

Avianize Kelev Kuduz aşısı ile Semple tipi Kuduz aşısının köpeklerde meydana getirdiği muafiyetin Serolojik olarak tesbiti

*(Bu araştırma Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumunun
VHAG - 13 No. lu projesine göre ve Kurumun desteğiyle yapılmıştır.)*

Mükerrem **GÜLEY** (*)

Mehmet **TOKER** (**)

ÖNSÖZ

Memleketimizde oldukça yaygın bulunan ve zoonoz olması dolayısıyla insanlar için büyük tehlike arzeden kuduz hastalığında, köpek ve kedilerin profilaktik olarak aşılınması mücadelenin esasını teşkil etmektedir. Bugün bütün dünyada inaktiv aşılar yerini birçok üstünlüğünden dolayı aktif aşılara terketmektedir. Biz de, memleketimiz şartları için uygun bulduğumuz avianize aktif Kelev kuduz aşısını inaktiv Semple kuduz aşısı ile nötralizan antikor aramak suretiyle mukayese ettik.

LİTERATÜR BİLGİSİ

Kuduz hastalığının yayılmasında ve insanlara naklinde köpeklerin en önemli rolü oynadığı çok eski zamanlardan beri bilinmekte idi. Fakat hastalığın tedavi ve kontrol altına alınması fikri ilk defa Pasteur zamanında başlar. Pasteur (23) evvelâ köpeklerin aşılmasının icap ettiğini düşünerek kendi sistemi ile kuduz virusunu attenué etmeğe muvaffak oldu. Virus Fix adını verdiği bu virus ile enfekte ettiği tavşanların medulla spinalislerini aşı olarak kullandı. Aşılanan köpeklerde immunité meydana geldiğini tesbit et-

(*) Kuduz Laboratuvarı Şefi.

(**) Kuduz Lab. Asistanı.

tikten sonra aynı aşığı kuduz hayvan tarafından ısırılan insanlara da tatbik etti.

Bu çalışmalardan sonra 1940 yılına kadar dünyanın her tarafında ya Pasteur aşısı yahut ta Pasteur aşısının modifikasyonları kullanıldı. Bu aşılar, memelilerin kuduz virusile enfekte edilmiş nerf dokusundan hazırlanmakta olup ya canlı veya muhtelif metodlarla inaktive edilmiş şekilde istihsal edilmekte idi. Bunlardan en çok kullanılanı Fermi aşısı ve modifikasyonu olan Semple aşısı idi (11, 27). Fenolle inaktive edilen bu aşı, uzun seneler köpeklere koruyucu olarak tatbik edilmiş fakat immunitenin kısa oluşu, Burkhart ve arkadaşlarının (7) bahsettiği gibi aşıdan mütevellit neuroparalitik arazların görülmesi, araştırmacıları başka kuduz aşıları üzerinde çalışmaya sevketmiştir.

1937 yılından beri kuduz virusunu Embriyonlu tavuk yumurtasında üretme denemeleri başlamış, ilk zamanlarda embriyo ve membranlarını enfekte etmeğe muvaffak olunamamıştır. Rooyan ve Rhodes (26) un bildirdiğine göre Gligler, Bernkoph daha sonraları Sigurdsson ve Dawson intraserabral ve intraoküler yolla embriyoyu enfekte etmeğe muvaffak olmuşlar ve bu virusun diğer hayvanlar için patogenitesinin azaldığını kaydetmişlerdir. Nerf dokusundan yapılan aşılarından yumurta aşılara esas dönüş, Koprowski ve Cox'un (22) uzun çalışmaları sonucu, bugün Flury adı ile tanılan suşun embriyoya adaptasyonundan sonra olmuştur. Daha sonra Komarov ve Hornstein (17) iki Fix, dört sokak kuduz virusunu embriyolu tavuk yumurtasında ürettiler, kuduz bir köpekten izole edilen ve Kelev adı verilen suş aşikâr bir modifikasyon göstermiş, ileri yumurta pasajında dahi antijenik kudretini muhafaza etmiştir.

Son zamanlarda doku kültürü çalışmaları ve bunlardan hazırlanan aşılar büyük önem kazanmağa başlayınca kuduz virusundan da canlı ve inaktive aşılar yapılmıştır. Cabasso ve arkadaşları (8) LEP Flury (40 - 50 yumurta pasaj) kuduz virusunu, Dean ve arkadaşları (10) keza LEP suşunu, Wiktor ve arkadaşları (31) HEP Flury (180. yumurta pasaj) ve CVS (standart Challenge Virus) viruslarını muhtelif doku kültürlerinde üreterek hazırladıkları aşılarından iyi sonuçlar aldıklarını bildirmişlerdir.

