

bile, bütün hastalığın seyri, münakaşasız bir Bang vakası olduğunu ve düşüğün sebebinin de alelâde infection'larda olan mekanizma ile değil, doğrudan doğruya hayvanlarda olan patogeni ile bu kadında düşük husule getirdiğini kabul ettirecek mahiyettedir.

Memleketimizde şimdiye kadar Bang'dan ileri gelme düşük yazılmamıştır. Esasen bütün dünya literatüründeki vakaların sayısı, son senelerde neşredilen ve klinik ve bactériologique tetkiklerle tasdik edilen 15 - 20 vakadan ibarettir.

Memleketimizde bu suretle düşük yapan Bang mevcudiyeti sabit olduktan sonra, sebebi bilinmeyen ve birçok defa frengi veya bilhassa sıtmaya atfolunan vazıh veya müphem ateşli düşüklüklerde daima bu noktanın gözönünde tutulması icap edeceği fikrindeyim. Esaslı bir tetkik, belki hem daha geniş bir sırayet tehlikesini menetmeğe, hem de birçok spontan düşüklüklerin önüne geçmeğe yardım edebilir.

Şimioterapide boya maddeleri tarihçesi

Dr. Frik, Feridun



Son seneler zarfında tedavi sahasında elde edilen başarıların, belki de en mühimmini boya maddeleri teşkil eder. Bu sebepten boya maddeleri tarihçesinden kısaca bahsetmeği faydalı buldum.

1875 te Weigert, histolojik preparatlarda mikro organismaları boyamak için anilin boyalarını kullandı. 1877 de Robert Koch, bakterioloji sahasındaki derin çalışmalarında, bilhassa tüberküloz basilini tesbit hususunda metylen mavisinden istifade etti ve bu çalışmalar boyama metodlarına bir disiplin verdi.

Paul Ehrlich, Löffler, Gram, Ziehl ve Neelsen gibi şahsiyetler aynı sahada ehemmiyetli terakkiler elde ettiler, namlarına izafe edilerek yadedilmekte bulunan Triazit - muhtelit Ehrlich usulü, Löffler metylen mavisini, Ziehl-Neelsen usulü tüberküloz basili aranması, Gram usulü boyama gibi metodlar bugün bile rağbetle kullanılmaktadır.

1888 de Chenzinsky, ilk defa olarak malarya parazitlerini, eosin - metylen mavisini mahlûlü ile boyamağa muvaffak oldu. 1891 de ise Romanowky, muzaaf boyama metodunu buldu. Bu metod biraz karışık olduğundan, bunun ıslâhı ile temin edilen, Giemsa metodu bugün kullanılan metoddur.

1889 da E. Behring ve 1890 da R. Koch tarafından Triphenyl - Methane gurupundan bazı boya maddelerinin, bakterileri öldürücü tesirleri tesbit edildikten sonra, boya maddelerinin tıbda kullanılması fikri doğdu ve methyl-

violett, Dahlia mavisi, Cyanin ve Malachite yeşili gibi boyalar tedavide kullanılmağa başlandı, bunların bir kısmı bugün dahi kullanılmaktadır.

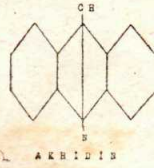
1891 de Ehrlich ve Guttman, methylen mavisini şimioterapik olarak malaraya parazitlerine karşı ilk defa zerk suretinde tatbik ettiler. 1897 de Ehrlich ve çalışma arkadaşları malarya parazitleri üzerine şimik maddelerin tesirlerini öğrenmek ve hastalık amiline karşı tevcih edilen spesifik tesirli bir madde bulmak hususunda sistematik tecrübeler yaptılar, fakat bu sahada devam etmediler. Sonraları Trypanosom ilâci ve Salvarsan bulmak hususunda Ehrlich'in takip ettiği metodlar ise, şimioterapi prensiplerinden başka birşey değildi.

