

**KOMBİNE AŞILARIN BAĞIŞIKLIK ETKİSİ ÜZERİNDE BİR  
ARAŞTIRMA**

Prof. Dr. Ömer ERTÜRK

Asistan Dr. Muzaffer BEŞE

**GİRİŞ**

Bilindiği gibi, yüksek kaliteli ve randımanlı hayvan mahsulü elde etmek, en başta salgın hastalıklardan korunma ve hayvanların yetiştirilmesi ve bakım şartlarına bağlıdır. Araştırma sahasında bütün memleketlerde ve yurdumuzda yapılan çalışmalarla bilgimiz arttıkça buna paralel olarak hastalık etkenlerinin sayısı da artmaktadır. Hekimliğin ilk gayesinin hastalıklardan korunma ve korunmayı sağlamak için bir çok faktörlerle beraber vaksınasyon başta geldiğine göre, hastalık etkenlerinin sayısı zamanla arttıkça biz bir çok vaksınasyonlar yapmak zorunda kalacağız.

Aşağıda da açıklanacağı gibi, bir çok memleketlerde Veteriner hizmetlerini kolaylaştırmak ve mesleğin başka sahalarında randımanı daha fazla arttırmak için kombine aşı tatbikatına büyük önem verilmektedir. Memleketimizin de belli başlı iki hastalığı olan Anthrax ve yanı kara enfeksiyonlarına karşı tek bir vaksınasyon ile bağışıklığın her iki enfeksiyona karşı husule gelip gelmediğini meydana çıkarmak için bu araştırma tarafımızdan yapılmıştır.

Son on sene zarfında yeni tekniklerle yapılan araştırmalar sonucunda, hastalık etkeni olarak bir çok yeni virus ve bakterilerin izolasyonu ve idantifiye edilmesi sağlanmıştır (4). Bunlardan bir çoğunun aşısı yapılmış ve bir kısmının da hazırlanmak üzeredir. Bunlara misal olarak, Amerika'da Leptospirosis üzerine yapılan araştırmalar (2, 18) bu hastalığın anzootik olarak büyük zararlara sebep olduğunu göstermektedir. Yine sığırların enfeksiyöz Rhinotracheitis'i Amerika'da geniş bir bölgeye yayılmıştır (9). Bundan başka sığırların virusi ishali Amerika'da New - York'ta (1), Kalifornia'da (22) ve Indiana'da (15) tes-

pit edilmiştir. Amerika'da bu hastalıklardan Leptospirosis (1) ve enfeksiyöz Rhinotracheitis'e (23, 14, 20) karşı tek aşilar hazırlanmış ve pratiğe sevk edilmiştir.

Yukarıdaki açıklamalardan anlaşılıyor ki, biz hastalıklardan koruma prensibi üzerinde durdukça bir çok inokulasyonlar yapmak zorunda kalacağız. Onun için bu gün bütün dünyada gerek insanlar gerekse hayvanlar üzerinde tek bir inokulasyon halinde yapılan kombine aşilar üzerinde çalışılmakta ve bunların kıymetlendirme yolları araştırılmaktadır. Bazı vakalarda bakteriyel aşilar inaktif virüsü aşilarla kombine edilmektedir (3).

Bütün kombine aşılardan beklenen gaye, asgari bir inokulasyon adedi ile azami bir korunma temin etmektir. Kombine bir aşı kendisini meydana getiren aşiların hepsinin bağışıklığını verir. Bundan başka böyle kombine aşiların tek aşilara nazaran anbalaj ve nakliyesi daha ucuza mal olmaktadır. Her ne kadar tek aşilar simultan yapılarak materyal ve çalışma ücretini yükseltmezse de kombine aşiların vaksınasyonunda çalışma ücretinde yapılan tasarruf, aşiları kombine halde yapılmasını icabettirmektedir (3). Kombine aşilar yeni değildir. İnaktif, canlı, inaktif ve canlı etkenler karıştırılarak bir çok aşilar kullanılmıştır (4). Amerika'da son zamanlarda Lestospiriosis ve sığırların enfeksiyöz Rhinotracheitis'i için ayrı ayrı aşilar hazırlanmıştır. Pek tabii olarak bunlar geniş bir mikyasta kullanılacaktır. Sığırların virüsü ishalinin kontrolü içinde bu çareye baş vurulacaktır. Hakikaten her hastalık için ayrı ayrı yapılan vaksınasyon ameliyesi pahalıya mal olmaktadır. Bu üç ayrı aşının tek bir inokulasyon halinde tatbiki devlet masraflarını esaslı bir şekilde azaltacaktır (4).