Çeşitli kuduz aşıları arasında en iyi muafiyet veren, ucuz ve istihsalı kolay olanı tesbit için araştırmacılar tarafından mukayeseli olarak birçok mesai yapılmıştır.

Koprowvki ve arkadaşları (20) üç canlı, bir fenolle inaktive edilmiş aşığı köpeklerde denemişler, aşıli köpeklerin hepsinden nötralizan antikor tesbit etmiş ve epruveden iyi sonuç almışlardır. Gomez ve arkadaşları (12) avianize Flury kuduz aşısı ile beyin dokusundan hazırlanarak kloroformla inaktive edilen (Kelser) aşılarını sığırlarda mukayeseli olarak denemişler, hayvanlardan muayyen zamanlarda kan alarak serumlarında antikor aramış ve aşılamadan bir sene sonra kontrollarla epruveye tabi tutmuş, Flury aşısı ile aşılananların diğerine nazaran daha iyi muafiyet verdiğini tesbit etmişlerdir. Atanasiu ve arkadaşları (3, 4) HEP Flury, Semple ve ördek embriyosundan hazırladıkları aşılarını insanlarda tecrübe etmişler, yapılan nötralizasyon testlerinde Flury aşısını diğerlerinden üstün bulmuşlar, altı ay sonra verilen kamçılıyıcı (booster) bir dozdan iyi netice alındığını bildirmişlerdir. Buggy (6) Semple aşısı ile —25°C. muhafaza edilen canlı virusu farelerde denemiş her ikisinin de zamanla titresinden ve immunizan kudretinden çok şey kaybettiğini tesbit etmiştir. Araştırmacı, kuduzda iyi bir muafiyet temininin aşılardaki canlı virus miktarına bağlı olduğu kanaatine varmıştır. Bindrich ve Kuwert (5) inaktiv Hempt aşısı ile canlı Högyes aşısını 3-6 aylık köpeklere vermişler aşılamadan evvel ve aşıladıktan sonra köpeklere sokak virusu inoküle etmişler her iki halde de Högyes aşısının daha üstün olduğunu bildirmişlerdir. Almassy ve Szaboszucs (1) avianize Kelev, avianize Högyes, koyun beyni canlı doku aşısı ve koyun beyni inaktiv doku aşılarını farelerde ve köpeklerde denemişler, koyun beyni dokusundan hazırlanan canlı aşığı diğerlerinden üstün bulmuşlardır.

Bu çalışma, uzun yıllardan beri kullanılmakta olan Semple aşısı ile lâboratuvarda yeni hazırlamakta olduğumuz avianize canlı Kelev aşısının köpeklerimizdeki bağışıklık durumunu, nötralizasyon testleriyle tesbit etmek ve değerlendirmek amacıyla ele alınmıştır.

MATERYAL VE METOD

Aşılar :

Avianize Kelev kuduz aşısı : Kelev suşu 1950 yılında kuduz bir köpekten izale edilmiş olup Komarov ve Hornstein (17) tarafından embriyolu tavuk yumurtasına adapte edilmiştir. Bu suş ileri yumurta pasajlarında da antijenik kudretini muhafaza etmekte, intraserabral veya intramüsküler olarak fare, tavşan ve hamsterlere inoküle edildiğinde hastalık tevlit etmemektedir.

Kelev suşu 101 inci yumurta pasajında olduğu halde lâboratuvarımıza gelmiş, yumurta ekimleri, embriyonun toplanması ve ezilmesi Koprowski'nin (19) protokoluna göre yapılmış, aşı istihsalinde elde edilen aşının titresi ve potansı testi Tel - Aviv'de aşının istihsal edildiği lâboratuvarda tatbik edilen metoda göre uygulanmıştır (15).

Kelev virusu ile yumurta sarısına inokülasyon yapılan 7 günlük embriyolu tavuk yumurtaları 10 gün inkubatörde bırakıldı, 10 uncu gün canlı kalan embriyolar toplanarak miksatörde ezildi. (%2 pepton, %10 laktos, distile su pH 7.2) ile %50 suspansiyon yapıldı, 2.5 ml. bir doz olmak üzere ampullere taksim edilerek lofilize edildi ve +4°C. da saklandı. Kuru aşının 2 - 4 günlük yavru farelerde titresi yapıldı LD₅₀ 10^{-5,63}/0.03 olarak tesbit edildi. Aşı kullanılacağı zaman 2,5 - 3 ml distile su ile sulandırıldı.