Ehrlich ve çalışma arkadaşlarının sistemli şimioterapi çalışmaları, Trypanosomlarla enfekte olan hayvan vücutlarında, uzviyet hücrelerine zarar vermeden Trypanosomları imha etmek esasına dayanıyordu. Laveran ve Mesnil tarafından tecrübe objektı olarak kullanılan ve trypanosomla enfekte edilmiş bulunan sıçanlarda, önceden Benzo - purpurin grubu boya maddeleri kullanıldı ve bu hususta Trypan kırmızısı boya maddesinin şiddetli trypanosom öldürücü olduğu tesbit edildi. Bununla beraber elde edilen bu neticeler tedavi bakımından hiç de tatmin edici değildi. Bir Benzidin boya maddesi olan Trypan mavisi ise bu sahada bir terakki hatvesi oldu ve bilhassa cenubi afrikadaki intanlı hayvan hastalıkları ile mücadelede uzun yıllar mühim hizmetler ifa etti. Diğer bir boya grupundan olan Tryphenil methan'dan istihsal edilen Tryparosan ise, trypanosom intanlarına karşı muntazam ve devamlı profilaksiyi temin etti.

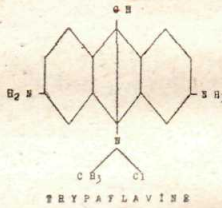
Buraya kadar zikredilen çalışmalar ve bundan sonra «Bayer» 205 (Germanine) bulunması suretile elde edilen terakkiler her ne kadar esaslı tecrübelerden sayılamazlarsa da, tıpkı sarı renkli olmasına rağmen bir boya maddesi olmayan ve bu mevzu ile alakası bulunmayan Salvarsan'ın keşfinde takip edilmiş olan büyük tecrübe serileri gibi, çok mühim nazım ve öğretici roller ifa etmeleri bakımından, tarihi kıymeti haizdirler. Ehrlich tarafından, tam bir surette tekemmül etmiş, Nagana intanı ile hasta sıçanlarda, ilk defa olarak bir arsenik müstahzarı olan Arsacetine tatbikile, ölümlerinden 12-24 saat evel şifa temini, (Therapia sterilisans magna) gayesini tahakkuk ettirince, bugünkü şimioterapide de sterilisatio magna gayesi tedaviye esas teşkil etmiştir. Mal de Caderas'lı bazı sıçanlarda elde edilen ve nüküsusüz şifayı temin eden Trypan kırmızısı, boya maddeleri için ümit uyandıрмаğa yol açtı (Paul Ehrlich - Festschrift 1914, sayfa 564).

Şimioterapide mühim bir hâdiseyi de, Tryparosan maddelerinin, aynı istihsal şartlarına uygun olarak hazırlanmalarına rağmen, eski imâl edilenlerle yenileri arasında tesir bakımından görülen farkların araştırılması teşkil eder. Bu araştırmalar neticesinde, bu farkın, fabrikasyon esnasında talî bir reaksiyonun husule getirdiği ve Akridin serisine dahil bulunan ve daha iyi tesir temin eden bir maddeden ileri geldiği anlaşıldı. Bu Akridin, aslında henüz bir boya maddesi değildi, bilâkis organik bir base olup 3 nüveli bir karbon hidrat olan anthrazene'e azot ilâvesile bir metyl gurupu (CH-) girmesinden husule gelmişti. Taş

kömürü katranında mevcut olduğu gibi, ayrıca sentetik olarak da istihsal edilebilir.



Karakterinde bulunan yüksek semmiyet ve şiddetli lokal tahriş tesirlerine rağmen, şimioterapik maddelerin ana mahsulü olması bakımından, pek büyük bir ehemmiyete maliktir. Ehrlich mektebi, daha o zaman, akrinin sarısı, akrinin orange, diamant phosphin v.s. gibi istihsalı kolay ve sanayide kullanılan akrinin boyaalarının tesirlerini tecrübe ederek, bunlardan bir kısmının cidden müessir olduklarını, fakat şimioterapi indekslerinin elverişli olmamasından dolayı insanlarda kullanılmıyacağını tesbit etmişti. Bütün bu mürekkepler amin gurupunu ihtiva ettikleri gibi, aynı zamanda methyl gurupunu da ihtiva etmekte idiler. İlk tecrübelerden çıkarılan hükümlere göre, karbon nüvesine bağlı methyl'in tedaviye elverişli olmadığı zannedilerek, methyl ihtiva etmeyen terkipler ihzarına çalışılmış ve birçok emekler sarfedildikten sonra 1917 de Trypaflavine (3,6 diamino - acridin) boya maddesi hazırlanmıştır.