Eskiden beri tavuk yetiştirmelerinde de Newcastle virüsü ile canlı enfeksiyöz Bronhitis virüsü tek bir inokulasyon halinde yapılmaktadır (3). Bundan başka köpeklerin gençlik hastalığı ve enfeksiyöz Hepatitis virüsleri mudifiye edilerek kombine bir aşı hazırlanmıştır (6). Amerika'da önce tavuklarda sonrada köpeklerde tatbik edilen bu kombine aşılardan iyi neticeler alındığından bu metodu sığırlara tatbik edilen aşilara da teşmil etmek suretile fayda sağlanacağı düşünülmüştür (3). Bunun için tek bir inokulasyon ile sığırların Leptospirosis, virüsü ishal ve enfeksiyöz Rhinotracheitis'ine karşı triple kombine bir aşı hazırlanmıştır (4). Bu çalışma ile her ne kadar kesin sonuçlar daha henüz alınmamış ise de bu triple vaksen, hastalıklardan korunarak hayvanı mahsulleri bol miktarda elde etme prensibinin tatbik edilebileceğini göstermektedir.

Son zamanlarda kombine aşilar insan hekimliği sahasında da ge-

niş mikyasta bütün memleketlerde tatbik edilmekte ve üzerinde bir çok kıyaslamalar yapılmaktadır. Scheibel Danimarka'da tatbik edilmekte olan kombine difteri ve tetanus aşısı hakkında bilgi vermektedir (19). Bu araştırmacının bildirdiğine göre, son senelerde kombine aşuların antijenik kudreti üzerinde bilhassa İpsen, İkic ve Greenberg (12, 8, 10) tarafından yapılan araştırmalar, bu aşuların bağışıklık kudretleri bakımından laboratuvar deneme hayvanlarında ve insanlarda yapılan denemeler arasında büyük bir yakınlık, benzerlik olduğunu göstermiştir.

Rausk ve arkadaşları (16) kombine tifo-dizanteri ve tetanus aşısı ile yaptıkları araştırmalarda bu aşı ile aşılanmış şahısların serumundaki koruyucu etkinin nekahat devrindekilerin serumunun aynı olduğunu görmüşlerdir. Bundan başka kontrol olarak her zaman yapılan tifo ve tetanus aşuları ile ve bu kombine aşı ile aşılananların serumlarındaki immunojenik kıymetler de aynıdır.

Barr Mollie ise (5) bu kombine aşular üzerinde daha çok çalışmalar yapılması lâzım geldiğini teklif etmektedir. Araştırmacı demektedir ki, Greenberg ve Benoit'in yaptıkları denemeler gibi daha bir çok denemeler yapılarak bunların kıymeti laboratuvarında kullanılan metodların tatbikatta da işlediği ve başarı ile tatbik edildiği anlaşıldıktan sonra meydana çıkacaktır. Joé ve arkadaşı (13) Macaristanda Difteri, tetanus ve boğmaca kombine aşısı denemelerinde tatmin edici sonuçlar almışlardır. Rethyl ve arkadaşları da (17) tifo - tetanus kombine aşısı ile tatbikatta çocuklarda ve laboratuvar deneme hayvanlarında yaptıkları denemeler neticesinde, kombine aşı ile elde edilen bağışıklığın bu hastalıklara karşı her iki aşının ayrı ayrı yapıldığı zamanda teşekkül eden bağışıklıktan az olmadığı sonucuna varmışlardır.

