

ANKARA ÜNİVERSİTESİ

Tıp Fakültesi MECMUASI



The Journal of the Faculty of Medicine
University of Ankara

Cilt : XXX

Sayı : IV

1977

YAYIN KOMİSYONU

BAŞKAN

Prof. Dr. Hamdi AKTAN

ÜYE

Prof. Dr. Şadan ERASLAN

ÜYE

Prof. Dr. Sabahat KAYMAKÇALAN

ÜYE

Prof. Dr. İlhan ÖZDEMİR

ÜYE

Prof. Dr. Kâzım TÜRKER

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ MECMUASI
A.Ü. Tıp Fakültesinin yayın organıdır. 1977 yılından itibaren
yılda 4 sayı olarak yayınlanacaktır. Beher Sayısı 40.- TL. dir.

TEKNİK YÖNETİCİ : Fahrettin Şenkaragöz

NOT : YAYIMLANACAK ESERLERİN BİLİM VE DİL BAKIMINDAN SORUMLULUĞU YAZARLARA AİTTİR.

YAZIŞMA ADRESİ :

A. Ü. Tıp Fakültesi Yayın Komisyonu Başkanlığı

Sıhhiye/ANKARA

ANKARA ÜNİVERSİTESİ



Tıp Fakültesi MECMUASI

Cilt : XXX

1977

Sayı : IV

İÇİNDEKİLER

ARAŞTIRMALAR :

- Oesophagus Divertiküllerinin Klinik, Diağnoz ve Tedavisi (İrfan Duygulu, Vedat İçöz, Gökalp Özgen, Hasan Solak, Erdoğan Yalay, İlker Ökten) 739
- Ailevi Akdeniz Humması (Cavit Sökmen, O. Seyfi Şardaş, İlhan Özdemir Murat Duman) 753
- Ektopik Gebelik : 60 Vakanın Retrospektif olarak klinik açıdan incelenmesi (Mazhar Ülker, Mehmet Uslu, Cemal Ark) 761
- Hirsütizm ve Stein-Leventhal Sendromu III - Hirsütizm'de Hormonal Kinetikler (Selahattin Koloğlu, Gürbüz Erdoğan, L. Bilkay Koloğlu) 767
- Memleketimizdeki Doğuştan Kalça Çıkığı Sorununun Sosyoekonomik Durumu (Zeki Korkusuz, Tarık Güngör) 679
- Akut Myokard İnfarktüsünde Sistolik Zaman İntervallerinde Saptanan Değişiklikler (Necmi Değer, Tülay Kural, Akif Berki) 791
- Multipl Kongenital Anomali ve Mental gerilikli olgularda Sitogenetik araştırma (Memnune Yüksel) 803
- İdiopatik Hirsütizmde Gonadotropinler ve Androjen Hormonlar ile Prolaktinemi arasındaki korelasyon üzerinde araştırma (Gürbüz Erdoğan) 822

VAK'A TAKDİMİ :

Spinal Anjiyografi. (Ertuğ Özkal, Erkan Yavuzylmaz)	831
Homosistinüri : Üç Olgu Nedeniyle Metionin Metabolizması (Tomris Türmen, Memnune Yüksel, Gönül Öcal)	837
Çeşitli Hastalık[ların Tanımında Anti-Streptolysine-O, C-Reactive Proteine, Latex ve Sedimentasyon Yöntemlerinin Kalitatif ve Kantitatif Değerleri (Muhlis Özsan, A. Tevfik Cengiz)	844
Leptospirozis Butembulu bir Vaka (Güner Tokgöz, Birsal Kavaklı)	853
A. Serebri Media Embolektomisi (Nurhan Avman, Ertuğ Özkal)	857
On Aylık Bebeğe görülen bir Taşsız Kolesistit Vakası (Bilent Timlioğlu, Nusret Aras, Ertuğrul Karahüseynoğlu, Semih Baskan, Kadri Bacacı)	863

DERLEME :

Kanser Yapan Kimyasal Maddeler (Fahrünnisa Pamuk)	867
Kimyasa] Kanserojen Maddelerin etki mekanizması (Mustafa Akpoyraz)	875

ANKARA ÜNİVERSİTESİ



Tıp Fakültesi

MECMUASI

The Journal of the Faculty of Medicine
University of Ankara

Volume : XXX

1977

Number : IV

CONTENTS

RESEARCH WORKS :

- Klinik, Diagnose Und Behandlung Der Speiseröhrendivertikel (İrfan Duygulu, Vedat İçöz, Gökalp Özgen, Hasan Solak, Erdoğan Yalav, İlker Ökten) 739
- Familial Mediterranean Fever (Cavit Sökmen, O. Seyfi Şardaş, İlhan Özdemir, Murat Duman) 753
- Ectopic Pregnancy : Retrospective Analysis Of Sixty cases (Mazhar Ülker, Mehmet Uslu, Cemal Ark) 753
- Hirsutismus and Stein - Leventhal Syndrome III - Sequential adrenal and ovarian stimulation and suppression tests in the differential diagnosis of hirsutisms (Selahattin Koloğlu, Gürbüz Erdoğan, L. Bilkay Koloğlu) 767
- Congenital Dislocation of the hip (Zeki Korkusuz, Tarık Güngör) 679
- Systolic Time Interval in Acute Myocardial Infarction (A Study on 12 patients) (Necmi Değer, Tülay Kural, Arif Berki) 791
- Cytogenetic Investigations in Cases of Multiple Congenital Anomalies and Mental Retardation (Memnune Yüksel) 803
- The Investigation of the relationship of the gonadotrophins, androgens and the hyperprolactinemia in the cases of idiopathic hirsutism (Gürbüz Erdoğan) 822

CASE REPORTS :

Spinal angiography (Ertuğ Özkal, Erkan Yavuzylmaz)	831
Homocystinuria : Report of three cases (Tomris Türmen, Memnune Yüksel, Gönül Öcal)	837
Qualitative and quantitative results of Antistreptolysine-O, C-Reactive Protein, Latex tests, and blood sedimentation rates in the diagnosis of different conditions (Muhlis Özsan, A. Tevfik Cengiz)	844
A case Infected With Leptospira Butembu (Güner Tokgöz, Birsal Kavaklı)	853
Embolectomy of the Arteria Cerebri Media (Nurhan Avman, Ertuğ Özkal)	857
Acalculous cholecystitis in a ten-months-old baby (Bülent Timlioğlu, Nusret Aras, Ertuğrul Karahüseyinoğlu, Semih Baskan, Kadri Bacacı)	863

REVIEWS :

Chemical Carcinogens (Fahrünnisa Pamuk)	867
The mechanisms of Chemical carcinogens (Mustafa Akpoyraz)	875

ÖESOPHAGUS DİVERTİKÜLLERİNİN KLİNİK, DİAGNOZ VE TEDAVİSİ

İrfan Duygulu*
Hasan Solak****

Vedat İçöz**
Erdoğan Yalav*****

Gökalp Özgen***
İlker Ökten*****

Kliniğimize 1971 yılından 1976 yılına kadar 15 Oesophagus divertiküllü hasta yatırılmış, bunların diagnostik tetkikleri ve tedavileri yapılmıştır. Dokuz hastada cerrahi tedavi uygulanmıştır.

Oesophagus divertiküllerinde uygulanacak tedavi yöntemi cerrahi olmakla beraber, araz vermeyen ve küçük divertiküllerde proflaktik tedbirlerle iktifa edilebilir.

Oesophagus divertiküllerinin oluş şekli, lokalizasyonu ve diagnostik değerlendirilmesine ait çalışmalar eski yıllara dayanmaktadır.

Mondier (1833), Rokitansky (1840) ve Kragh (1922)'de yapmış oldukları çalışmalarla, oesophagus orta kısmındaki divertiküllerin mediastenine tuberkülozlu lenf bezlerinin etkisi ile meydana geldiğini nekropsi bulgularıyla tanımlamaya çalışmışlardır.

Oekonomiedes (1882), Barret (1933), Johnstone (1949), Postlenhwait ve Sealy (1961) oesophagus orta kısmındaki traksiyon divertikülleri hakkında zaman zaman bilgi vermişlerdir.

Harrington (1949), Maier (1953), Cross, Johnson ve Gerein (1961), Gahagan (1962), Belsey (1963), Law ve Overstreet (1964) birbirinden ayrı olarak değişik yıllarda pulsion divertikülleri hakkında bildirimlerde bulunmuşlardır.

* D.Ü. Tıp Fak. Göğüs - Kalb - Damar Cer. Kliniği Öğ. Üyesi ve Kürsü Başkanı

** A.Ü. Tıp Fak. Göğüs - Kalb Cer. Kliniği Profesörü

*** D.Ü. Tıp Fak. Göğüs - Kalb - Damar Cer. Kliniği Öğretim Görevlisi

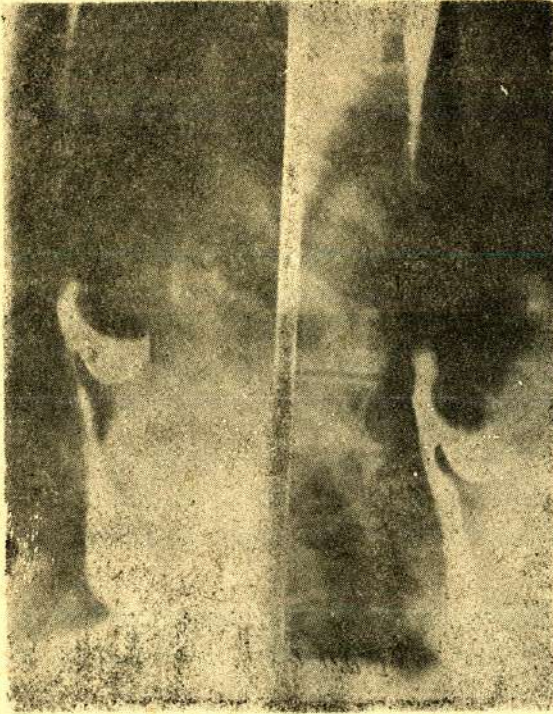
**** D.Ü. Tıp Fak. Göğüs - Kalb - Damar Cer. Kliniği Uzmanı Asistanı

***** A.Ü. Tıp Fak. Göğüs - Kalb Cerrahisi Kliniği Profesörü

***** A.Ü. Tıp Fak. Göğüs - Kalb Cerrahisi Kliniği Uzmanı

Goodman, Parnes (1952), Habein, Kirklin (1956), Allen ve Clagett (1965), Garcia, Bengochen ve Wooler (1972) achalasiaya'ya ilave olarak meydana gelebilecek olan oesophagial spazmın önemini belirtmeye çalışmışlardır.