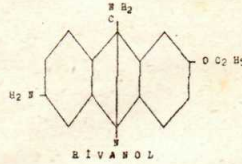


Trypaflavine'in ilk iki hecesi olan Trypa, trypanosom üzerine olan iyi tesirinden, ve son iki hecesi olan flavine ise şiddetli sarıya boyamasından mülahem olmuştur. Trypanosom ilacı olarak Trypaflavine mühim bir mevki kazanmamış olmakla beraber, 1917 de Browning tarafından yapılan araştırmalar neticesinde, fevkalâde bakterisid tesirinden dolayı yaralarda mükemmel bir antiseptik olduğu tesbit edildi. Sonraları bu tesir Kolle, Ritz, Schlossberger tarafından teyit edilmiştir. Büyük dünya harbinde İngilizler Trypaflavine'i sey-yar hastanelerde intanların tedavisinde büyük muvaffakiyetlerle kullandılar. Habis ödem amili (E. Frankel), streptokok, gonokok, meningokok, mikroköküs melitensis, difteri basilleri (Braun, Neufeld, Schiemann, Fürstenau) ve bunlardan başka stafilokok v.s. üzerine olan parlak tesiri her tarafta tasdik edildi. Vücut hücrelerine herhangi bir zararlı tesiri olmadığı ve kan devarnında canlı olarak bulunan bakterileri imha edici tesire malik olduğu, yalnız adale zerklerinin lokal zararlar husule getirdiği hakkındaki esaslı travay 1919 da Robert Koch enstitüsünden Neufeld ve Schiemann tarafından yazılmıştır. Try-

paflavine tesirinin serum muvacehesinde arttığı ve diğer birçok dezenfeksiyon maddelerinde olduğu gibi tesirinin kaybolmadığı Browning tarafından ispat edilmiştir.

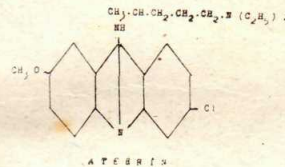
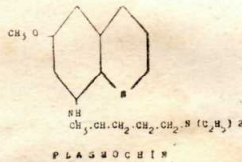
Daha sonraları yapılan etraflı araştırmalar, köpek ve sığırlardaki Piroplasmose (Domagk, Kikuth) ve yakın zamanlarda ise Psittacose gibi diğer bazı hastalıklarda da müessir olduğunu (Koch, D. M. W. 1940, sayı 32, sayfa 877) gösterdi.

1919 da Roser ve Jensch tarafından mühim bir Akridin derivativesi olan Rivanol (6,9 diamino - acridin) bulundu. Rivanol dahi kuvvetli bir dezenfektan olarak kısa bir zamanda revaç budu. Ticarete lactate halinde bulunur.



Rivanol'un tesiri dahi serum muvacehesinde azalmaz, nesicler ve mafsalların hassas sahalarında 1 : 400 kesafetindeki Rivanol hiçbir zarar husule getirmeden tahammül edilir (intanlı mafsal boşlukları yıkamaları, Klapp 1921). Cerrahide pek çok istitbap sahasına malik olduğu ve septik hastalıklarda kıyhli prsoslere zerk v. s. şeklinde kullanım yeleri olduğu da kısa bir zamanda meydana çıktı. Urchs ve Peter tarafından amipli dizanteriye olan tesiri keşfedildi ve Schumann tarafından iltihaplı barsaklarda spasmolitik müessir olduğu görüldü. Morgenroth, bilhassa yara intanlarında kullanmak suretile yüksek dezenfektan tesirini isbat etti.

1924 te Schulemann, Schönhöfer ve Wingler ile Röhl tarafından methylen mavisinin malaryadaki bazı güzel tesirleri göz önünde tutularak, bazı moleküllerini sistematik bir surette değiştirmek suretile yapılan etüdlar neticesi nihayet müessir Akridin derivativesi elde edildi. Bu suretle önce Chinolin gurupundan Plasmochine ve bunu müteakip Acridin gurupundan Atébrine ise Mietseh ve Maus tarafından ihzar edildi.