Ungar (21) Boğmaca, difteri ve tetanus kombine aşısı ile yaptığı denemelerde iyi sonuçlar almış ve tripl aşıda ilâve edilen aşuların toksoidin antijenik kudretini arttırdığını görmüştür. Chev  ve arkadaşları (7). Yine triple aşı ile yaptıkları denemelerde alüminyum hidroksid ile adsorbe olmuş aşularla yapılan bağışıklıktan daha yüksek olduğunu görmüşlerdir. İkic (11) tetanusun profilaksisi için kullanılan anatoksine ilâve edilen tifo ve Paratifo B. mikroplarının bu aşı ile aşılanan insanların serumunda tetanus antitoksin ünitesini 2-3 misli fazlalaştırdığını görmüştür. Yine aynı araştırmacının yaptığı laboratuvar denemelerinde, boğmaca aşısının bu tip vaksınasyonlarda difteriye karşı teşekkül eden

bağışıklığı arttırdığı, fakat tetanusa karşı olan bağışıklığa müspet veya menfi tesir etmediği görülmüştür.

## MATERYAL VE METOD

**Kombine aşısının hazırlanması:** Bunun için askeri biyoloji enstitüsünde hazırlanmış Anthrax aşısı ile, Pendik Bakteriyoloji Enstitüsünde hazırlanmış yanı kara aşısı alındı ve bu aşılarından kombine olarak tatbik edileceği zaman prospektuslarında yazılı olduğu gibi, Anthrax aşısından büyük ve küçük baş hayvanlar için 1<sup>cc</sup>, yanı kara aşısından büyük baş hayvanlar için 5<sup>cc</sup>, küçük baş hayvanlar için 1<sup>cc</sup> miktarlarında inokule edilmek üzere birbirile homogen bir şekilde karıştırıldı. Bu şekilde hazırlanan kombine aşı küçük ve büyük baş hayvanlara deri altı yolu ile inokule edildi.

**Deneme hayvanları:** Denemelerimiz için kullandığımız kobay ve tavşanları, koyun ve keçileri kendi kürsümüz deneme hayvanlarından temin ettik. Düveler ise Ziraat Fakültesi Zootekni Kürsüsüne ait olup, gerek Kürsümüzden temin ettiğimiz hayvanlar ve gerekse Zootekni Kürsüsünden temin etmiş olduklarımız denemelerimizden önce bu aşılarla hiç aşılanmamış ve aynı zamanda buna benzer denemelerde de kullanılmamışlardır.

## DENEYLER

Kombine aşının zararsız olup olmadığını anlamak için kobay ve tavşanlarda, bir baş koyun ve bir baş keçide inokulasyonlar yapıldı ve neticede denemelerimizde kullanacağımız kombine aşının zararsız olduğu anlaşıldı.

**Aşının İnokulasyonu:** Beş adet tavşan ve beş adet kobaya kombine aşıdan 2 <sup>cc</sup>. deri altı yolu ile inokule edildi. Ayrıca iki adet tavşan ve iki adet kobay kontrol olarak kullanıldı. Aşının inokulasyonundan bir hafta sonra kontrollerle beraber denemeye alınan hayvanların hepsine Anthrax basilinin buyyon ve yanıkara basilinin karaciğerli buyyon kültüründen 1 <sup>cc</sup> sinde 300 milyon basil hesabına 0,01<sup>cc</sup> inokule edildi. Kontroller bir seri Anthrax ve bir seri yanı karaya ait olmak üzere iki seri halinde kullanıldı. Üç baş keçi ve iki baş koyuna yine kombine aşıdan 2<sup>cc</sup>. deri altına inokule edildi. İki baş keçi kontrol olarak alındı. Aşının inokulasyonundan bir hafta sonra kontrollerle beraber denemeye alınan hayvanların hepsine Anthrax basilinin buyyon ve yanı kara basilinin karaciğerli buyyon kültüründen 1 <sup>cc</sup> sinde 300 milyon basil

hesabile 0,1<sup>cc</sup> inokule edildi. Denemelerimizin sonuncu kısım olarak Ziraat Fakültesi Zootečni kürsüsü hayvanlarından olan 2/60 ve 9/60 No. bu iki baş düveye Antrax ve yanıkara aşısı karışımından, 5<sup>cc</sup> yanıkara 1<sup>cc</sup>. Antrax aşısı hesabile deri altına inokule edildi. Aradan bir hafta geçtikten sonra bu iki düveye Anthrax basilinin buyyon ve yanıkara basilinin karaciğerli buyyon kültüründen 1<sup>cc</sup>. sinde 300 milyon basil hesabile 0,1 <sup>cc</sup>. inokule edildi. Düvelerle yapılan denemede fazla hayvan temin edilemediği için kontrol kullanılmadı.