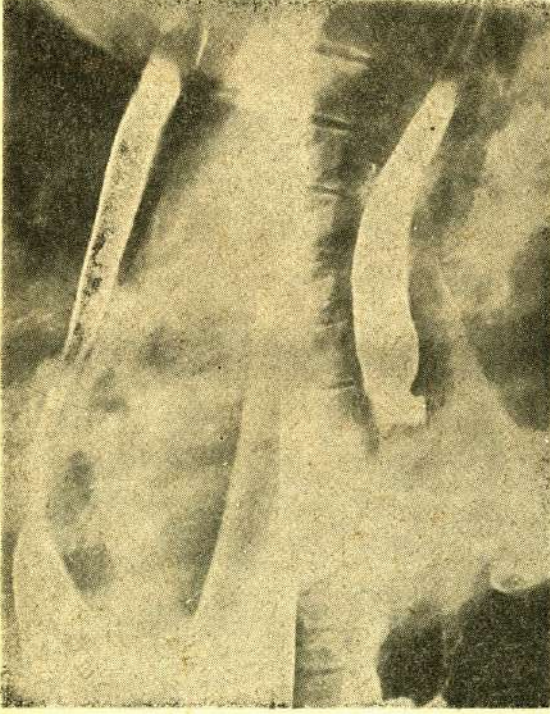
Harrington (1949), Goodman, Parnes (1952), Habein (1956), Allen ve Clagett (1965), Garcia (1972) Bruggeman, Seamann (1973) oesophagial muscular hypertrophy'yi tarif ederek tanımlamışlardır (2,9,10).



Röntgen Resmi : I. Özofagogramda torakal divertikül görülmektedir.

MATERYAL VE METOD

1971 den 1976 yılına kadar A. Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Kalb Damar Cerrahi Kliniğinde 15 hasta oesophagus divertiküllü nedeniyle tedavi edilmiştir. 15 vak'anın 2 si kollar, 7 bifürkal ve 6 epiphreneal divertikülden 9'u ameliyat edilmiştir. Büyük divertiküllerde tedavi metodumuz rezeksiyondur. 6 vak'ada bu metod tat-



Röntgen resmi : II Özofagogram da bifürkal divertikül görülmektedir.

bik edilmiştir. 2 vak'ada divertiküle sebep olan lenf bezleri çıkartılarak oesophagus duvarı sütürlerle takviye edildi. Bir vak'ada da torakotomi ile iktife edildi. 6 vak'a ameliyatı kabul etmediği için taburcu edildi. (Röntgen resmi I,II Thorakal Divertiküller görülmektedir).

Hastalarımızda yaş ortalaması 41 dir. En yaşlı hastamız 56, en genç hastamız da 32 yaşındadır. Hastalarımızın çoğunluğunu erkek hastalar teşkil etmektedir.

Vak'alarımızda regurjitasyon, dysphagie ve retrosternal ağrı semptomları tesbit edilmiştir. 6 vak'amızda ameliyat kapalı rezeksiyon metodu ile yapılmıştır. 2 vak'ada lenf bezi çıkarılarak duvar takviyesi tercih edilmiştir. Görüldüğü gibi vak'alarımızın çoğunda redikal cerrahi tedavi uygulanmıştır. Enfeksiyon tehlikesi nedeniyle kapalı metod tercih sebebimiz olmuştur.

Postoperativ 1 vak'ada görülen cilt altı süpürasyonu dışında hiçbir komplikasyon müşahade edilmemiştir. Rezeksiyon tekniğinde ilk sıra dikiş için krome katgüt, ikinci sıra dikiş için de resorbe olmayan atravmatik dikiş materyali kullanılmıştır.

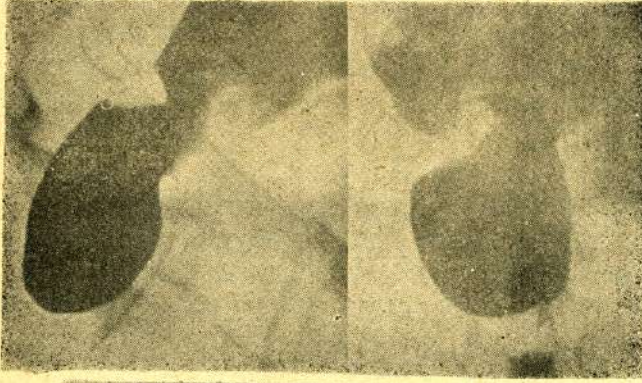
ÖZEĞAĞUS DİVERTİKÜLLERİ
(1971 - 1976)

TABLO I : 15 VAKADA SYMPTOMLAR, DİVERTİKÜL OPERASYON METOD VE KOPLİKASYONLARI GÖRÜLMEKTEDİR.

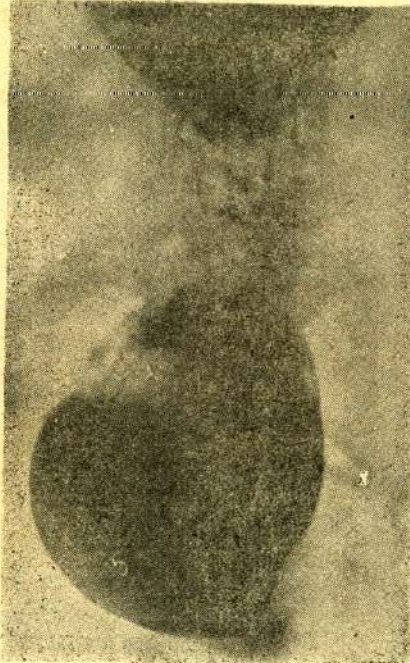
Vaka Prot.	Divertikül Yeri			Semptomlar				Op. Metod	Hasta sayısı	Post. Op Komplikasyon
	Kollar (Zenker)	Bifürkal	Epifrenal	Regir- jitasyon	Disfaji	Retros- ternal Ağrı	Diğer Semp- tomlar			
8338	-	+	-	+	+	+	-	Rezeksiyon	1	N
8537	-	-	+	-	+	+	-	Rezeksiyon	1	N
8736	-	+	-	-	-	+	+	-	1	-
9076	-	-	+	-	-	-	+	Rezeksiyon	1	N
9583	-	+	-	+	+	-	-	Torakotomi	1	N
9786	-	-	+	-	-	+	+	-	1	-
9883	-	+	-	-	+	+	+	Lenf bezi çıkarıldı	1	N
9901	-	-	+	-	+	+	+	Rezeksiyon	1	Cilt altı süptürasyonu
9904	-	-	+	-	+	-	-	Rezeksiyon	1	N
9908	-	+	-	-	+	+	+	Lenf bezi çıkarıldı	1	N
9910	+	-	-	+	-	-	-	-	1	-
10742	+	-	-	+	-	-	-	Rezeksiyon	1	N
10850	-	+	-	+	+	-	-	-	1	-
11021	-	+	-	+	+	-	-	-	1	-
11159	-	-	+	+	+	+	+	-	1	-
Toplam	2	7	6	7	9	10	7	Op+ 9	15	-
								Op- 6		

TARTIŞMA

Oesophagus divertiküllerinin klinik belirtileri başlangıçta karakteristik olmayabilir. Geçirilmiş olan bir hastalık döneminden sonra, klinik olarak semptomlarıyla değer taşıyarak dikkati çekebilir. Divertiküller semptomsuz seyredekte tesadüfen de tesbit edilebilir. Hayat boyu semptomsuz kalan divertiküllere ratslanmaktadır. Bu gibi vakalar çok defa nekropsi bulgusu olarak tesbit edilirler. Buna mukabil bazı vakalarda kuvvetli ve artan şikâyetler nedeniyle cerrahi girişim için indikasyon meydana gelebilir. Tüm hastalık tablosu, divertikülün nedeni, klinik belirtileri, hastalığın seyri dikkate alınarak değerlendirilir.



Röntgen resmi : III Zenker divertikülü, divertikülün boynu hizasında pasaj tıkanıklığına sebep olmuştur. (Derradan)



Röntgen resmi : IV Boyun Özafagusunda büyük pulsion divertikülü.

Oesophagus divertikülleri lokalizasyon ve meydana geliş mekanizmalarına göre tanımlanmalıdır. Lokalizasyon itibariyle kollar, bifürkal, epiphreneal meydana geliş mekanizmalarına göre de pulsion, traction ve fonksiyonel divertiküller olarak kısımlara ayrılmışlardır. Kollar oesophagus divertikülleri pulsion mekanizması ile meydana çıkarlar. Burada muhtelif sebeplerle meydana gelen yemek borusu arka duvarındaki zayıf noktadan hakiki bir musoca hernisi söz konusudur. Meydana geliş ve çıkış yeri Killian adalesi veya bazılarında göre ise Laimer üçgeni olarak söylenebilir. Anatomik olarak meydana gelmiş olan adale aralığı, oesophagustan geçen yemeklerle tedrici olarak büyümeye başlar. Bir süre sonra adale genişlemesi ve şişmesiyle mekanik bir engel de meydana gelebilir. Röntgen resmi III de görülüyor). Bilhassa yaşlı kimselerde adale tonusunun azalması oluş şeklini ve tesiri daha da artırır. Bu divertiküllerde (Zenker); musc. cricopharyngicus pars fundiformisi'nin spastik dysfunctionu aracılığıyla muscular bir inkoordinasyon suretiyle mucoza fitiği daha da büyür, yutma güçlüğü de bunun üzerine inzimam edince etki artar. Son zamanlarda pharyngo - oesophagal divertiküllü hastalarda, cricopharyngial myotomy'nin rolü de araştırılmıştır. Myotomy, postoperatif presiyonu tesirli bir şekilde azaltmakla beraber küçük divertiküller hariç, divertiküllere ait deformiteyi ve semptomları azaltabilmek için tek başına yeterli değildir (11,16).

