte telkih edilmesi şimdiye kadar katiyetle temin edilememiştir. Biz, şimdi mutlak bir katiyetle yalnız erythrocyt şekillerile intan temin edebilecek şartları tesbit etmekle meşgulüz.

Bundan başka en son çalışmalarımızda Plasmodium cathemerium'un, Hartmann cinsile aşılınmış ve adale içine yapılan zerklerden sonra muhtelif zamanlarda öldürülmüş kanaryalarda sporozoitlerin tekâmül şekillerini hemen hiç noksansız bulmak bizim için mümkün olmuştur (1 ve 2).

Kuşların göğüslerinin her iki tarafına aynı miktarda sporozoit suspensionu zeredilmektedir. Her öldürülen kuşun kanı ve bir aşı mahalline ait olup, klorosodium mahlülünde ezilmiş göğüs adalesi diğer iki sağlam kuşa aşılır. Diğer taraftaki zerk mahalli çıkartılarak preparatı hazırlanır ve Giemsa mahlülü ile de boyanır. Kan ile yapılan telkihlerden 16, 24, 40, 48, 64 ve 72 saat sonra kan muayensi reticesiz kalır, ancak 96 saatten sonra kan intan halinde idi. Buna mukabil ezilmiş göğüs adalesile yapılmış zerkten 40-48 ve 72 saat sonra sıtma hastalığı husule getirildi. Bu yerlerde sıtma parazitlerinin enfeksiyöz şekillerinin mevcudiyetini kabul zarureti 16, 40, 48 ve 64 saat sonra öldürülen hayvanların zerk mahallerinden yapılan müstahzarlar içinde, E. safhasına tamamilen tetabuk eden şekillerin fazla miktarda bulunmamasile cidden teyyüt etmiş oldu. 16 saat zarfında tekemmül eden E. şekilleri az çok yuvarlak, yahut beyzi ve koyu mavi renkte plasma ve koyu kırmızı chormatinli bir haldedir. Onların istisnasız bir tek nüvesi vardır ve ekseriyeti serbest bir halde vasatın içinde bulunur. Hüceyrelere içinde nadir bulunurlar, fakat henüz tek nüvelidirler. 8 saat sonra ekserisinde nüve inkisama başlar. İnkisam eden şekillerin birinde 5 nüve bile bulundu. 64 saat sonra öldürülen kuşlarda daha fazla sayıda nüveli Schizogoniler bulundu. Sporozoitlerin doğrudan doğruya E. şekillerine inkılâp ettikleri faraziyesi, bu hâdisede ilk defa olarak katî delilini bulmuş oluyor.

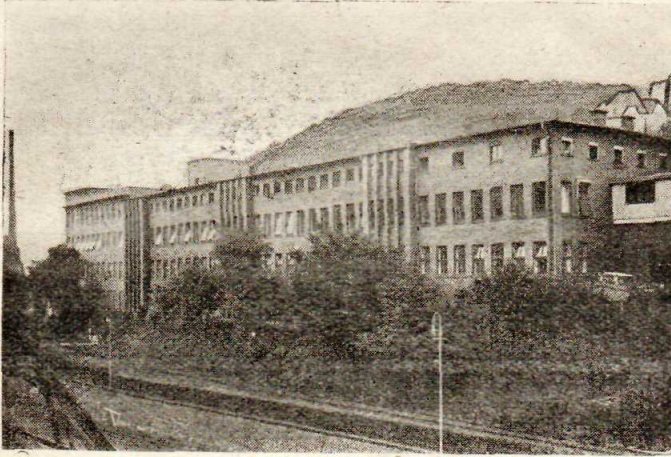
Meşai arkadaşım Lilly Mudrow tarafından 1940 senesinde neşredilmiş olan bir yazıda (3) tavuklarda sıtma âmili olan plasmodium galinaceum'da da sporozoit tekamülü husule geldiğine dair delil gösterilmiştir.

[*] İngiliz âlimleri, exo-erythrocyter şekilleri de denildiği için, bunları E. E. şekilleri diye de isimlendirirler.

Görünüş itibarile *P. cathemerium* ve *P. galinaceum* aynı tekâmül merhalelerinde fazlasile birbirine benzemektedirler. Aralarındaki fark, plasmaların daha ziyade telvin edilebilmesinde ve *P. galinaceum* nüvesinin yapılış itibarile daha kesif bulunmasındadır.