Denemeye alınan büyük baş hayvanlarla keçi ve koyunların her gün sağlık durumları kontrol edildi ve günlük dereceleri alındı.

Kombine aşı ile tek aşıda bağışıklığın aynı zamanda ve aynı derecede teşekkül edip etmediğini meydana çıkarmak için kombine aşı ile yapılan yukarıdaki denemelere paralel olarak aynı nevi hayvanlarda kombine olmayarak yalnız Anthrax ve yalnız yanıkara aşısı ile bağışıklık denemeleri yapıldı.

### SONUÇLAR

Kontrollar hariç olmak üzere denemeye aldığımız bütün hayvanlarda bağışıklığın teşekkül etmesi için geçen zamanlardan sonra bağışıklığın meydana gelip gelmediğini meydana çıkarmak için gerek Anthrax ve gerekse yanıkara basillerinin canlı ve virulan olan kültürlerinden kontrollar da dahil olmak üzere yaptığımız inokulasyonlar sonucunda = kontrollar hariç olmak üzere diğer bütün nevi hayvanlarda her iki hastalığın her hangi bir klinik semptomlarına rastlanmadı. Aşılamadan sonra virulan mikrop şırıngasile beraber küçük ve büyük baş hayvanların günlük sağlık durumları kontrol edilmekle beraber, koyun ve keçilerin, düvelerin sabah akşam dereceleri de alındı ve bu hayvanlarda her hangi bir derece yükselmesi bile müşahade edilmedi.

Yaptığımız diğer denemeler sonucunda da kombine aşı ile tek aşı arasında bağışıklık bakımından her hangi bir fark olmadığı, her iki türlü aşılama sonucunda aynı zamanda ve aynı kuvvetle bir bağışıklığın meydana geldiğini gördük. Altı ay sonra her iki seri aşılama bağışıklığın devam ettiğini yaptığımız denemelerle meydana çıkardık. Buna karşılık kontrol olarak kullandığımız hayvanlar, muayyen zaman sonra her iki enfeksiyonun tipik semptomlarını göstererek çeşitli zamanlarda öldüler. Yapılan otopsi ve Bakteriyolojik muayenelerinde her iki gurup kontrol hayvanlarda Anthrax ve yanıkara ve enfeksiyonları tespit edildi. Denemelerimizden aldığımız bu sonuçlar aşağıdaki cetvelde de açıklanmaktadır :

**Anthrax ve yanık kara kombine aşısının deneme hayvanlarına inokulasyonundan sonra yapılan bağışıklık denemesi sonucu:**

Hayvan Nevi:	Virulan mikrob inokulasyonu Anthrax-Yanıkara	Klinik Semptom	Bağışıklık Teşekkülü	Ölüm
Kobay aşılanmış	+	—	+	—
Kobay aşılanmamış	+	+	—	+
Tavşan aşılanmış	+	—	+	—
Tavşan aşılanmamış	+	+	—	+
Keçi aşılanmış	+	—	+	—
Keçi aşılanmamış	+	+	—	+
Koyun aşılanmış	+	—	+	—
Düve aşılanmış	+	—	+	—
Not:				

+ işareti bağışıklığın teşekkül ettiğini göstermektedir.  
— işareti bağışıklığın teşekkül etmediğini göstermektedir.

Bu cetvelin incelenmesinden de anlaşılacağı üzere, Anthrax ve yanık kara aşuları kombine olarak deneme hayvanlarına inokule edildiğinde hayvanlarda her hangi zararlı bir tesir meydana getirmediği gibi, tek olarak yapılan aşular gibi bağışıklık vermektedir. Bu bağışıklığın mevcudiyeti de kombine aşı ile aşılanan hayvanlara canlı ve virulan Anthrax ve yanık kara basilleri inokule edildiğinde her iki enfeksiyona ait her hangi bir klinik semptom ve ölüm görülmemekle, buna karşılık iki grup halindeki kontrol deneme hayvanlarına birinci guruba Anthrax ikinci guruba yanık kara virulan basilleri inokule edildiğinde bunların, enfeksiyon meydana gelerek ölmelerile anlaşmıştır.