Boyunda Strumektomie operasyonundan sonra perioesophagal teşekkül eden nedbe ve strüktürler oesophagus duvarını çekerek divertiküllere sebep olurlar ki, bu takdirde traksiyon mekanizmasından bahsetmek doğru olur. Pulsion divertikülleri pratik olarak oesophagusun her yerinde meydana gelebilirse de, Zenker divertikülü pulsion divertikülü olarak pharynx'in oesophagusla birleştiği yerde hudut divertikülü olarak isimlendirilir. Oesophagusun arka duvarında solda kıkırdak karşısında M. Constictor pharyngis geniş yerinden M. Cricopharyng's adalesine doğru uzanır. Oesophagus divertiküllerinin büyük çoğunluğunda pulsion mekanizmasını düşünebiliriz (Röntgen resmi III de görülüyor). Trachea bifürkasyon yüksekliğinde, oesophagusta divertiküller teşekkül edebilir. Umumiyetle klâsik anlamda traction divertikülleri diye isimlendirilir. Ekseriya mediastindeki Tbc. lenf bezlerinin oesophagus duvarını dışa doğru çekmesi ile oluşurlar. Şüphesiz ki çok ender vak'alarda görülmekle beraber operasyon nedbeleriyle oesophagusun çekilerek divertikülün oluşması söz konusu olabilir. Tbc. lenf adenitis nedeniyle lenf bezi divertiküle ve bronşa perfore olarak oesophago - bronchial fistüllerin meydana gelmesine sebep teşkil edebilir. Bununla beraber trachea bifürkasyon seviyesinde doku yapısını pulsion divertikülünü göstermiş olmasına rağmen burada lenf bezlerine ait iltihabi nedbelerinin infiltre olduğu oesophagus duvarını tractione ettiği söz konusudur. (2,11,14,16,18,19). (Röntgen resmi I de traction divertikülü görülüyor.)

Pressiyon divertiküllerinde fistül teşekkülünün sebebi yemek retansiyonu sebebiyle meydana gelen divertiküllerdir. Divertiküllerin oluşumunda ilk defa Ribbert, sonraları Nissen, Broce, Hausmann, Rueff ve Heiss'in ispatladıkları gibi oesophagus duvarının konjenital zayıflığı önem taşır. Bu görüş noktasından gidilerek anlaşılabilir ki, embriyonal hayatın ilk haftasında, yemek borusu ve trakeanın birbirinden ayrılmalarının vuku bulduğu esnada bifürkasyon yüksekliğinin komplike inkişâf dönemi söz konusudur. Bu sırada oesophagusa ve trachea'ya ait konjenital anomaliler meydana çıkmasına sebep olabilecek durumlar söz konusu olup, sıklıkla oesophagusa ait konjenital anomalilerin de oturup yerleştiği bölgenin burası olması şayanı dikkattir. Böylece her iki organda da adale boşlukları duvar zafiyetine ait konjenital durumlar söz konusudur.

Çok defa bu bölgedeki adalelerin gelişmeleri de geri kalabilir. Bifürkal divertiküllerin küçük çocuklarda ve sıklıkla embriyonal hayata ait ayrılma bölgelerinde meydana gelişi bu hakikati biraz daha aydınlığa kavuşturabilir. Bu durum, muhtemelen embriyonal inkişâf esnasındaki şartlara uygun şekilde ortaya çıkmış olmaktadır. Epiphrenal divertiküllerde enderi nadirattan dahi olsa konjenital bir duvar zayıflığı sebebiyle meydana gelebileceği bugün için aşikâr bir şekilde söz konusudur. Bu divertiküller umumiyetle oesophagusun sağ tarafında oluşurlar ve sol toraks boşluğuna doğru büyürler. Derra ve arkadaşları epiphrenal divertiküllerin ender görülmesine rağmen konjenital olarak tanımlamışlardır. Alt intra oesophagial basınç etkisi ile büyürler. 5 - 6 yaşından evvel hemen hemen semptom söz konusu değildir. Divertikül büyüdükçe şikâyetler ve semptomlar artarak diağnoz koyma imkanları ortaya çıkar. Divertiküle muntazaman kardiospastik semptomlar refakat eder. Brunner'in tanımladığı şekilde epiphrenal divertiküllerde mucoza ve submucozanın zayıf adale bölgesinden prolapsusu söz konusudur. Bunlar Zenker divertikülleri gibi pulsiyon divertikülü olarak tanımlanırlar. Konjenital olmayanları ekseriye yaşlılarda ve erkeklerde meydana gelir. Bilhassa oesophagus iç basıncı kardiospazma bağlı olarak yüksekse kolaylıkla ortaya çıkabilirler. Kardiospazm ile ilişkisi tam anlamı ile izah edilmiş olmamakla beraber irritasyon gözden uzak tutulmamalıdır. Kardiospazm'ın Kaufmann, Kienböck, Rueff ve Heiss'e göre divertiküle bağlı innervasyon bozukluğu zemininde meydana gelmesi mümkündür. Fonksiyonel oesophagus divertikülleri sayıları ne olursa olsun klinik olarak hiçbir anlam taşımazlar. Fonksiyonel divertiküller innervasyon bozukluğu ile lokal adale gevşemesine sebep olurlar. Bununla beraber klinik semptom vermez ve herhangi bir şikâyete sebep olmayabilirler. Muhtelif manzarada multible görünüm verenlere rastlamak mümkündür.

Kollar divertiküllerin semptomatolojisinde mucoza irritasyonuna bağlı öksürük, sekret çoğalması, genel boğaz şikâyetleri esas plâni teşkil edebilir. Böyle semptom veren hastaları larynx ve ağız yönünden aylarca tedavi edildikleri bilinmek-

tedir. Fakat divertikülün büyümesine paralel olarak şikâyetler aşikâr hale gelebilir. Şöyle ki, boğazda basınç hissi, hıçkırık, regürjitasyon, kusmalar başlar. Çok defa divertikül kesesinde kalan gıda artıkları tiksindirici ağız kokusuna ve mucoza iltihaplanmasına sebep olurlar. Zamanla divertikül keseleri büyüyerek oesophagusa tazyik etmek suretiyle hastanın normal gıda almasını zorlaştırarak kilo kaybına, kaşeksilere sebep olurlar. Hastalar yemek yeme esnasında boğazlarında inişar eden gluk tarzında kulağa gelen sestten dolayı şikâyetçidirler ve müşkül durumda kalırlar. Büyük divertiküllerde, biriken muhteviyat uyku esnasında solunum yollarına aspire olmak suretiyle pnömonilere sebep olabilirler. İleri derecede genişlemiş divertiküllerde ender dahi olsa inspeksiyonla, boyunda, divertikül tarafında tek taraflı şişlik görülebilir. Bazı kereler baş sahasında dolgunluk, solunum borusuna divertikülün yaptığı basınç neticesi solunum güçlüğü, recurrensin zarara uğraması, çok nadir dahi olsa Horner semptom kompleksi görülebilir ve bu şikâyetler zamanla artar.

Bifürkal divertiküller sık görülmemekle beraber umumiyetle klâsik manada traksiyon divertikülü diye isimlendirilir. Bu durumlarda, enfekte lenf bezlerinin veya daha doğru bir deyimle tbc.lu lenf adenitli bezlerin oesophagus duvarını dışarı doğru çekmesi ile meydana gelir. Bu durumlarda oesophagobronchial fistüller meydana gelir. Komplike olmayan divertiküller nadir olarak dysphagia şikâyetlerine sebep olurlar. Bununla beraber hastalar retrosternal yanmadan, sternum arkasındaki basınçtan şikâyetçidirler. Muhtemelen bu şikâyetlere oesophagitis ve oesophagus spazmı sebep olmaktadır. Burada ZENKER divertiküllerinde olduğu gibi hazmedilmiş gıdaların kusulması, tükürük ve burun ifrazatının artması, tahammülü zor ağız kokusu söz konusudur. Hastaların zaman zaman toraksta D5 - D6 sahalarında hissettikleri ağrılar, kuşak tarzındaki romatizmal şikâyetler olarak değerlendirilir. Epiphrenal divertiküllerde bu şikâyetlerle beraber kardiospastik semptomlar da bulunur. Epiphrenal ve diğer divertiküllerde gıda retansiyonu neticesi iltihabi duvar değişikliği ve ülserasyonlar müşahade edilebilir ve maalesef irrite mucosa bölgesinde carsinom müşahade edilmiştir. Bununla beraber divertikülün içinde ülser teşekkülü de mümkündür.

Kollar divertiküllerde diağnoz, tipik vak'alarda anamnez ve inspeksiyon olarak tesbit edilebilir. Böyle şüpheli vak'alarda röntgen kontrolü altında birkaç yudum kontras madde içirilerek diağnoz katiyet kazanabilir. Fonksiyonel divertiküllerle konstant divertiküller arasında diağnostik ayırım yapabilmek için BRACHT'ın tavsiye ettiği şekilde muayeneden evvel ve sonra 30 mg. buscopan İ.V. olarak verilmelidir (11,12,13,16).

Differensiyel diağnostik olarak ta Plummer - Vinson sendromundan, oesophagusun peptik ülserlerinden, paraoesophagial apse boşluklarından katiyetle ayrılma-

sı icap eder. Epiphrenal divertikül, kardiospasmdaki bir me gaosophagus ile muhtemelen de hiatus hernisi ile karışabilir. Bu takdirde hiatus hernisi söz konusu ise oesophagoskopi yaparak oesophagogramla değerlendirilmek suretiyle karar verilmelidir. Divertiküllerde perforasyon tehlikesi nedeniyle oesophagoskopi yapmak tavsiye edilmez. Oesophagogram pek çok vak'ada teşhis için yeterli olabilir. Manometrik çalışmalarla oesophagusa ait bifürkal divertiküller önceden kolaylıkla tesbit edilemezler. Bununla beraber divertiküllerde oesophagusun motor disfonksiyonundaki patolojiyi ortaya çıkaran çalışmalar yapılmıştır.