E. şekillerinin dahili uzuvlarda mikroskopla tesbit edilmemesi, taaccüp edilecek birşey değildir. Zira bu uzuvlar, saha itibarile dar ve mahdut olan zerk mahallerine nazaran o kadar büyüktürler ki, E. şekillerinin mikroskopla bulunabilmesi az veya çok, araştırmanın taliine bağlıdır. Yukarda zikredilen telkihlerin müsbet netice vermesi, herhalde uzuvlarda da tekâmül safhalarının mevcut olması lâzım geldiğine delâlet eder.

Sıtma parazitlerinin endothelial tekâmül devrelerine ait olup yukarıda bahsedilmiş olan tetkiklere sadece ilmî sebeplerle girişilmiş değildir, bilâkis bu çalışmalarla sıtmaya, karşı causale-prophylactique olarak ne yapmalıdır sualine



Elberfeld Enstitüsü

cevap araştırılmıştır. Brumpt ve mesai arkadaşları gibi, biz de sıtma parazitlerinin endothelial tekâmül devrelerine saldıracak ve onları mahvedecek ilâcın, aranılmakta olan causale-prophylactique tesirli, yani nüküse mani olan bir müstahzar olması lâzım geldiği fikrindeyiz. Bu itibarla bu tecrübelerin tatbikat noktai nazarından fevkalâde kıymeti vardır, ve bu mesele henüz şimdiden kestirilmez, zira kuşlar üzerinde yapılan tecrübelerden alınan neticelerin insanlar üzerinde de tatbik edilebilmesi lâzımdır. Tavuk sıtmasını tedavi için yaptığımız tecrübelerde de ilk defa plasmodium cathemerium'la intenlanmış bulunan kanaryalarda olduğu gibi, tecrübe edilmiş olan 3 sentetik sıtma ilâcı içinde, E. şekillerine en iyi tesir edenin Plasmochine olduğu müşahede edilmiştir. Tavuk sıtmasında Plas mochine tedavisi tatbik ettiğimiz bütün vakalarda, tedaviden sonra E safhası artık bulunamamıştır. Kanaryalarda Plasmochine sayesinde hastalık seyrini tahfif ve bilvesile bazan da ölümün önüne geçilmiştir. Halbuki daima

ölümü intaç eden bu intanda elde edilen bu netice, başka hiçbir ilâçla mümkün olmamıştı. Bunlarda, hattâ intan neticesi ölen kuşlarda bile E şekilleri miktarı ekseriya mukayese hayvanlarındakinden oldukça daha azdı.

5-6 gün evel plasmodium vivax ve p. falciparum sporozoitlerle intanlanmış olan hayvan kemikleri ponksiyonlarında pigment'siz endothelial şekillerinin bulunduğunu Raffaele'in isbat etmeğe muvaffak olması da bunun için iyi bir istinat noktası teşkil eder. Tarsitano ve Lucrezi'nin de buna benzer müşahedeleri vardır. Sporozoitlerle intikal etmiş tersiana sıtmalarında çok kuvvetli nüküs temayülü bulunması, kan ile intikal edenlerde hiç olmaması, Raffaele'e nazaran sonuncu vakalarda E safhalarının intikal etmeyişindedir. Bir sıtma hastalığının nüküs temayülü için bu vaktanın ehemmiyeti böylelikle vazih surette tesbit olunmaktadır. Materiyel şimdilik azdır. Sözü geçen müşahede daha fazla materiyel üzerinde de teeyyüt ederse sıtma tedavisinde eskidenberi malûm olan, yani Plasmochine'in James tarafından birçok vakalarda ve yüksek toksik miktarlarda verilmesi halinde müşahede edilmiş olan causal prophylactique tesir ve bütün dünya literatürünün de tasdik ettiği veçhile Plasmochine sayesinde nüküs miktarının daha azalması, hayvanlar üzerinde yapılan tecrübelerle de büsbütün sübut bulmuş olacaktır.