Simple kuduz aşısı: Bu aşı 1946 yılından beri Tarım Bakanlığınca kabul edilen protokola göre lâboratuvarımızda istihsal edilmektedir. Virus Fix (Pasteur) inoküle edilen keçilerin beyinleri toplanarak %0,5 fenollü tuzlu su ile %10 beyin dokusu suspansiyonu yapıldı, aşının temizlik, zararsızlık kontrolü ve Habel (13) metodu ile potansi testi uygulandı. Bu denemede kullanılan aşı epruve virusunun 1600 LD₅₀ sine karşı fareleri korumaktadır.

Kelev ve Simple aşılarının titrasyon ve potansi testlerinde %50 titreler Reed ve Muench (24) metoduna göre hesaplanmıştır.

CVS (Standart Challenge Virus) : Kelev suşu ile beraber İsrail'den getirilmiş lâboratuvarda her altı ayda bir farelerde pasaj yapılarak idame ettirilmiştir. Virus ihtiva eden fare beyinleri %2 beygir serumu ilâve edilmiş distile su ile 1/10 oranında suspansiyon yapılarak -20°C. da muhafaza edilmektedir. Bu denemede aşılardan potansi ve serum nötralizasyon testlerinde epruve virusu olarak kullanılmıştır. CVS'in titresi LD₅₀10^{-5,75 - 6,50}/0.03 arasında değişmektedir.

Tecrübe Hayvanları : Nötralizasyon testleri için 3 - 4 haftalık 3250 adet beyaz fare, aşılardan kontrolü için altı aylıktan büyük 20 adet muhtelif cins, yaş ve irilikte köpek kullanıldı. Köpekler aşılanmadan evvel onbeş gün müşahedede tutuldu.

Serum Nötralizasyon testi : Koprowski (19) tarafından bildirilen metoda göre uygulandı. Köpeklerden alınan kan serumları 56°C da yarım saat inaktive edildi. Tecrübenin birinci ve

üçüncü ayında alınan serumların sabit miktarı CVS kuduz virusunun on'ar misli artan dilüsyonlarıyla karıştırıldı (Quantitative). Aşılamayı müteakip altıncı ve onikinci aylarda alınan serumların ise, iki misli artan dilüsyonları CVS kuduz virusunun sabit dozu (100 LD₅₀) ile eşit miktarda karıştırıldı (Qualitative) metod. Serum ve virus karışımları bir saat 37°C, yarım saat +4°C. da bırakıldı. Her dilüsyon için beş adet fareye 0,03 ml intraserebral olarak inoküle edildi. Tecrübe devam ettiği müddetçe serum - virus karışımı buz içinde, muhafaza edildi. İnoküle edilen fareler 14 gün müşahade tutuldu. Aşılamanın beşinci gününden itibaren ölen ve araz gösterenler kaydedildi, neticede serumların protektiv titreleri Reed ve Muench metoduna göre hesaplandı.

Köpeklerin aşılınması: Tecrübeye alınan 20 adet köpeğin aşılınmadan evvel SN testleri için kanları alındı ve aynı gün on'una kalçadan intramüsküler olarak 2,5 ml liofilize Kelev aşısı, on adedine de omuz gerisine deri altı yoluyla 10 ml Semple aşısı verildi. 14 gün sonra Semple ile aşılananlara 10 ml aşı tekrar inoküle edildi. Her iki gruptan beşer hayvan ilk aşılamadan altıncı ayında revaksine edildi. Bu köpeklerden evvelâ kan alındı sonra beş adedine 2,5 ml Kelev aşısı, beş adedine de 10 gün ara ile 10'ar ml Semple aşısı verildi.

SONUÇLAR

Aşılamadan önce ve aşılamadan birinci, üçüncü, altıncı ve onikinci aylarında yapılan serum nötralizasyon testlerinin sonuçları cetvel I ve II'de görülmektedir.

Semple aşısı ile aşılanan köpeklerde (Cetvel : I), 1 No. lu köpeğin aşılamadan evvel alınan serumunun 1/2 dilüsyonunda antikor tesbit edildi. 1, 5, 8 numaralı köpeklerde birinci ay, 1, 2, 3 numaralı köpeklerde üçüncü ay, 1, 2, 3, 8 numaralıların altıncı ay serumlarında antikor tesbit edildi. Altıncı ayda revaksine edilen 2, 3, 4, 5, 6 numaralı köpeklerin revaksineden sonraki birinci ay serumlarının antikor titrelerinde derhal bir yükselme müşahade edildi. Bütün köpeklerin onikinci ay serumlarında; revaksine edilenlerden, 4 adedinde biraz düşmekle beraber antikor devam etmekte, diğerlerinde ise ölçülebilecek bir antikor tesbit edilememiştir.