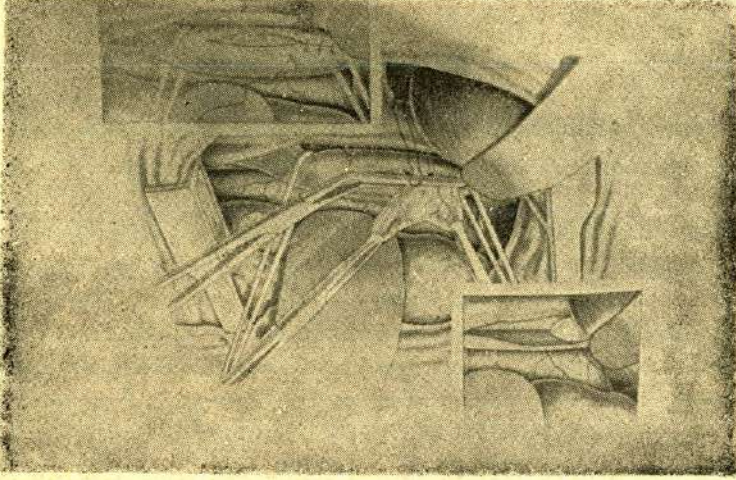
Yaşlı hastalarda Oesophagusun motor fonksiyonları önemli şekilde azalır. Santral ve periferik sinir sitemindeki düzensizlikler oesophagusun motor fonksiyonunu etkileyebilir. Oesophagus divertikülü şahıslardaki peristaltik pressiyon dalgalarının radial profilini tesbit etmek üzere çalışmalar yapılmıştır. Oesophagus divertiküllü hastalarda radial peristaltik pressiyon farkları divertikül bölgesinde 25 mmHg. aşabilir. En düşük pressiyon divertikül ağzı karşısında tesbit edilmiştir. Arızî peristaltik dalgalar arasındaki anormal dalga formları divertikülün hareketlerinin sebep olduğu dalgalarla ilgilidir. Bununla beraber diagnostik yönden oesophagustaki peristaltik pressiyonun radial dağılımını değerlendiren çalışmalar halen yeterli değildir. Flöroskopik gözlemlerle de en düşük pressiyona uyan ölçümün divertikülün karşısında olduğu gösterilmiştir. Bununla beraber, düşük pressiyonlu bölgenin divertikülün inkişafına veya sebebi olabileceğine dair çalışmalar henüz yeterli değildir. Peristaltizm esnasında geçici dahi olsa divertiküllerde düşük radial pressiyon dalgaları müşahade edilir. Bu bulgular yerel adale kontraktilite zaafının pulsiyon divertikülüne sebep olabileceğini gösterebilir. Bilindiği gibi oesophagus divertiküllü hastaların bri kısmında diffüz spazm, achalasia gibi oesophagial motor disfonksiyon şikâyetleri mevcuttur. Bu nedenler pulsiyon divertiküllerinin anormal oesophagial motor fonksiyonları neticesi olabileceğini meydana koymuştur. Bazen divertiküllü hastalarda 250 mmHg. basıncına ulaşan peristaltik pressiyon amplitüdlerini görmek mümkündür. Bu hipertansif peristaltik pressiyonların bazı hastalarda pulsiyon divertikülü sebebi olabileceğini düşündürmektedir. (1,3, 5,6,9,15,20,21,22).

Divertiküllerin tedavisi cerrahi olarak yapılır, küçük ve semptom vermeyen divertiküllerin cerrahi yolla rezeksiyonu söz konusu olmayabilir. Torasik cerrahinin bugünkü modern duruma gelmediği dönemlerde tek zamanlı rezeksiyon metodu yerine muhtelif cerrahi metodları denemiştir.

Sauerbruch iki zamanlı operasyonu tatbik ve tavsiye etmiştir. Goldmann divertikül boynunun bağlanması (Goldmann Metodu), Mayo, Lahey'e göre divertikül kesesinin yönü ve istikametini değiştirerek ve ikinci bir seansta da keseyi çıkarmak bugün için ancak tarihi kıymeti olan metodlardır. Divertikül kesesinin fundusu'nun

yerini değiştirerek yukarıya doğru fikse etmenin de ancak tarihi bir kıymeti kalmıştır.

Evvelce bilhassa yaşlı hastalarda palyatif metodlar ve iki zamanlı operasyon tavsiye edilmekte idi, bugün modern toraks cerrahisinin yardımı ile tek seansta rahatlıkla, radikal operasyon (Rezeksiyon) yapmak mümkündür. Kollar divertiküllerde, oesophagoskop aracılığı ile K.B.B. uzmanları tarafından tatbik edilen palyatif cerrahi metodlar kesinlikle reddedilmektedir. Bu girişim esnasında doğabilecek komplikasyonları (kanama) düzeltmek imkânı hemen hemen yoktur. Böyle bir komplikasyon zuhur etmese bile, residiv mutlaka görülür. Bugün, artık bütün divertiküllerde tek zamanlı rezeksiyon ideal tedavidir. Kollar divertiküllerde sert yemekler boğazda takılıyorsa, boğazda dolgunluk ve basınç hissi varsa, birikmiş gıdalar dışarı geliyorsa, solunum yollarına aspirasyon tehlikesi varsa, fetit bir koku mevcut ise böyle durumlarda absolut bir operasyon söz konusudur. Bu hastalar esasen perforasyon, kanama, carsinom teşekkülünün tehdidi altında bulunurlar.



Resim : I. Epifrenal Özafagus divertikülünde kapalı rezeksiyon usulünün uygulanışı (Brunner'den)

Kollar divertiküllerde cerrahi giriş yolu boynun sol tarafıdır. Rezeksiyon klemp koyarak kapalı metodla yapılabilir. Bu takdirde infeksiyon ve mediastinitis önlenemez. Açık rezeksiyonlarda residiv görülmemekle beraber enfeksiyon tehlikesi mevcuttur. Mucosa Connel tekniği ile separe ve kontinü sütürlerle gömülebilir. Torakal kısımdaki divertiküllerde (bifürkal) olanlarda oesophageal bronchial fistül tehlikesi mevcut olup divertikül büyükse ve klinik şikâyetler mevcutsa cerrahi tedavi endikasyonu mevcuttur. Bugün yaşlı hastalarda dahi rezeksiyon yapmak imkânı mevcuttur. Büyük epiphrenal divertiküllerde kardiospazm ve reflüks, oesophagitis beraber bulunursa cerrahi tedavi indikasyonu vardır. Ayrıca



Resim : II Epitrenal divertikülde rezeksiyon hududu görülüyor (Derra'dan).

diğer divertiküllerde olduğu gibi kanama, ulcus ve carsinom tehdidi cerrahi müdahale için yeterli sebeplerdir. Hasta yaşlı olmasına rağmen sistem muayenelerinde herhangi bir komplikasyon söz konusu değilse rahatlıkla cerrahi tedavi uygulanabilir. Büyük epiphrenal divertiküllerde kardiospazmla beraber diğer şikâyetleri de ortadan kaldırmak için rezeksiyonla beraber aynı seansta Gottstein - Heller (Kardiomyotomi) yapmak en iyi usül olduğu kanısındayız. (Resim I ve II de Epiphrenal Divertikülde reseksiyonun uygulanışı görülüyor.)

De Bakey ve diğer bazı otoriteler tarafından tavsiye edilen kardiya rezeksiyonu ile beraber divertikülü taşıyan oesophagus kısmının kesilip atılması kardiyanın kaybindan ötürü meydana gelecek reflüks oesophagitis dolayısıyla memnuniyet verici sonuçlar vermemiştir. Bununla beraber oesophagusun divertikül dışında kalan kısımlarının da ileri derecede iltihaplandığı vakalarda bu metodun uygulanmasının faydalı olacağı kanısındayız. Cerrahi tekniğin bugünkü modern durumda divertikülopeksi veya divertikülogastrostomi gibi operasyonlar önemini kaybetmiş, daha doğru bir deyimle bugün için tatbik sahası kalmamıştır.

Derra tarafından bildirildiği gibi, mide asid ifrazatının divertiküle geçmesi ile hemorajik oesophagitisler meydana gelir. Bu metodla opere ederek tedavi ettiği bir vak'asında, postoperatif dönemde hiçbir komplikasyon olmadan şifa ile netice bulmuş olmasına rağmen kısa bir süre sonra abondan bir hematemezle hasta kaybedilmiştir. Yapılan otopside ölüm sebebi, yalnız hemorajik iltihaplı bir divertikülitis olarak tesbit edilmiştir. Biz de Derra ve arkadaşların belirttiği gibi bu operasyon metodunun lüzumsuzluğuna inanmaktayız. Servikal ve torakal divertiküllerle ameliyat esnasında divertikülün bulunmasında güçlük olabileceğini he-

saba katarak Farenksten geçirilmiş olan drenden 50 - 100 cc.lik hava istile etmek uygun bir işlemdir. Postoperativ devrede hasta transnasal olarak yerleştirilen sonda ile barsak peristaltik hareketleri başladıktan sonra azar azar sulu gıdalarla beslenmeye başlanır. Bununla beraber postoperativ ilk günlerde ağız yolu ile hiçbir şey vermemek te şayanı tavsiyedir. Ameliyat esnasında operasyon sahasına işler vaziyette iyi bir dren koymaya önem vermelidir. Böylece küçük bir sütür kifâyet-sizliği olduğu takdirde, ikinci bir müdahaleye lüzum hasıl olmadan etkili olarak kapanmasını temin etmek çok defa mümkündür. Bu drenaj umumiyetle bir hafta kadar kalabilir. Bizim ve çeşitli diğer görüşlerin kritiğine göre hastaların değerlendirilmesinde kollar divertiküllerde, troakal divertiküllere nazaran komplikasyon daha az görülmektedir. Şöyle ki, bifürkal ve epiphrenal divertiküllerin rezeksiyonunda kollar divertiküllere nazaran komplikasyon iki mislidir. Komplikasyonları şöylece sıralayabiliriz : Dikiş kifâyet-sizliği, stenoz, pulmoner komplikasyonlar (Pnömoni, kollaps, hematoraks, mediastinal emphisem, akciğer infarktüsü), recürrens parazisi ve yara infeksiyonudur (2,4,7,8,14,17).