### TARTIŞMA

Çalışmamızın literatür bilgisi bölümünde de belirttiğimiz gibi, hastalıklardan korunma prensibi üzerinde durdukça bir çok inokulasyonlar yapmak zorunda kalınacaktır. Bu bakımdan bu gün hayvanlarda tek

bir inokulasyon halinde yapılan kombine aşilar üzerinde çalışılmaktadır. Her ne kadar Baker (3) bazı vakalarda bakteriyel aşiların inaktiv virüsü aşilarla kombine olarak tatbik edildiğini bildirmekte ise de, bu tatbikatin sonuçlarını açık olarak bildirmemektedir. Yine Baker ve arkadaşları (4), Kendrick ve arkadaşları (14), Burgher ve arkadaşları (6) hayvanlarda başlıca virüsü hastalıklara karşı hazırlanan ve tatbik edilen kombine aşilar üzerinde bilgi vermelerine karşılık, bakteriyel kombine aşilar üzerinde bir bilgiye rastlanılmamaktadır. Halbuki memleketimizde olduğu gibi, başka diğer memleketlerde de bakteriler, aerob ve anaerob basillerden ileri gelen ve büyük ekonomik kayıplara sebep olan salgınlar mevcuttur. Bu bakımdan, büyük baş deney hayvanı noksanlığından fazla geniş tutulamayıp mahdut bir çevre içinde uygulanan bu çalışmanın esas sonucunu, geniş saha tatbikati ile birlikte ileride yapılacak çalışmalar gösterecek olmakla beraber bu konu üzerinde noksan kalan bir kısmı dolduracağı kanaatindeyiz.

### Ö Z E T

- 1) Anthrax ve yanı kara kombine aşısının bağışıklık etkisi üzerinde bir araştırma yapıldı.
- 2) Yapılan deneme sonucunda kombine aşının zararsız olduğu anlaşıldı.
- 3) Kombine aşının bağışıklık denemesi Kobay, tavşan, keçi; koyun ve düveler üzerinde yapıldı.
- 4) Yapılan denemeler sonucunda kombine aşının da tek aşı gibi aynı bağışıklığı verdiği görüldü.
- 5) Bağışıklığın devamı bakımından da kombine aşı ile tek aşı arasında bir fark olmadığı anlaşıldı.

### S U M M A R Y

- 1) A Research has been made on the Immunity Effectiveness of Combined vaccines of Anthrax and Blackleg diseases.
- 2) It has been established by safety controls that Combined vaccines are safe.
- 3) Tests of immunity of Combined vaccines has been made in guinea pigs, in rabbits, in sheeps, in goats and in Heifers.
- 4) On Resultes of experiments has been found out that with a single inoculation of a Combined vaccine consisting of Anthrax and Blackleg vaccines could be accomplished the same Immunity like the single vaccine's Immunity.

5) It has been seen that there is no difference between the Combined and single vaccines as regards the last of Immunity.