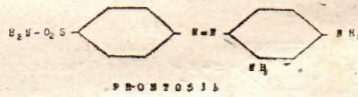
Her iki müstahzarda amin gurupunun basique bir alkyl nüve molekülü mevcut olup, bu molekül methylen mavisinde müessir olan aynı nüve melekülüdür. Plasmochine, gametler üzerine olan spesifik tesiri haricinde başka bir

kullanış sahası balamadığı halde, Atébrine şizontlar üzerine olan parlak tesirinden başka son zamanlarda Lamblia ve Leishmania hastalıklarında da müessir olduğu ispat edilmek suretile (Brumpt 1937 ve Flarer 1938) yeni endikasyon sahaları kazandı.

Daha yeni diğer bir akrinin derivesi de Acranil (Chlor methoxyacridyl-aminopropanol) olup, Lamblialara karşı spesifik tesire malik olduğu tesbit edilmiştir.

Buraya kadar zikredilen şimioterapi ilâçlarının tesir mekanizması hastalık amilleri üzerine az çok doğrudan doğruya tesir şeklinde vuku bulduğu, gerek in vitro olarak ve gerek Jancsó tarafından elegant bir şekilde yapılan tecrübelerle trypanosomlarda teraküm eden Trypaflavine fluoresansının isbatı suretile teyit edilmiştir. Halbuki diğer şimioterapik boya maddeleri gurupunda ise bambaşka bir şekilde tesir husule gelmektedir. Her ne kadar akrinin dezenfektan maddelerinin hepsinde aynı müşterek tesir mekanizması olmadığı ve bazılarına göre bunlardaki tesirin vücudün müdafaa kuvvetlerini tahrik etmek suretile, bazılarına göre de antikorlar husule getirmek suretile vukua geldiği kabul edilmekte ise de, akrinin dezenfektan maddelerinin in vitro tesirleri münakaşa kabul etmeyecek kadar aşikâr ve hastalık amilleri üzerine direkt olarak vaki olmaktadır. Bu tesir gonokok ve meningokokların 1/300,00 - 30.000.000 nisbetide Trypaflavine ile buyon kültürlerinde öldürülmesi veya neşvünemalarının durdurulması ile isbat edilir.

Şimioterapik ilâçların tesir mekanizması, azo boya maddeleri gurupunda tamamilen başka bir şekildedir. Azo kelimesi azot kelimesinin ilk hecesinden alınmıştır. Her azo terkininde 2 azot atomu - N=N - birbirine kilitlenmiş bir halde bulunur. Azo boya maddelerinin en mühimi Prontosil' (4 - Sulfonamid-2', 4' - diaminoazobenzol) dir.



Bu madde in vitro hemen hiçbir tesire malik olmadığı halde, ancak in vivo olarak, enfekte bir uzviyette antibakteriel kudreti haizdir. Bu hususiyet şimioterapi ile uğraşanların tecrübelerini güçleştirmeğe bir sebep olmuş ve Domagk ise, bakteriel hastalıkların şimioterapisinde kendinden evel hayal sukutuna uğramış olanlar tarafından tesbit edilen, bazı terkiplerin muayyen bazı sahalardaki hususî başarılarını göz önünde bulundurarak, nihayet birçok güçlüklerle uğraştıktan sonra şimioterapi meselesinin bu karanlık kısmını da aydınlatmağa muvaffak olmuştur. Prof. Domagk, 1924, Virchow arşivinin 235. ci sayısında bu husustaki fikirlerini neşretmiş, fakat Prontosil'in bulunması için daha 11 sene geçmesi icap etmiştir. Prontosil rubrum'un cediti olan Chrysoidin veya 2,4 diaminoazobenzol, daha 1913 senesinde Eisenberg tarafından tecrübe edilmişti. Bu madde in vitro bakterisid karakter gösterdiği halde, enfekte hayvanlarda mühim bir

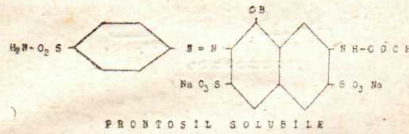
tesir ifa etmemişti. İdrar dezenfektanı olarak tavsiye edilmiş olan azo mürekkeplerinden phenyl azo 2,6 diaminopyridin dahi 1914 te Tschitschibadin ve Seide tarafından kullanılmış ve pyridium adıyla tanınmıştı. Dohrn ve Died-