Çeşitli görüş noktalarımızdan gidilerek, hastalarımızdan elde ettiğimiz tecrübelerle istinaden kapalı rezeksiyon metodunda postoperativ komplikasyon hemen görülmeceği kanaatindeyiz. Kollar divertiküllerdeki komplikasyonların torakal divertiküllerdeki komplikasyonlara nazaran daha az tehlikeli olabileceği kanısındayız. 1971 yılından beri rezeksiyon metodu ile opere ederek tedavi etmiş olduğumuz vakaların hiçbirinde, yapmış olduğumuz oesophagogram kontrollerinde residiv görülmemiştir. Kapalı rezeksiyon metodu uygulamış olmamıza rağmen, residivin görülmemesi dünya literatüründe bu metodla residiv tehlikesinin insidensinin sıklığından bahsedilmiş olmasından dolayı calibi dikkat ve sevindiricidir.

Vak'alarımızın hiç birinde, pulmoner ve dikiş insüfizansı yönünden komplikasyon görülmemiştir. Opere vak'alarımızın hepsine nasogastrik tüb tatbik edilmiş ve ilk üç postoperativ günde paranteral yoldan beslenmiş dördüncü postoperativ günden itibaren nasogastrik sonda yoluyla sulu gıdalar verilerek fizyolojik gıdalanma yoluna geçilmiştir. Opere vak'alarımızın hepsinde bir hafta süre ile geniş spektrumlu antibiotik verilmesi asla ihmal edilmemiştir. Yaptığımız literatür taramalarının ve şahsi tecrübelerimizin ışığı altında şunu belirtmek isteriz ki, hastalarda subjektif şikâyetler fazla ise ve divertikül büyükse 60 ın üzerindeki yaş durumunda dahi bugünkü modern cerrahi metodlarla rezeksiyon yaparak tedavi yolunu tercih etmek uygundur. Kollar divertiküllerde müdahale, torakal divertiküllere nazaran daha kolay ve daha az komplikasyonludur (2,11,12,14).

Postoperativ takip ettiğimiz hastaların hiçbirinde yeniden subjektif vikâyetlerin ortaya çıkmamış olması ve residivlerin görülmemesi, kanımızca kapalı rezeksiyon metodunun geçerli olacağını tanımlamıştır. Yazımızla, bu konuda çalışan meslektaşlarımıza ışık tutabileceğimiz kanısındayız.

Ö Z E T

Oesophagus divertiküllerinin başlangıçta klinik tezahüratı karakteristik ve aşikâr olmayıp, hastalık uzun bir süre devam ettikten sonra anlam kazanabilir. Çok defa divertiküller tesadüfen teşhis edilebilirler ve hayat boyu da semptomsuz kalabilir. Erken semptomlar karakteristik olmayıp komşu organların hastalıkları ile karışabilir.

Diğer taraftan cerrahi bir müdahaleyi icap ettirecek kadar kuvvetli ve artan şikâyetler mevcut olabilir.

Pek çok operasyon metodları içerisinde Kollar ve Thorakal divertiküller için tek zamanlı separe sütünle kapalı rezektion en iyisidir.

ZUSAMMENFASSUNG

Klinik, Diagnose Und Behandlung Der Speiseröhrendivertikel

Die klinischen Erscheinungen eines Speiseröhrendivertikels können anfangs uncharakteristisch und gering sein, so dass sie oft erst nach längerem Krankheitsverlauf richtig gedeutet werden. Vielfach werden Divertikel nur zufällig entdeckt und bleiben zeitlebens symptomlos. Die Frühsymptome sind oft uncharakteristisch und können zu Verwechslungen mit Erkrankungen der Nachbarorgane Anlass geben. Anderer können sie aber auch starke und zunehmende Beschwerden verursachen, so dass die Indikation zu einem chirurgischen vorgehen gegeben ist.

Unter den zahlreichen Operationsmethoden hat sich für die kollaren und thorakalen Divertikel die einzeitige schrittweise geschlossene Resektion am besten bewährt.

L İ T E R A T Ü R

- 1) BRUGGEMAN, L.L., SEAMAN, N.B. : Epiphrenic Diverticula. An Analysis of 80 Cases. Am. J. Roentgenol. Radium MD Nucl. Med. 119 : 266, 1973.
- 2) BRUNNER, A. : Allgemeine und spezielle und spezielle Chirurgische Operationslehre. Berlin - Heidelberg - New York. 6/1. 1977.
- 3) CLARCK, MD, RINALDO, Jr. J. A., EYLER, W. R. : Correlation of Manometric and Radiologic Data from the Esophagogastric. Area. Radiology, 94 : 261, 1970.
- 4) DE BAKEY, M.E., and D. A. COOLEY : Palliative resection for Carcinoma of the Esophagus. Arch. Surg. 66 : 781, 1953.

- 5) DODDS, W. J., STEF, J. J., HOGAN, N. J., HOKE, S. E., STEWARD, E. T. ARNDORFER, R.C. : Radial distribution of esophageal Peristaltic Pressure in Normal Subjects and Patients with Esophageal Diverticulum. *Gastroenterology*, 69 : 584, 1975.
- 6) ELLIS, F. H. Jr., SCHLEGEL, J. F., LYNCH, V. P. : Cricopharyngeal Myotomy for Pharyngoesophageal Diverticulum. *Ann. Surg.* 170 : 340, 1969.
- 7) GOTTSTEIN, G. : Weitere Fortschritte in der therapie des chronischen Kardiospasmus. *Längenbecks Arch. Klin. Chir.* 100 : 703. 1912.
- 8) HELLER, E. : Extra muköse kardioplastik beim chronischen Kardiospasmus mit Dilatation des Oesophagus. *Mitt. Grenzgeb. Med. U. Chir.* 27 : 141. 1913.
- 9) KAYE, M. D., SHOWALTER, J. P. : Manometric Configuration of the lower Esophageal Sphincter in Normal human Subjects. *Gastroenterology* 61 : 213, 1971.
- 10) KAYE, M. D. : Oesophageal Motor Dysfunction in Patients with Diverticula of the Mid. thoracic Oesophagus. *Thorax*, 29 : 666 1974.
- 11) KILLIAN, H. : Die Chirurgie der Speiseröhre. In : *Die Chirurgie*, Bd. V : Die Chirurgie der Brust, Hrsg. von M. KIRSCHNER und O. NORDMAN, Berlin und Wien : Urban und Schwarzenberg 1941.
- 12) NISSEN, R. : Irreführende Symptome grossen Divertikel des zervikalen Oesophagus. *Medizinische* 1955, 1941.
- 13) NISSEN, R. : Oesophagus. In : *Lehrbuch der Chirurgie*. Hrsg. von H. HELLNER, R. NISSEN und K. VOSSSCHULTE, Stuttgart : George Thieme 1957.
- 14) NISSEN, R. : Speiseröhre. In : *Handbuch für Thoraxchirurgie*. Hrsg. von E. DERRA, Bd. III. Berlin - Göttingen - Heidelberg : Springer 1958.
- 15) PRIEST, R. J., Lam, C. R. : Pseudodiverticulum of the esophagus Associated with Cardiospasm. *Gastroenterology*, 25 : 393, 1953.
- 16) RUÈFF, F., R. BEDACHT und H. PELZL : Klinik und Therapie der Speiseröhren divertikal. *Chir. Praxis* 14 : 215, 1970.
- 17) SAUERBRUCH, F. : *Chirurgie der Brustorgane*. Berlin : Springer 1925.
- 18) SAEGESSER, M. : *Spezielle Chirurgie*, Beru und Stutgart : Hans Huber 1957.
- 19) SAEGESSER, M. : *Spezielle Chirurgische Therapie*. Bern, Stutgart, Wien : Hans Huber 1972.
- 20) WELSH, G. F., PAYNE, W. S. : The Present Status of One - Stage Pharyngo - Esophageal Diverticulectomy (Symposium of Surgery of The Chest) *Surg. Clin. North. Am.* 53 : 953, 1973.
- 21) WINANS, C. S. : Manometric Asymetry of the lower Esophageal High Pressure Zone (Abstr.) *Gastroenterology* 62 : 830, 1972.
- 22) WINANS, C. S. : The Pharyngoesophageal Closure Mechanism : A Manometric Study, *Gastroenterology*, 63 : 768, 1972.

AİLEVİ AKDENİZ HUMMASI*

Cavıt Sökmen**

O. Seyfi Şardaş*** A. İlhan Özdemir***

Murat Duman****

Kanımızca bu hastalığın ismi konmamıştır. Sohar ve arkadaşları⁽²¹⁾ Ailevi Akdeniz Humması, Ehrenfield ve arkadaşları⁽⁶⁾ Rekürren poliserositis, Reiman⁽¹⁷⁾ Periodik Peritonitis, Siga⁽⁹⁾ Paroksizmal Polyserositis demişlerdir. Bizce bu isimlerin hiçbiri uygun değildir. Ailevi Akdeniz Humması diyemeyiz. Zira Orta Anadoludan Karadeniz sahilinden, Artvin'den birçok vakalarımız var, Şu halde hastalık Akdeniz bölgesine sınırlı değil, periodik hastalık tabirine gelince, bu da uygun değil. Philadelphia'dan H.A. Reimann'ın 1963 de yayınladığı «Periodik Hastalıkları» kitabında en az 11 adet periodik hastalık var : periodik peritonit, periodik humma, periodik purpura, periodik mukosel ve dermal ülserasyon, periodik arthrosis, periodik sialadenosis (periodik pankreatosis), periodik psikoz, çocukların kusması, periodik hipertansiyon v.s. Periodik olan pek çok hastalık olduğundan bu ismi kullanamayız.