Kelev aşısı (Cetvel : II) alan köpeklerden 12 ve 14 numaralı- lar birinci ay, 12, 14, 17 numaralılar zayıf, 18 ve 20 numaralılar kuvvetli olmak üzere üçüncü ay, 16 numaralı köpek müstesna di- ğerlerinin hepsinin altıncı ay serumlarında nötralizan antikor tes- bit edildi. Altıncı ayda tekrar aşılanan 5 adet köpeğin aşılanmanın birinci ayında alınan kan serumlarında, altıncı aydan biraz farklı olmak üzere nötralizan antikor bulundu. İlk aşılanmanın onikinci ay serumlarında ise 16 numaralı köpek müstesna tek aşılananlar ve revaksine edilenler dahil dokuz köpekte ölçülebilen antikor tes- bit edilmiştir.

CETVEL : I

Simple Aşısı İle Aşılanan Köpeklerin Serum Nötralizasyon Testleri

Köpek No.	Aşılamadan evvel Ant. (1)	Serumların Nötralize ettiği Virus LD ₅₀ (2)		Serumların minimal protektif titreleri (3) 6. ay Revak- sine edilen- lerin 1. ayı 12. ay		
		1. ay	3. ay	6. ay	1. ayı	12. ay
1	Ant. var	27 LD ₅₀	4 LD ₅₀	1/2		Ant. yok
2	Ant. yok	Ant. yok	9 LD ₅₀	1/150	1/2024	1/85
3	Ant. yok	Ant. yok	1 LD ₅₀	1/32	1/80	1/75
4	Ant. yok	Ant. yok	Ant. yok	Ant. yok	1/250	1/500
5	Ant. yok	3 LD ₅₀	Ant. yok	Ant. yok	1/4	1/4
6	Ant. yok	Ant. yok	Ant. yok	Ant. yok	1/8	Ant. yok
7	Ant. yok	Ant. yok	Ant. yok	Ant. yok		Ant. yok
8	Ant. yok	2 LD ₅₀	Ant. yok	1/8		Ant. yok
9	Ant. yok	Ant. yok	Ant. yok	Ant. yok		Ant. yok
10	Ant. yok	Ant. yok	Ant. yok	Ant. yok		Ant. yok

(1) Serumların 1/2 dilüsyonları Virusun 100 LD₅₀ ile karıştırıldı.

(2) Serumun sabit miktarı Virusun 10⁻¹ — 10⁻⁶ dilüsyonları ile karıştırıldı.

CVS'in titresi normal serum muvacehesinde 1. ayda LD₅₀ 10⁻⁵
3. ayda LD₅₀ 10^{-4.63}

(3) Serum dilüsyonları virusun 100 LD₅₀ ile karıştırıldı.

C E T V E L : II

Avianize Kelev Aşısı İle Aşılana Köpeklerin Serum Nötralizasyon Testleri

Köpek No.	Aşılamaadan evvel Ant. (1)	Serumların Nötralize ettiği Virus LD ₅₀ (2)		Serumların minimal protektif titreleri (3) 6. ayı Revaksine edilenlerin 1. ayı 12. ay		
		1. ay	3. ay	6. ay	1. ayı	12. ay
11	Ant. yok	Ant. yok	Ant. yok	1/10	1/16	1/8
12	Ant. yok	17 LD ₅₀	1 LD ₅₀	1/8	1/8	1/16
13	Ant. yok	Ant. yok	Ant. yok	1/16	1/64	1/25
14	Ant. yok	2 LD ₅₀	3 LD ₅₀	1/40	1/1030	1/250
15	Ant. yok	Ant. yok	Ant. yok	1/2	1/3	1/2
16	Ant. yok	Ant. yok	Ant. yok	Ant. yok		Ant. yok
17	Ant. yok	Ant. yok	8 LD ₅₀	1/8		1/4
18	Ant. yok	Ant. yok	170 LD ₅₀	1/25		1/5
19	Ant. yok	Ant. yok	Ant. yok	1/16		1/5
20	Ant. yok	Ant. yok	48 LD ₅₀	1/8		1/2

(1) Serumların 1/2 dilüsyonları Virusun 100 LD₅₀ ile karıştırıldı.

(2) Serumun sabit miktarı Virusun 10^{-1} — 10^{-6} dilüsyonları ile karıştırıldı.

CVS'in titresi normal serum muvacehesinde 1. ayda LD₅₀ 10^{-5}
3. ayda LD₅₀ $10^{-4.63}$

(3) Serum dilüsyonları virusun 100 LD₅₀ ile karıştırıldı.