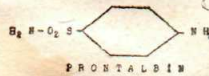
Prof. Domagk

rich tarafından sentetise edilen 2'- bu-toxy-pyridyl - 5,5 azo-2,6 diaminopyridin ve 1930 da Ostromyslensky tarafından elde edilen 4 ethoxy 2,4 diaminobenzol ise, streptokok ile enfekte hayvanlarda tamamen tesirsiz kalmışlardı. Elberfeld laboratuvarlarında kimyaker Mitsch ve Klarer ile Prof. Domagk'ın birlikte çalışmaları neticesi, nihayet Sulfonamide ihtiva eden azo mürekkebi elde edildi ve sıçanlarda streptokoklara karşı müessir maddenin bulunması suretile nihai zafere varıldı (1935). Sulfonamide'li azo boyaları 1909 senesinde dahi «Bayer» kimyakerleri tarafından kullanılmıştı. Fakat o zamanki kullanım sahası sınaî boyacılık idi. Prof. Hörlein, müdürü bulunduğu «Bayer» araştırma laboratu-

varlarında (Elberfeld), «Bayer» 205 tecrübeleriyle tanınmış kimyaker Dr. Dressel ve Dr. Kothe ile birlikte bu gurupa ait boya maddelerini sentetise etmeğe muvaffak oldu. Ancak Klarer ve Mietsch tarafından Prontosil rubrum ve bunun daha komplike bir şekli olan münhal Prontosil solubile bulunmasından sonra, büyük bir muvaffakiyet eldedilmiş oldu.



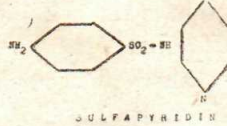
Bu keşiften sonra sulfonamide müessir maddesini ihtiva eden ve diğer bazı cezirler ilâvesile teşkil edilen yeni bazı boya maddeleri dahi tababette değerli mevkiler elde ettiler. Bunlar meyanında beyaz Prontosil olan Prontalbin, (p-Aminopenyl - Sulfonamide),



ve gonokoklar üzerine spesifik tesiri olan Uliron 4 - (4'- amino benzol - Sulfonamido - benzol - Sulfondimethylamid) ve daha müessir olmakla beraber, daha iyi tahammül edilen şekli olan Neo-Uliron,



ve son zamanlarda pnomokoklar üzerine spesifik tesiri görülen Sulfapyridin (p-Aminobenzolsulfonamido pyridin) en başta gelirler. Bununla beraber Leva-



diti tarafından 1938 de teyit edilen ve hastalık mihrakı üzerine elektif absorp-tion karakterine malik olan Prontosil rub- rum, daima aynı değerli mevkii mu- hafaza etmektedir. Prontosil'in streptokoklu hastalıklar haricinde dahi yüksek tesirlere malik olduğu, neşredilen birçok makalelerle tasdik edilmektedir. Bil- hassa trahomda ve son zamanlarda ise çiçek hastalığında (Hinojar ve Cor- vacho, Archiv. f. Schiffs- und Tropenhygiene, Tom 44, sayı, 8-9, 1940) parlak tesirleri görülmek suretile kullanış sahası giittikçe genişlemektedir.

Boya maddelerinden bilhassa sulfonamide gurupunu ihtiva edenler hakkın- da henüz son söz söylenmiş değildir. İstikbal, bu maddeler için büyük vaatlerle dolu görünmektedir. Biz, doktorlar için buna sevinmemek mümkün değildir.

Harpte Nöro - Psikiyatri

Prof. Dr. Gökay, Fahrettin Kerim
Tıp fakültesi Asabiye kliniği



1914-1918 ve 1939 dünya harplarından alınan dersler arasında savaş alanında ve cephe gerisinde Nöro-psikiyatrinin oynadığı ehemmiyetli hizmet ilk safta gelmektedir. Bu defaki dünya harbi başlangı- cında Polonya muharebelerini müteakip Paris'te ya- pılan Cerrahî Cemiyeti toplantılarında, bilhassa kılıf cerhalarının ehemmiyeti noktasından Nöro - şirürji mevzuları üzerinde hararetli konuşmalar yapılmıştı. Harpte Nöro-psikiyatri'nin rolü iki cihetten mühim- dir. Bunların biri harp mınakasında çarpışanlara, diğeri de cephe gerisi vatandaşlarına aittir. İkinci

dünya savaşının bir hususiyeti de, başlangıçta sinir harbi ismile adlanmasıdır. Halk ruhiyatı bakımından telkinin insan maneviyatı üzerindeki tesirini göze