Ailevi Akdeniz Hummalı hastaların aile fertlerinde taramalar yaptık. Bir ailede zahiren sağlam ve faal olan bir hastanın kardeşinde eser proteinüri gördük. Böbrek biopsisiyle aşikar amiloidoz bulduk. Bilindiği gibi bu Ailevi Akdeniz Hummasının phenotip 11 şekli. Bu durum ne periodik peritonitis ne de poliserositis terimleri içine sokulabilir. Ayrıca hastaların pek çoğunda hiç olmazsa klinik olarak poliserositis yoktur.

Adına bu kadar çok hücum ettiğimiz Ailevi akdeniz humması sebebi bilinmeyen otosomal resessif karakterli genetik bir hastalıktır. Hastalık bazı etnik gruplara sınırlı kalmıştır. En başta sephardik museviler olmak üzere, ermenilerde, Arap'larda sıklıkla görülmektedir. Hastalık genellikle 20 yaş altında ve yarısından fazlası çocukluk çağında başlıyor. 24 - 28 saat süren ağrılı, ateşli nöbetler şeklinde klinikte görüldüğü gibi (Fenotip : 1), hiç bir klinik belirti vermeden sistemik amiloidosisle ortaya çıkabilir. (Fenotip II) Nöbetle haftada bir, iki haftada bir,

* 16 Nisan 1976 İstanbul Tıp Fak. Bilim toplantısında tebliğ edilmiştir.

** A.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği Kürsü Profesörü

*** A.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği Profesörü

**** A.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği Uzman Asistanı

üç haftada bir, ayda bir veya birkaç ayda bir gibi düzenli olur veya tamamen düzensizdir. Öteyandan, Nöbetler sıklaşıp, veya seyrekleşebildiği gibi, spontan olarak uzunca bir süre kesilebilir.

Ailevi Akdeniz Hummasının başlıca iki klinik belirtisi vardır :

1) Serozal membranların (Periton, plevra, snovia) ağrılı, steril inflamasyonu ile beraber ateş nöbetleri.

2) Fatal sonuçlanan amyloidosis. Fenotip I daha çok görülür. Ateş ve ağrı nöbetleri amyloidosisden önce ortaya çıkar. Amyloid gelişmezse benign seyredir. Fakat sık nöbetler hastayı fiziki ve mental bir debiliteye sokabilir. Fenotip II de amyloidosis ilk ve tek belirtisi olabilir, ancak klinikte daha seyrek görülür.

Ailevi Akdeniz hummasının teşhisi etnik gruplardaki kişilerde klinik tabloya uyarsa ve diğer muhtemel sebepler tek tek ekarte edilirse konur. Fenotip II de kliniğe amyloidosis'e bağlı nefrotik sendrom hakim olacağından tanı sekonder amyloidosis'e sebep olabilecek durumları araştırmak ve hastanın anne, babave kardeşlerinden birinde fenotip I şeklinde ailevi akdeniz humması mevcutsa konabilir.

Bu kısa bilgilerden sonra bizim memleketimizdeki Ailevi Akdeniz Humması meselesine gelince : Yurdumuzda azınsanmıyacak sıklıkta ve yurdun her yerinden yayımlar mevcuttur. Biyopsi yaptığımız devirle, ondan evvelki biyopsi yapmadığımız devir arasındaki istatistikleri bir göz atarak bunun bize nisbeten bir fikir vereceğini tahmin ediyoruz : Sistemik olarak böbrek biyopsisi yapmadığımız bir devirde klinikte yatan 1130 böbrek hastasının 721 tanesi kronik glomerulonefrit, 38 tanesine amiloidoz teşhisi konmuş iken, sistemik böbrek biyopsisi yaptığımız devirde 419 vakanın 126 si amiloid 109 vaka kronik glomerulonefrit olarak bulunmuştur. Yani kronik glomerulonefrit amiloidden sonra geliyor. Yine yaptığımız bir araştırmaya göre böbrek hastalarının 32 % amiloiddir ve amiloidosisin çoğunda Ailevi Akdeniz Hummasına aittir. Bu rakamlar memleketimiz için bu hastalığın önemini iyice ortaya koymaktadır.

MATERYAL VE METOD

Kliniğimize yatarak tetkik ettiğimiz ve Ailevi Akdeniz Humması tanısı almış 175 vaka toplandı. Bu kliniğimizin tüm vakası sayılmaz Zira klinik arşivi muhtelif sebeplerle karışmaktadır. Ailevi Akdeniz Humması tanısı klinik bulguları uyan hastalarda muhtemel olabilecek diğer sebepler ekarte edilerek konulmuştur. Amiloid tanısı ise proteinürisi (eser proteinürileri olanlarda) olan ailevi Akdeniz hummalı her hastaya böbrek biyopsisi yapılarak konuldu. Tipik klinik tablo vermeyen, fakat nefrotik sendroma kadar çeşitli proteinürisi bulunup da biyopsiyle amiloidosis tesbit edilen vakalarda, geniş çapta olmasa da, aile taramaları yapılmıştır. Amiloidosis'e sebep olabilecek durumlar ekarte edilmiştir. Bu 175 vakanın dosya dökümü yapıldı.

BULGULAR

175 vakanın 125 (71.4 %) erkek, 50 si (28.6 %) kadındır. Hastalarımızın yaş ortalaması 25.2 yıl, tahmini hastalığının başlangıç yaş ortalaması 12.7 yıldır, Ortalama hastalık süresi 11.9 yıldır.

Tablo : I Ailevi Akdeniz Hummalı Hastalarda cins ve yaş ortalamaları :

	<u>Vaka sayısı</u>	<u>Total vakaya oranı</u>
Erkek	125	71.4 %
Kadın	50	28.6 %

Başlangıç yaş ortalaması : 12.7 yıl
 Şimdiki yaş ortalaması : 25.2 yıl
 Ortalama hastalık süresi : 11.9 yıl

Hastalarımızın hastalığın başlangıcındaki yaş dağılımı ise Tablo : II de gösterilmiştir. 175 vakanın 79 (45 %) 10 yaşın altında hastalığa yakalanmışlardır. 136 vakamızda (78.3 %) hastalık 20 yaşın altında başlamıştır. 20 yaşın üzerinde vaka sayısı 30 (22.3 %) olup, bunlarında çoğu 30 yaşın altındadır. Demek oluyorki hastalık büyük oranda 20 yaşına kadar ortaya çıkıyor.

Tablo II : 175 Ailevi Akdeniz Hummasında Hastalığın Başlangıcındaki Yaş Dağılımı

<u>Yaş</u>	<u>Vaka sayısı</u>	<u>Total vakaya oranı %</u>
0-5	37	21
6-10	42	24
11-15	28	16
16-20	29	21
21-25	16	9.1
26-30	13	7.2
31-40	7	4
40 dan yukarı	3	1,7
total	175	100

Hastalarımızın klinik bulgularının dökümü ise tablo : III de görülmektedir. Eritrosit çökme hızı bir vaka hariç hepsinde de normalden yüksek bulunmuştur. Ateş atakları 3 vaka dışında hepsinde vardı. Vakalarımızın çoğunda nöbetler düzenli idi. Karın ağrı nöbetleri 167 (95.4 %) hastada mevcuttu. Nöbetler esnasında genellikle 15 bini geçmeyen bir lökositöz tesbit edilmiştir. Dikkati çeken bir durumda nefrotik sendroma kadar varabilen proteinürininin 105 (60 %) vakada

bulunması ve bu vakaların hepsi böbrek biyopsiyle amiloid olarak belirlenmesidir. Diğer önemli bir durumda akut batın kabul edilerek 46 (26.3%) hastada operasyon uygulanmıştır ve bazısında birden fazla ameliyat söz konusudur. Çoğunlukla anemneze dayanan aile hikayesi 54 (30.9 %) vakamızda tesbit edilebilmiştir. Daha önce bahsettiğimiz gibi aile taramalarında sağlam görülen, fakat proteinürisi olan kardeşler bulduk ve böbrek biyopsisiyle amiloid tesbit ettik. Göğüs ağrısı 69 (39.8 %), atralji 77 (44 %) vakada gözlenmiştir. Artropati genellikle monoartirit şeklinde olup, sıklıkla diz ekleminde görülmüştür.

105 amiloid vakamızın 63 fenotip I şeklinde, yani amiloidden önce tipik klinik tablo vermişlerdir; 36 sı fenotip II şeklinde olup doğrudan amiloidosisle bağlı olmayan klinik şikayetlerle hastalanmışlardır. Nefrotik sendrom döneminde peridok karın ağrıları ve ateş, 8 vaka hariç, ortaya çıkmıştır.

TARTIŞMA

Bulgularımızı literatür ışığı altında incelemekle çoğu sonuçların uygunluk gördük (Tablo : IV). İsrail'de araştırma yapan Sohar⁽²¹⁾ ve arkadaşlarının 470 vakalık serilerinde familial insidans 60 %, yine İsrail'de çalışan Ehrenfeld⁽⁹⁾ ve arkadaşları 55 vakalık serilerinde 30 %, Irak'ta çalışan Bakir⁽⁴⁾ ve Murtadha'nın

Tablo : III 175 Ailevi Akdeniz Hummalı Hastadaki
Çeşitli Klinik Bulguların Oranı

Klinik Bulgu	Vaka sayısı	Yüzdesi
Aile hikayesi	54	30.9
Ateş	172	98.3
Karın ağrısı	167	95.4
Göğüs ağrısı	69	39.3
Atralji	77	44.0
Operasyon	46	26.3
Sedimentasyon hızlılığı	174	99.4
Lökositoz	165	94.3
Amiloid	105	60.0

41 vakalık serilerinde 7 %, Amerika'da çalışan fakat değişik uyruklu hastalardan ibaret 50 vakalık serisi olan Siegal'ın⁽²⁰⁾ aile hikayesi 28 %, yine Amerika'dan Reimann'ın⁽¹⁷⁾ 300 den fazla vakasında aile hikayesi değişik bildirilmiştir. Bizim 30 % civarındaki rakamımız Ehrenfeld ve Sigel serisine uymaktadır. Sohar bizden iki misli yüksek bildirirken, Bakir bizden çok düşük rakam vermiştir. Bu rakamlar hastalığın aile ilişkisini ortaya koymakla beraber bu konunun daha iyice araştırmaya ihtiyacı olduğu kanısındayız.