Kedilerde Aleukocytose

Her ne kadar sadece ilmi bakımdan enteresan olsa da, 1940 senesinde yapılan diğer 2 travaydan daha bahsetmek muvafık olur: R. Gönner ve M. Schweickert ile birlikte kedilerde intanı aleukozytose üzerinde çalıştım (4). Vakıa bu tecrübenin pratikte hususi bir ehemmiyeti de vardı; çünkü Elberfeld laboratuvarlarının kedi mevcudu bilhassa 1936-37 yılında o kadar azalmıştı ki, bu ölümlerin neden neşet ettiğini aydınlatmak katî bir zaruret halini almıştı. Neticeleri kısaca tesbit edelim: Kedilerde «intanı aleukocytose» denilen hastalık fevkalâde bulaşıcı intanı bir hastalık olup deveran eden kanda beyaz küreyelerin tamamen kaybolması, kan teşkil eden uzuvlarda aplasi, barsaklarda ve barsak muhafî gıçasında iltihap tezahürleri, bazı barsak hücrelerinde ve dalakta, kemik iliğinde, mesenterial-lenfa guddelerinde ve surrenalde asidofil nüveler bulunması gibi araz gösterir ve ağlebi ihtimal bir virüs yüzünden meydana gelir. Birkaç gün içinde vakaların 70% kadarı ölümlle neticelenir. İntan geçiren kediler yüksek dereceli bir muafiyet kazanırlar ve serumları hem prophylactique ve hem de fevkalâde therapeutique tesirleri haizdir.

Farelerde Ektromelie

1940 yılındaki laboratuvar mesaimizden biri de, hayvanlar üzerinde tecrübi bir mahiyet taşır, ve provokasyonla ektromeli yaratmak meselesini tetkik eder (5). Ektromeli denilince ilk defa Marchal'ın 1930 yılında tarif ettiği, fareler arasında teammüm etmiş ve genç hayvanlarda husule gelen bir hastalık anlaşılır. Etrafta şişlik, ve madde ziyası gibi karakteristik harici arazlar gösterir. Dahilen hastalık yüzünden haracıger ve dalakta olan değişiklikler bilhassa dikkate değer. Çünkü bunlar kısa bir zaman zarfında hemen umumiyetle ölümü intaç ederler. Bu ağır tezahürler sadece sunî intanda görülür, halbuki tabii intan o kadar az değişikliklere sebebiyet verir ki, intana tutulmuş hayvanlarla sağlamları birbirinden ayırt etmek mümkün değildir. Farelerde influenza virusu ile intan verdikten sonra akciğerden yapılan preparatları hazırlarken, bu intana bağlı büyük ve şimdiye kadar malûm olmayan ve influenza intanına ait olduğu takdirde influenza virusunun iyice keşfi bakımından diğer cihetten de tetkik edilmesi

lâzım gelen tezahürlere tesadüf ederek, yukarıdaki hastalık nazarı dikkatimizi çekmişti. Çalışmamız esnasında biz, ektromeli virusunun farelerde münteşir bir halde, az veya çok zararsız bir symbiont olarak bulunduğu ve burun içine telkih suretile seri halinde provoke edilebileceği kanaatine vardık. Zaten influenza virusu muhtelif pasajlarda ektromeli virusu tarafından tesir altında kalır.

Vitamin B₁ molekülünde değişiklikler

Altıncı bir travaydan da bahsedelim. Bu çalışma F. Schultz'a ait olup, Elberfeld fabrikalarının fizyoloji laboratuvarlarında icra edilmiştir (6). Pratik tababet için ehemmiyeti olan vitamin B₁ in spesifik tesir meselesini alâkadar eder.

Öyle ekstrem vakalar vardır ki - bambaşka bir sahada misal olmak üzere «Bayer» 205 (Germanin) zikredilebilir - molekülde husule gelecek en ufak bir değişiklik terkipteki tesirin azalmasına veya yok olmasına müncer olur. Diğer maddelerde tesir tek müessir moleküle bağlı olacak şekilde spesifik değildir ve molekülde geniş değişiklikler vukuuna rağmen tesirde bir değişiklik olmaz. Bu hususta misal olarak ilk safta tabii husule gelen Vitamin K₁ (2 - Methyl - 3 - phetyl - 1,4 naphthochinon) ve K₂ (2,3 Difarnesyl - 1,4 naphthochinon) zikredilebilir ki, uzun zincir halindeki bünyenin baki kalıp kalmayacağı bahis mevzuu olamaz. 1,4 naphthochinon'un çok defa basit olan teşekkülü de vitamin K tesirini haizdirler ve naphthochinon'un bu halde kalmasının hiçbir ehemmiyeti yoktur. Hattâ 2 - Methyl - 1,4 - disuccinyl - naphthohydrochinon, normal vitamin K₁ den daha fazla müessirdir.

Vitamin B₁ in gayet sıkı bir spesifitesi olduğu hakkında şimdiye kadar umumî bir telâkki vardı. Stepp, Kühnau ve Schröder'in («Die Vitamine» 4. cü tabı 1939) kitabında, bu mesele hakkında şöyle denilmektedir :

Aneurin molekülünde husule gelecek en ufak bir tahavvül bile biyolojik tesirin tamamen kaybolmasını intaç eder».