TARTIŞMA

Araştırmanın sonuçlarına göre canlı avianize Kelev ve inaktif Semple kuduz aşılıariyle aşılana köpeklerde az veya çok homolog bir antikor teşekkül etmektedir. Avianize Kelev kuduz aşılıariyle aşılanaalarda nötralizan antikor aşılamanın birinci ayında başlamış, bir köpek müstesna diğerlerinde bir sene devam etmiştir.

Inaktif Semple aşılıariyle aşılanaalarda ise, antikor yine birinci ay başlamış, altıncı ayda revaksine edilenlerden dört köpek müstesna diğerlerinin hiç birisinin onikinci ay serumlarında antikor tesbit edilmemiştir. Diğer arıştırıcıların canlı ve inaktif aşılıari yaptıkları mukayeseli denemelerde buna benzer neticeler görülmektedir.

Gomes ve arkadaşları (12) avianize Flury ve kloroformla inaktive edilen Kelser aşısını sığırlara tatbik etmişler, canlı aşığı alanlarda hem nötralizan antikor hem de eprüveye tahammül daha üstün bulunmuştur.

Bindrich ve Kuwert (5) canlı Högyes, inaktif Hempt aşılarının köpeklerde mukayeseli denemesinde, inaktif aşıda dördüncü hafta tesbit edilen antikorun sekizinci haftada ise pek az köpekte mevcut olduğunu, canlı Högyes aşısını alanlarda antikorun 23 üncü günü başladığını ve eprüvede Högyes aşısının daha müessir olduğunu tesbit etmişlerdir.

Koprowski ve Black (20) üç canlı, bir inaktif aşı ile köpeklerde yaptıkları tecrübeye, homolog kuduz antikoru tesbit ettiklerini, en yüksek antikor titresinin aşılamanın 22 nci gün olduğunu 60 ıncı gün yapılan eprüvede ise avianize ve inaktif aşı alanlardan birer adet köpeğin öldüğünü bildirmişlerdir.

Bugyaki (6) Semple aşısı ile -25°C da muhafaza edilen canlı virusu farelerde denemiş, kuduzda iyi bir immünite, aşısındaki canlı virusa ve canlı virus miktarına bağlıdır demiştir.

Almassy ve arkadaşları (1) avianize Kelev, Högyes, koyun beyninden istihsal edilen aktif ve yine koyun beyninden istihsal edilen inaktif dört aşığı köpek ve farelerde denemişler, en iyi neticeyi koyun beyninden istihsal edilen aktif doku aşısından aldıklarını bildirmişlerdir.

Denememizin altıncı ayında, Semple aşısı ile revaksine edilen köpeklerin antikor titrelerinde bariz bir yükselme görüldüğü halde avianize Kelev aşısı ile revaksine edilenlerde bu yükselmenin pek bariz olmadığı müşahade edildi.

Anderson ve arkadaşları (2) insanlarda, ördek yumurtası aşısı tatbikatından 171 gün sonra yaptıkları ikinci aşılama aşıkâr bir antikor yükselmesi tesbit ettiklerini, Koprowski ve arkadaşları (21) HEP Flury aşısı ile sığırlarda yaptıkları denemede, hayvanların yarısının aşılamanın 30 uncu günü aynı miktar aşı ile revaksine ettiklerini, ikinci aşılamanın ilk aşılama antikor vermiyenlerde antikor tevlit ettiğini, antikor mevcut olanlarda ise yükseldiğini bildirmişlerdir.

Huygelen ve arkadaşı (14) sığır ve koyunlarda Flury aşısı ile yaptıkları denemede bir ay sonraki revaksinasyonla sığırlarda nöt-

ralizan antikorun yükseldiğini koyunların negatif kaldığını kaydetmişlerdir.

Atanasu ve arkadaşları (3, 4) insanlar üzerinde fenollü aşı ve HEP Flury aşısını denemişler 14 günlük fenollü aşı tatbikatından iyi sonuç aldıklarını fakat 5 gün ara ile üç defa verilen ve altı ay sonra bir dozla takviye edilen Flury aşısı alan şahıslarda daha kuvvetli ve uzun devam eden antikor elde ettiklerini bildirmişlerdir.

Veeraraghaven ve arkadaşları (29) kobaylarda Semple aşısı ve serumla muafiyet denemesi yapmışlar, muayyen fasıllarla kobayları epruve etmişler onbeş ay sonra dahi iyi bir muafiyet tesbit etmişler ve kobayların bir kısmını tekrar aşuya tabi tutmak fazla bir değişiklik yapmamıştır.

Şartlarımız müsait olmadığından tecrübemiz sonunda köpekleri virulan kuduz virüsüyle epruve edemedik. Bu bakımdan kanlarında nötralizan antikor tesbit edilen ve edilemeyenlerin epruveye tahammülünü ancak araştırmacıların mesailerine göre değerlendirebileceğiz. Bu mesailerin çoğunda antikor mevcudiyetinin epruveye tahammülle paralel olduğu kaydedilmektedir.