Erkek kadın oranı her seride aşağı yukarı aynıdır. 3/2 olan bu oran bizim serimizde çok yüksek olarak bulunmuştur. 2,5 misli erkek hakimiyetinin sebebi belkide zaten yüksek olan erkek hasta sayısının Anadolumuzda erkeklerin kadınlara oranla daha fazla tedavi olma şansına bağlı olabilir.

Başlangıç yaşı bütün serilerde çocukluk yaşına dayanmaktadır. Bizim hastalarımızın da 21 % 5 yaşın, 78 % 20 yaşın altında hastalık belirtileri başlamıştır. Karın ağrısı ve ateş bütün serilerde en önemli ve hemen hemen her hastada mevcut belirti olarak bildirilmiştir. 175 vakamızın 98 % de bu semptomlar mevcuttur.

Göğüs ağrısı, Siegal'in serisi hariç hepsinde 40 % civarında bulunmuştur. Hastalarımızın % 39.8 inde periodik göğüs ağrısı saptandı.

Artralji ve sinovial musabiyet % 50 altında iken Sohar⁽²¹⁾ ve arkadaşları 75 % bildirmişlerdir. Bizim seride ise % 44 bulunmuştur.

Lökositoz ve eritrosit çökme hızının yüksekliği her seride de mevcut bulgu olarak bildirilmiştir. Bizim vakalarımızda nöbet esnasında hemen her vakamızda müsbet bulunmuştur.

Tabloda da görüldüğü gibi diğer serilerden en önemli ayrılığımız amyloid insidansı yönündendir. Reimann⁽¹⁷⁾ ve Bakir⁽¹⁾ serileride nadir olarak bildirilirken, Sigal⁽¹⁹⁾ serisinde % 2, Ehrenfeld⁽⁶⁾ serisinde % 10, Sohar⁽²¹⁾ serisinde % 30 olarak rapor edilmiştir.

175 vakamızın 105 de (% 60) amyloidosis tesbit edilmiş olup, hepside böbrek biyopsisiyle kanıtlanmıştır. Bu % 60 lık rakamı nadir rapor edilen serilerle kıyaslama olanağı yoktur, % 30 luk rakamlarla bile kıyaslandığında iki misli yüksektir. Bu karşı yine Türkiye'den Özer⁽¹⁵⁾ ve arkadaşlarının 20 vakalık serilerinde % 60, İsrail'den Gafni⁽¹⁷⁾ ve arkadaşları % 75 oranında Ailevi Akdeniz hummasında amyloid bildirmiştir. Aynı ırklarda yapılan çeşitli araştırmalar arasındaki en büyük farkların sebebini izah etmek güçtür. Bilhassa ailevi akdeniz hummasında amyloidosisin nadir olduğunu bildiren raporlarla tamamen ters düşmemizi izah edemiyoruz. Ne olursa olsun Türkiyemizde azınsanmıyacak kadar ailevi akdeniz humması ve ona bağlı amyloidosis vakaları vardır. 175 vakalık serimizin yarısından fazlasında biyopsiyle kesinlikle amyloid tanısı konulması, bu hastalığın benign olmadığını ve sonunda ölümlü sonuçlandığını göstermektedir. Üstelik geri kalan hastalarda ağrı ve ateş nöbetlerinden bezmiş, iş güçleri azalmıştır.

Etyopatojenezi bilinmeyen ailevi Akdeniz hummasının spesifik bir tedavisi yoktur. Şimdiye dek öğütlene gelmiş olan yağsız diyet kortikosteroidler, antiromatizmal, antimalarik, antitüberküloz ve immünoşüpressif ilaçların hiç biri yeterince etkili olmamışlardır. 1972 de Goldfinger⁽⁸⁾ colhicini 5 hasta üzerinde denedikten ve iyi netice aldıktan sonra bu ilacın kullanılması çok artmıştır. Araştırmacıların büyük kısmı colhicinin atakları geçirdiği ve idame dozda kullanılırsa nö-

betleri önlediği görüşündedirler. (5,17,26,9,10). Reimann tedavide ilacın çok tesirli olduğunu, diagnostik bir test olarak kullanılabilineceğini yazmaktadır. Pek az araştırmacı ise nöbetler dışında sürekli kullanmamalarına rağmen colchicin tedavisini tesirsiz kabul etmişlerdir (21,11,13). Zemmer ve arkadaşları⁽²⁰⁾ colchicini amiloid nefrozlu 5 hastada kullanmışlar ve nöbetleri önlediği gibi proteinüriyi azaltıp ve böbrek fonksiyonlarını bozmadığını bildirmişlerdir. Amiloid profilaksisinde bu ilacın yeri olabileceğini bir soru şeklinde ileri sürmüşlerdir.

Kliniğimizde hem amiloidli hem de amiloidsiz ailevi akdeniz hummalı hastalarda colchicin kullandık. Nöbetleri kaldırdığını ve takip edebilme olanağı bulduğumuz birkaç hastada nöbetlerin sıklığını ve şiddetini azalttığını gördük. Yan tesirleri çok fazla olan bu ilacın ailevi akdeniz hummasında nöbetleri kaldırdığı ve sürekli kullanılırsa önleyebileceğini bir gerçek olmasına karşın, profilaksisi söyle dursun böbrek yetmezliğini arttıracakı kanısındayız.

Ö Z E T

Ailevi akdeniz hummasının genel özelliklerine değinildi. Kliniğimizde toparlandığımız 175 vakasının bulgularının dökümü yapıldı. Bulgularımızı literatürle kıyasladık. Yüz beş vakamızda (% 60) amloid tesbit edilmiştir. Ailevi akdeniz hummalı hastaların yarısından fazlası amiloidosissten vefat etmelerine dikkat çekilmiş olup bu hastalığın benign kabul edilmeyeceği ifade edilmiştir.

Ailevi akdeniz humması tedavisinde colchicin'in yeri literatür ışığı altında tartışılmıştır.

SUMMARY

FAMILIAL MEDITERRANEAN FEVER

We reviewed 175 Patients with Familial Mediterranean Fever percent s. Conclusions were compared by literature. In 105 cases (% 60) renal amyloidosis were found. Most of the cases of Familial Mediterranean Fever died the renal amyloidosis, so it cannot be accepted as a benign disease.

The effect of the colchicine in the therapy was reviewed.

LİTERATÜR

- 1 - Bekir, F., Murtadha, M. : Periodic Peritonitis : A report of 41 cases without amyloidosis. Traus. Trop. Med, to be published.
- 2 - Brass H., Klein H., Lapp H., Heintz R., und Angelkart b. : Amyloidose bei familialer Mittelmeer fiber. Deutsch. Med. Wochenschr. 101 ; 201, 1976.
- 3 - Colchicine in Familial Mediterranean Fever. Brit. Med. J. 3 : 60, 1975.
- 4 - Dilşen N. : Familial Mediterranean Fever. Türk Tıp Cem. Mec. 165 : 29, 1963.
- 5 - Dinarello C. A., Wolff, S. M., Goldfinger S. E., Dale D. C., and Alling, D. N. : Colchicine Therapy for Familial Mediterranean Fever, A double-blind trial, N. Eng. J. Med. 291 : 834, 1974.

- 6 - Ehrenfeld E. N., Eliakim M., Rachmilewitz M. : Recurrent Polyserositis (Familial Mediterreanean Fever) : A report of 55 cases. Am. J. Med. 31 : 107, 1961.
- 7 - Gafni J., Ravid M., Sohar E. : In Familial Mediterranean Fever. Isr. J. Med. Sci. 4 : 995, 1968.
- 8 - Goldfinger, S. E. Colchicine for Familial Mediterreanean Fever, N. Eng. J. Med. 287 : 1302, 1972.
- 9 - Goldstein R. C., Schwabe A. D. : Prophylactic colchicine Therapy in Familial Mediterreanean fever. Ann. Int. Med. 81 : 792, 1974.
- 10 - Hassan, A., Trablosi B., Farid, Z : Colchicine for Familial Mediterreanean Fever, N. Eng. J. Med. 290 : 973, 1974.
- 11 - Hovsepian, J. M. : Colchicine for familial Mediterreanean Fever. N. Eng. J. Med. 290 : 973, 1974.
- 12 - Lender, M. : Heredofamilial Amyloidosis. İncidence in Familial Mediterreanean Fever - A report two Familias. Am. J. Med. Sci. 29 : 94, 1974.
- 13 - McKinney W. R. : Colchicine for Familial Mediterreanean Fever. New, Eng. J. Med. 288 : 1301, 1973.
- 14 - Özdemir, A. İ., Sökmen, C. : Familial Mediterreanean fever among the Turkish people. Am. J. Gastroenterology, 51 : 311, 1969.
- 15 - Özer, F. L., Kaplaman, E., Zileli, Ş : Familial Mediterreanean Fever. A report of twenty cases. Am. J. Med. 50 : 336, 1970.
- 16 - Paykoç, Z., Sümer, N : Periodik Hastalığın oral projestinlerle tedavisi 23. Milli Türk Tıp Kongresi, İzmir, özet kitabı sayfa 77, 1974.
- 17 - Reimann II. A. : Colchicine for periodic peritonitis. J. A. M. A. 231 : 64, 1975.
- 18 - Reimann H. A. : Periodic Diseases. Philadelphia, F. A. Davis co, 1963.
- 19 - Siegal, S : Familial Polyserositis. Analysis of fifty cases. Am. J. Med. 36 : 893, 1964.
- 20 - Sipahioğlu, H : Otuz vaka münasebetiyle Akdeniz Hummasına (F. P. P.) genel bir bakış. Türk tıp cem. mec. 41 : 289, 1975.
- 21 - Sohar, E., Gafni J., Pras M., et al : Familial Mediterreanean Fever : A survey of 470 cases and review of the literatüre. Am. J. Med. 43 : 227, 1967.
- 22 - Sökmen, C., Özdemir, A. İ. Türkiye'de Ailevi Akdeniz Humması. A. Ü. Tıp Fak. Mec. 23 : 1039, 1970.
- 23 - Sökmen, C. Ailevi Akdeniz Humması. A. Ü. Tıp Fak. Mec. 7 : 163, 1959.
- 24 - Sökmen, C., Şardaş. O. S. : Ailevi akdeniz humması. A. Ü. Tıp Fak. Mec. 21 : 862, 1968.
- 25 - Sökmen, C., Özdemir, A. İ. Ailevi akdeniz humması ve Türkiye. 22. Millî Türk Tıp Kongresi. 3-7 ekim 1972, özet kitabı.
- 26 - Zemmer, D., Pras M., Sohar Ek Gafni, J : Colchicine in familial Mediterreanean fever. N. Eng. J. Med. 294 : 170, 1976.