## BIBLIOGRAPHIE

- 1) Baker, J. A., York, C. J., Gillespie, J. H., and Mitchell, G. B.: Virus Diarrhea in cattle. (1954). *Am. J. Vet. Res.*, 15: 525 - 531.
- 2) Baker, J. A.: Diseases of cattle (a chapter entitled «leptospirosis», published by American Veterinary Publication Inc. (1956): 509 - 609.
- 3) Baker, J. A.: Combined Vaccines. (1957). United States Livestock Sanitary Association. Sixty-first Annual Meeting.
- 4) Baker, J. A., Gillespie, J. H., Sheffy, Ben E. and Marshall Vincent: Simultaneous Immunization of cattle against Leptospirosis, Virus Diarrhea, and Infections Bovine Rhinotracheitis. (1958) *The Cornell Veterinarian*, XLVIII, No. 2, April.
- 5) Barr Mollie: The Preparation, Composition and control of Combined vaccines containing tetanus toxoid. (1957) 2-7 September, Third International Meeting of the Biological Standardization.
- 6) Burgher, Joan A., J. A. Baker, Siddhartha Sarkar, Vincent Marshall and James H. Gillespie: Evaluation of a Combined vaccine Consisting of Modified canine Distemper Virus and Modified Infectious Canine Hepatitis Virus for Simultaneous Immunization of dogs. (1958). *The Cornell Veterinarian*, XLVIII, No. 2, April.
- 7) Shevé, J., L. Nicol, Melle Amoureux, O. Girard et J. Zourbas: Etude Comparative de vaccines triples Antidiphtherique et Anticoquelucheux simples et Ad-sorbes (1957). Third International Meeting of Biological Standardization.
- 8) Greenberg, L. and Benoit, R.: (1956). *J. Amer. med. Ass.*, 160:108.
- 9) Gillespie, J. H., Lee, K. M., and Baker, J. A.: Infections Bovine Rhinotracheitis. (1957). *Am. J. Vet. Res.*, 18: 530 - 535.
- 10) Ipsen, J.: (1953). *J. Immunol.* 70:426.
- 11) Ikić, D.: Standardization of tetanus prophylactis. (1955). *Ass. Int. Soc. Microbiol.*, Première Recontre Européenne de Standardisation Biologique.
- 12) Ikić, D.: Standardization of combined Antigens. (1957). Third International Meeting of Biological Standardization.
- 13) Joé. I. and L. Réthy: Preparation, Standardization and Control of Combined Diphtheria - Tetanus - Pertussis vaccines in Hungary. (1957). Third International Meeting of Biological Standardization.
- 14) Kendrick, J. W., York, C. J., and Mc Kercher, D. G.: A controlled Field Trial of a vaccine for Infectious Bovine Rhinotracheitis (1956). *Proc. United States Livestock Sanitary Assoc.* 60 th. Annual Meeting: 155 - 158.
- 15) Pritchard, W. R., Taylor, D. B., Moses, H. E., and Doyle, L. P.: A transmissible Disease affecting the mucosa of cattle. (1956). *J. A. V. M. A.*, 128: 1-5.
- 16) Rauss, K. I. Joé, I. Kétyi and L. Réthy: Preparation and Control of Combined Typhoid - Dysentery - Tetanus vaccine and Investigation into its immunogenic Effect. (1957). Third International Meeting of Biological Standardization.
- 17) Réthy, I. Joé and I. Kétyi: Preparation and Potency test of Differently composed combined Typhoid - Tetanus vaccines. (1957). Third International Meeting of biological Standardization.



- 18) Stoenner, H. G., Crews, F. W., Crouse, A. E., Taschner, L. E., Johnson, C. E., and Wohler, J.: The Epizootology of Bovine Leptospirosis in Washington. (1956). J. A. V. M. A., 129:251-259.
- 19) Scheibel Inga: Control of the Danish Combined Diphtheria - Tetanus vaccine with special Reference to the Assaying of its Antigenic Potency by International Units (1957). Third International Meeting of Biological Standardization.
- 20) Schwarz, A. J. F., C. J. York, L. W. Zirbel, and L. A. Estela.: Modification of infectious bovine rhinotracheitis (IBR) Virus in tissue Culture and development of a vaccine. (1957). Proc. Soc. Expt. Biol. and Med., 96, 453.
- 21) Ungar, J.: Preparation, Composition and Control of Combined vaccine B. Pertussis vaccine, Diphtheria toxoid and Tetanus toxoid. (1957). Third International Meeting of Biological Standardization.
- 22) Wheat, J. D., Mc Kercher, D. G., and York, C. J.: Virus Diarrhea in California. (1954). Calif. Vet., 7, 35: 26-28.
- 23) York, Charles J., and Schwarz, Anton J. F.: Immunological studies on Infectious Bovine Rhinotracheitis. (1956). Proc. United States Livestock Sanitary Assoc. 60 th. Annual Meeting: 149-154.