Komarov ve Hornstein (18) Kelev aşısı ile sığırlarda yaptıkları araştırmalarda ekonomik mülâhaza ile epruve yapmadıklarını, fakat antikor tesbitinin immünitenin işareti sayıldığını 1/2 sulandırılan serumların virusun 30 LD₅₀ sini nötralize etmesinin serumun yeterli immünizan maddeler taşıdığına delil olacağını bildirmişlerdi.

Tierkel ve arkadaşları (28), 32 köpek üzerinde canlı ve fenollü aşılarla yaptıkları denemede, aşılamının 60 ıncı günü yapılan nötralizasyon testinde, serumlarda nötralizan antikor azalan iki köpeğin epruveden sonra öldüğünü, Gomez ve arkadaşları (12) avianize Flury ve inaktiv Kelsler aşılarıyla sığırlarda yaptıkları tecrübelerde, kanlarında yüksek antikor gösterenlerin ekseriyetle epruveye tahammül ettiğini, bazı hallerde aksine düşük antikor veren hayvanın eprüvede ölmediğini, yüksek antikor verenin ise öldüğünü bildirmektedirler.

Koprowski ve arkadaşları, Carneiro ve arkadaşları (21,9) HEP Flury ile sığırlarda yaptıkları tecrübelerde antikorun yüksek oluşu ile epruveye tahammülün paralel olduğunu, istisnai olarak serumunda 1/76 titrede antikor mevcut olduğu halde epruve sonucu

ölen, 1/4 titre gösterdiği halde yaşıyan hayvan bulunduğunu kaydetmektedirler.

Bindrich ve Kuwert (5) epruveden sonra ölen veya yaşıyanların antikör nisbetiyle münasebeti yoktur, antikör tesbit edilmediği halde yaşıyan, antikör mevcut olduğu halde ölen hayvanlar mevcuttur demektedir ise de yaşıyanların çoğunun kanında 4-8 haftada antikör tesbit edilenler olduğunu bildirmektedirler.

Dean ve Avans (10) ölçülebilen nötralizan antikör gösteren hayvanların epruveye mukavemet ettiğini, ölçülmeyecek kadar az antikör ihtiva edenlerin yaşamaya mütemayil olduklarını, hiç antikör tesbit edilemeyenlerin ise öldüklerini yazmaktadırlar.

Canlı avianize aşılardan ile inaktif kuduz aşılardan mukayese edildiğinde, avianize aşılardan tercih edildiği görülmektedir.

Remlinger (25) avianize aşılardan ekonomik oluşu, muhafaza ve sevkini üstünlüğü, tek bir doz aşı ile uzun süre muafiyet verme hususiyetlerinden dolayı klasik kuduz aşılardan yerine avianize aşılardan kullanılmasını, Koprowski ve Black (20) avianize aşılardan paralitik hassasınin nerf dokusu aşısına nazaran çok az olduğunu, canlı aşı olması ile yüksek immünojenik hassası bulunduğunu ve daha uzun muafiyet verdiğini, Kaplan ve arkadaşları (16) İsrail'de avianize aşılardan yapılan saha denemesinden çok iyi sonuç aldıklarını ve kuduz vakalarının azaldığını, WHO (30) üç aylıktan küçük köpeklerin dahi HEP Flury ve Kelev aşılariyle aşılanaabileceğini bildirmektedirler.

Biz de, yapmış olduğumuz bu araştırmadan elde ettiğimiz sonuçlara göre Kelev aşısını ucuz olması, uzak yerlere sevk kolaylığı, tek dozla daha uzun muafiyet vermesi, pratikte çalışan meslektaşlara az külfet yüklemesi bakımından memleketimiz şartları için uygun bulmaktayız.

Ö Z E T

Altı aylıktan büyük 20 köpek üzerinde avianize Kelev ve inaktif Semple aşılardan mukayeseli olarak denendi. 10 köpeğe adale içi 2,5 ml Kelev aşısı, 10 köpeğe deri altı yoluyla 10 gün ara ile iki defada 10'ar ml Semple aşısı verildi. Bu köpeklerde aşılardan evvel ve aşılardan sonra 1 ci. 3 üncü, 6 ncı ve 12 nci aylar kan alınarak serum nötralizasyon testi yapıldı. Aşılardan önce alınan serumlardan sadece 1 numaralı köpekte antikör tesbit edildi. Her

iki gruptan beşer adet köpek aşılamanın altıncı ayında birer doz aşı ile revaksine edildi.