Laqueur, Zeitschrift für Vitamin-Forschung 1938, ve Schmelkes, (Science, 1939) dahi aynı fikirdedirler, hattâ sonuncusu fevkalâde bir spesifiteden bile bahseder. Bütün bu fikirlerin, Todd ve Bergel'in (J. Chem. Soc. 1936 ve 37) vitaminlerin tadil edilmiş mühim bir seri şekillerini, farmakoloji bakımından tetkik ederek, ölçülebilir bir vitamin aktivitesi bulamamış olmasından ileri gelmiş olması muhtemeldir. Vitamin B₁ in sıkı bir spesifiteye malik olduğu kanaati Schultz'un mesaisinden (5) sonra tamamilen terk edilmiş bulunmaktadır. Kimyaker Andersag ve Westphal, vitamin B₁ in 39 homolog ve analogunu imal etmişlerdir ki, bunlarda en muhtelif substituant'lar pyrimidin veya thiazol kısmına aittir. Bunlardan 22 sinin küratif güvercin test'inde, az veya çok antineuritik olarak müessir oldukları görülmüştür. Hattâ bir vakada tesir aneurin'in fevkine çıkmıştır. Bu hâdise, pyrimidin molekülünde 2' - mevkide bulunan Methyl gurupunun yerine bir ethyl gurupu ikame etmek suretile, aneurinden yalnız bu bakımdan farklı olan bir terkipte vukua gelmiştir. Vitamin B₁ in tesir derecesi 1 ile gösterilirse, bu terkipteki derecesi 0,84 tür, yani 0,84 kısmı 1 kısım vitamin B₁ in aynı tesire maliktir. Bundan başka Vitamin B₁ in yarısı derecesinde

müessir olan 2 terkip daha bulunmuştur; bu terkiplerde de methyl gurupu yerine ethyl gurupu ikame edilmiştir. Diğer terkipler ise Vitamin B₁ in üçte biri derecesinde tesir göstermişlerdir. Tesir itibarile en zayıf olan sentetik vitamin B₁ analogu da tabii mahsulün 1/4500 i nisbetinde tesiri haizdi. Bu mesai neticesinde Vitamin B₁ in yüksek bir spesifitesi bulunduğu hakkındaki klasik kanaat bu suretle cerhedilmiş bulunuyor.

* * *

İntişar etmiş eserlerden seçtiğimiz bu kısa malûmat, ilmi tetkiklerimizin umumî gayelerinin genişliği derecesini göstermeğe tabiatile kâfi değildir. Bununla beraber okuyanlara, Alman yüksek mektep, ve müesseselerinde ve bu meyanda «Bayer» laboratuvarlarındaki ilmi mesaiye, harbin hiç sekte vermediğini açıkça göstermektedir. Elberfeld'deki «Bayer» laboratuvarlarında çalışan profesörler bilgilerini umuma arz etmektedirler, zira onların her birisi aynı zamanda Alman yüksek mekteplerinde birer kürsü işgal etmektedirler.

LİTERATÜR

- 1.) W. Kikuth ve Lilly Mudrow :
Die Entwicklung der Sporozoiten von Plasmodium canthermerium im Kanarienvogel.
Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten, 1939, cilt 145, sayfa 81-88.
- 2.) W. Kikuth ve Lilly Mudrow :
Die Umwandlung der Sporozoiten in die endotheliale Phase der Malariaparasiten.
Rivista di Malariologia 1940, cilt 19, sayfa 1-16.
- 3.) Lilly Mudrow :
Klinische und parasitologische Befunde und chemotherapeutische Ergebnisse bei der Hühnermalaria.
Archiv für Schiffs- und Tropenhygiene, cilt 44, 6. ci kitap, sayfa 257-275, 1940
- 4.) W. Kikuth, R. Gönnert und M. Schweickert :
İnfectiöse Aleukozytose der Katzen.
Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten, cilt 146, sayfa 1-17, 1940.
- 5.) W. Kikuth ve R. Gönnert :
Erzeugung von Ektrome'lie durch Provokation.
Archiv für die gesamte Virusforschung, cilt 1, kitap 3, sayfa 295-312, 1940.
- 6.) Fritz Schultz :
Über die antineuritische Wirksamkeit von Vitamin B₁ -Homologen und -Analogen.
Hoppe-Seyler's Zeitschrift für physiologische Chemie, cilt 265, sayfa 113-128. 20.8.1940.