Serum Nötralizasyon testinin sonuçları (Cetvel : I ve II) de görülmektedir.

Kelev aşısında, nötralizan antikor aşılamanın birinci ayında iki, üçüncü ayında beş, altıncı ayında dokuz köpekte tesbit edildi. Revaksineden sonra beş köpeğin antikor titrelerinde biraz yükselme, onikinci ay alınan serumlarda ise 16 numaralı köpek müstesna diğer dokuz köpekte antikor mevcut olduğu görüldü.

Semple aşısında, aşılamanın birinci ayında üç, üçüncü ayında üç, altıncı ayında ise dört köpekte antikor tesbit edilmiş, altıncı ayda epruve edilen beş köpekten bilhassa üç adedinin kanındaki antikor titresi çok yükselmiş, onikinci ay serumlarında sadece revaksine edilenlerden dört adedinde antikor tesbit edilebilmiş, diğerlerinde kayda değer birşey bulunamamıştır.

Bu deneme göstermiştir ki Kelev aşısının bir dozu köpeklerde, bir sene devam eden antikor tevlit etmektedir.

SUMMARY

Avianized Kelev and inactivated Semple rabies Vaccines comparatively tested on 20 dogs, older than six months. In this experiment 10 dogs were vaccinated with Kelev vaccine 2.5 ml intramuscularly. Another 10 dogs were inoculated twice, at ten days interval with a dose of 10 ml inactivated Semple vaccine. A serum - neutralization test was carried out on these dogs before and at 1 st, 3 rd, 6 th and 12 th months after vaccination. Only the Nr. 1 dog serum had prevaccination antibodies.

Revaccination carried out on 5 dogs from each group at the end of sixth month of the first vaccination.

(Table : I and II) showing the results of serum neutralization test.

The neutralizing antibodies of Kelev vaccine established in 2 dogs in the first month, in 5 dogs in the third month, and in 9 dogs at the end of sixth months of the vaccination. The revaccinated 5 dogs showed some rising titers of antibodies. After twelve months, all the sera contained a certain amount of antibodies except Nr. 16.

We obtained the following results with the Semple vaccine test: Antibodies demonstrated in 3 dogs after one month, in 3 dogs after three months and in 4 dogs after six months of vaccination. Three out of 5 revaccinated animals gave the high antibody titers. With this test only 4 revaccinated dogs gave antibodies at the end of twelve months.

It was understood that one dose of Kelev vaccine produce antibodies for one year.

L I T E R A T Ü R

1. **Almassy, K. and Szabo Szucs, J.** : Some Properties of Rabies Virus Propagated in Embryonated Eggs. *Mag. Allator. Lapja.*, 16, 91-93, (1961).
2. **Anderson, G. R., Schnurrenberger, P. R.** : Avian Embryo Rabies Immunization. I Duck-Embryo Vaccine Administered Intradermally in Man. *Amer. J. Hyg.*, 71, 158-167, (1960).
3. **Atanasiu, P., et Al.** : Rabies Neutralizing Antibody Response to Different Schedules of Serum and Vaccine Inoculations in Nonexposed Persons. Part II. *Bull. Wld Hlth. Org.*, 17, 911-932, (1957).
4. **Atanasiu, P., et Al.** : Rabies Neutralizing Antibody Response to Different Schedules of Serum and Vaccine Inoculations in Nonexposed Persons. Part III. *Bull. Wld. Hlth. Org.*, 25, 103/114, (1961).
5. **Bindrich, H. and Kuwert, E.** : Immunization Dogs Against Rabies Before and After Infection. *Arch. Exp. Vet. Med.*, 14, 676, (1960).
6. **Bugyaki, L.** : Survival of the Pasteur Fixed Rabies Virus in Frenolized-Fermi-Semple Vaccine and its Relation to Immunogenicity. *Ann. Soc. Belge. Med. Trop.*, 39, 275-280, (1959).
7. **Burkhardt, R. L., Jarvis, G. A. and Koprowski, H.** : Postvaccinal Paralysis and Demyelination in the Dog Following Antirabies Vaccination. *Vet. Med.*, 45, 31, (1950).
8. **Cabasso, V. J., et Al.** : Tissue-Culture Rabies Vaccine Flury LEP in Dogs. *Amer. J. Vet. Res.*, 26, 24-32, (1965).
9. **Carneiro, V., Black, J., Koprowski, H.** : Rabies in Cattle. V. immunization of Cattle in Brazil Against Exposure to street Virus of Vampire Bat Origin. *Jour. Amer. Vet. Med. Assoc.*, 127, 336, (1955).
10. **Dean, D. J., Evans, W. M.** : Studies on the Low Egg Passage Flury Strain of Modified Live Rabies virus Produced in Embryonating Chicken Eggs and Tissue Culture. *Amer. J. Vet. Rec.*, 25, 756 - 768, (1964).
11. **Fermi, L.** *Metodi Fermi, Instituto Sieroterapico Milanese, Milan, (1925).* «cité» in Rooyen V. and Rhodes A. J., *Virus Diseases of Man. New York, (1948).*
12. **Gomez, C. Black, J., Koprowski, H.** : Rabies in Cattle. III. Comparatives Studies on Vaccination of Cattle in Colombia with Flury Virus and Chloroform - Inactivated Vaccine. *Jour. Amer. Vet. Med. Assoc.*, 127, 360 1955).
13. **Habel, K.** : Habel Test for Potency. *Laboratory Techniques in Rabies, World Health Organization : Monograph Series. No. 23, 140, (1966).*
14. **Huygelen, C. and Mortelmans, J.** : Virus Neutralizing Antibodies in Cattle and Sheep Inoculated with Flury Strain of Rabies Virus. *Bull. Soc. Pat. Exot.*, 52, 747 - 751, (1959).

15. Kalmar, E. : Personal Communication. (1961).
16. Kaplan, M. H., Coor, Y., Tierkel, E. S. : The use of Avianized Rabies Vaccine in Dogs in Israel. W. H. O. Expert Committee on Rabies Report on the Second Session, Rep. Ser. No. 41, (1953).
17. Komarov, A. and Kornstein, K. : Studies on the Patogenicity of an Avianized Street Rabies Virus. The Cornell Veterinarian, XLIII, 344, (1953).
18. Komarov, A. and Hornstein, K. : Reaction of Cattle to Vaccination with Rabies Virus Strain «Kelev». W. H. O. Expert Committee on Rabies, Rep. Ser. No. 72, (1956).
19. Koprowski, H. : Chicken - Embryo Vaccine. Laboratory. Techniques in Rabies, W. H. O. Monograph Series, No. 23, Geneva, (1966).
20. Koprowski, H. and Black, J. : Studies on Chick - Embryo Adapted Rabies Virus II. Pathogenicity for Dogs and use of Egg - Adapted Strains for Vaccination Purposes. Jour. Immunol., 64, 185 - 196, (1950).
21. Koprowski, H., Black, J., Johnson, W. P. : Rabies in Cattle, IV. Vaccination of Cattle with High Egg - Passage, Chicken Embryo - Adapted Rabies Virus. Jour. Amer. Vet. Med. Assc., 127, 363, (1955).
22. Koprowski, H. and Cox, H. R. : Studies on Chick - Embryo Adapted Rabies Virus. I. Culture Characteristics and Pathogenicity. Jour. Immunol., 60, 533, (1948).
23. Pasteur, L., Chamberland, C.E., and Roux, M. : Nouvell Communication sur la Rage. C. R. Acad. Sci., 98, 457, (1884). «cité» in Rooyen V. and RHodes A. J., Virus Diseases of Man. New York, (1948).
24. Reed, L. J., and Muench, H. : Determination of 50 % end - Points by the Method of Reed and Muench. Amer. J. Hyg., 27, 493, (1938). «cité» in Laboratory Techniques in Rabies. W. H. O. Monograph Series. No. 23, 149, (1966).
25. Remlinger, P. : Les Vaccines Pasteuriens et le Vaccin Flury dans la Vaccination des Animaux. Bull. Off. Inter. Epizoo., XLV, 592 - 600, (1956).
26. Rooyen, V. and Rhodes, A. J. : Virus Diseases. of Man. 832, New York, (1948).
27. Semple, D. Sci. Mem. Med. Sanit. Dept. India. No. 44, (1911). «cité» in Rooyen, V. and Rhodas, A. J., Virus Diseases of Man. 832, New York, (1948).
28. Tierkel, E. S., Et al. : Preliminary Observation in the Comparative Prophylactic Vaccination of Dogs Against Rabies with Living Virus Vaccines and Phenolized Vaccine. Amer. J. Vet. Res., 10, 361 - 367, (1949).
29. Veeraraghaven, N., and Subrahmanjan, T. P. : Duratin of immunity to Reinfection in Genie - Pigs Treated with Antirabies Serum and Vaccine and the Value of Booster of Vaccine in Re - Treatment. Bull. Wld. Health. Org., 29, 511 - 514, (1963).
30. World Health Organization Expert Committee on Rabies. Rep. Ser. No. 146, (1960).
31. Wiktor, T. J., Fernandes, M. V., and Coprowski, H. : Cultivation of Rabies Virus in Humen Diploid Cell Strain VI - 38. Jour. Immunol., 93, 353 - 361, (1964).