EKTOPIK GEBELİK : 60 VAKANIN RETROSPEKTİF OLARAK KLİNİK AÇIDAN İNCELENMESİ

Mazhar ÜLKER*

Mehmet USLU**

Cemal ARK***

Ektopik gebelik, fertilize ovumun uterus kavitesi dışında nidasyonu ile başlamakta, hemen daima fetus ölümü ile sonuçlanarak anne için mutlak tedavi gerektiren bir tablo oluşturmaktadır.

İnsidansı hakkında değişik rakamlar verilmekle birlikte ortalama 150 - 200 gebelikte bir rastlandığı çoğunlukla kabul edilmektedir (1). Bazı yazarlar, son yıllarda zührevi hastalıkların artması ve ayrıca antibiotiklerin yaygın olarak kullanılması ile, tedavi sonu sekellerin sonucu olarak ektopik gebeliğin daha sık görülmeye başladığını ileri sürmektedirler (3). Ektopik gebelik geçiren hastanın ileride karşılaşacağı sterilite, abortus ve tekrar ektopik gebeliğe yakalanma gibi sorunlar hastalığın önemini daha da artırmaktadır.

Hastalığın değişik klinik formlarının olması ve bazen atipik semptom ve bulgularla karşılaşılması zamanla teşhiste hatalara yol açmakta ve nadir de olsa anne hayatı tehlikeye girmektedir. Bu nedenlerle ektopik gebelik tanısı koyabilmek için kesin kriterlere ihtiyaç vardır. Bu görüş açısından hareketle, ektopik gebeliğe özgü semptom ve bulguların araştırılmasını amaç edinen çalışmalara katkısı olabileceği düşüncesi ile bu çalışmayı yapmış bulunuyoruz.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmamızda, 1969-1976 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın - Doğum kliniğine baş vuran 60 ektopik gebelik vakasını retrospektif inceledik. Vakaların hepsinde tanı laparotomi ile doğrulanmıştır. Değerlendirmemizi daha çok tanıya yardımcı olabilecek kriterler üzerinde yoğunlaştırdık.

* A.Ü. Tıp Fakültesi Kadın - Doğum Kliniği Profesörü

** A.Ü. Tıp Fakültesi Kadın - Doğum Kliniği Uzman Asistanı

*** A.Ü. Tıp Fakültesi Kadın - Doğum Kliniği Asistanı

BULGULAR

Vakaların yaş ortalaması 30,2 olup, en küçük vaka 16, en büyük vaka 47 yaşındadır. Aynı senelerde kliniğe baş vuran gebelik vakalarına göre, serimizde, ektopik gebeliğin görülüş oranı 200 gebelikte birdir. Beş vaka daha öncede ektopik gebeliğe yakalanmış olup vakaların % 8,3'ünü oluşturmaktadır. Serimizde anne ölümü olmamıştır. Gebelik yaşı yönünden en büyük vaka 14 haftalıktır.

S e m p t o m l a r : 60 ektopik gebelik vakasının her biri aşağıdaki semptomlardan bir veya birkaçını beraber bulunduruyordu. (Tablo : I) Araştırmamızda özellikle kronik vakalarda semptomların daha hafif ve atipik olduğu dikkatimizi çekmiştir.

<u>Semptom</u>	<u>Vaka (%)</u>
Ağrı	75,0
Anormal kanama	50,0
Adet gecikmesi	18,3
Defeyans	8,3
İştahsızlık	1,6
Parça düşürme (Kadük?)	1,6
Mide bulantısı	1,6
Spiral ile beraber	3,6

Tablo : I — 60 Ektopik Gebelik Vakasında Rastladığımız Semptomlar

Ağrı, hastalar tarafından çoğunlukla sağ veya sol alt karın bölgesinde, şiddetli ve devamlı olarak tarifedilmektedir.

Anormal kanama, az fakat ara ara devam edecek şekilde ve küretaj veya çeşitli ilaçlara cevap vermeyen karakterde, özellikle kronik vakalarda dikkatimizi çekmiştir.

Adet gecikmesi bulunan vakalarda gecikme, iki gün ile üç ay arasında değişiyordu.

İki vakada ektopik gebelik intrauterin spiral ile beraber bulunuyordu. Bu vakalardan birinde başlangıçta semptomlar spirale bağlanmış olup, spiral çıkarıldığı halde şikayetlerinin geçmemesi üzerine 15 gün sonra tekrar baş vurması ile kesin teşhis konmuş ve hastaya laparotomi yapılmıştır.

KLİNİK BULGULAR : Hastalarda sıklıkla rastladığımız bulgular, Adnekiyal kitle, dolgunluk ve Douglas peritonunda hassasiyettir. Şoka ancak bir vakada rastlanmıştır. Diğer bulgular ve görülüş oranları tablo : 2'de gösterilmiş olup, her vaka bu bulgulardan bir veya daha fazlasını içermektedir.

<u>Klinik Bulgu</u>	<u>Vaka (%)</u>
Adneksiyel Kitle	43,4
Adneksiyel Dolgunluk	23,4
Alt Karında veya Douglasta hassasiyet	30,0
Defans Musküleri	1,6
Şok (Oligemik)	1,6
«Cullen Sign»	1,6
Normal Genital Bulgular	5,0

Tablo : 2 — 60 Ektopik Gebelik Vakasında Klinik Bulgular

Teşhise varabilmek için, bazı vakalara Douglas ponksiyonu, Probe kürtaj, gebelik testi ve laparoskopi gibi yöntemler uygulanmıştır. Bu yöntemlerle elde edilen sonuçlar Tablo : 3'te gösterilmiştir.

<u>Yardımcı Muayene Yöntemi</u>	<u>Vaka</u>	<u>Negatif</u>	<u>Pozitif</u>	<u>% Pozitif</u>
Douglas Ponksiyonu	42	9	33	78,5
Gebelik Testi	19	9	10	53,1
Probe Kürtaj	6	3	3	50,0
Laparoskopi	3	—	3	100

Tablo : 3 — 60 Ektopik Gebelik Vakasından, yardımcı metodlar uygulananlarda alınan sonuçlar.

OPERASYON BULGULARI : Vakaların tümünde, ektopik gebeliğin tuba uterinada yerleştiği saptanmıştır. 33 vakada solda (% 55,5), 27 vakada sağda (% 44,5) lokalize olduğu görülmüştür. Akut vakalarda tubar rüptür ve tubar abort gözleendiği halde, kronik vakalarda ektopik gebelik, sekon olarak değişik formlarda bulunmuştur. Operasyon esnasında saptanan bulgular Tablo : 4'te özetlenmiştir.

<u>Operasyon Bulgusu</u>	<u>Vaka</u>	<u>%</u>
Tubar Rüptür	31	51,6
Tubar Abort	9	15,0
İntakt Tubar Gebelik	12	20,0
Sekonder Abdominal Gebelik	3	5,0
İntraligamenter Rüptür	2	3,4
Hematosel	1	1,6
Tubar Mol	1	1,6
Kombine	1	1,6
Toplam	60	

Tablo : 4 — 60 Ektopik Gebelik Vakasında Operasyon Bulgular ı

Hastaların çoğuna unilateral salpingectomy uygulanmış olup, diğer operasyon şekillerinden tatbik edilenler Tablo : 5'de gösterilmiştir.

<u>Operasyon Bulgusu</u>	<u>Vaka</u>	<u>%</u>
Salpingectomy	45	75,0
Salpingo - Ooforectomy	11	18,3
Konservatif Operasyon	4	6,7
Toplam	60	

TARTIŞMA

Değişik otörlerin araştırmalarında Ektopik gebelik insidansı 64,2 - 241 gebelikte bir olarak yer almakta iken, biz bu oranı 200 gebelikte bir olarak bulduk. Yaş ortalaması 30,2 olup, Joanne 347 vakalık serisinde yaş ortalamasını 27,1 olarak saptanmıştır (3). Mükerrer ektopik gebelik oranını % 8,3 olarak bulduk ki, literatürde belirtilen % 8 - 11,2 oranı içine girmektedir (3,4).

Ektopik gebeliğe özgü patognomonik semptom ve bulgular olmamakla birlikte, birçok semptom ve bulgunun bir arada bulunuşu hastalığı büyük oranda düşündürmektedir. Benson, ağrı, anormal kanama, adet gecikmesi gibi semptomların % 75 oranında görüldüğünü bildirdiği halde (2), Larry, 122 vakalık serisinde aynı semptomları sırayla % 95, % 79 ve % 76 vakada saptadığını bildirmektedir (4). Bizim serimizde ise, Ağrı % 75, Anormal kanama % 50 ve adet gecikmesi % 18,3 vakada yer almaktadır.

Larry, vaka grubunda; % 50 oranında karında hassasiyet, % 40 vakada adneksiyel kitle ve % 13 vakada şok bildirdiği halde, Bizim çalışmamızda bu bulgular sıra ile, % 30, % 43,4 ve % 1,6'dır. Ayrıca vakalarımızın % 5'inde pelvik muayene normal bulunduğu halde, bu vakalar semptom yönünden ektopik gebeliği düşündürdüğünden bu yönde değerlendirilmiş ve operasyonda teşhis doğrulanmıştır. Teşhiste genellikle kronik vakalarda güçlüklerle karşılaşılmaktadır. Gerek akut ve gerekse kronik vakalarda Douglas ponksiyonu önemli bir teşhis yöntemi olarak gözükmektedir. Vakalarımızdan ponksiyon uyguladıklarımızda % 78,3 oranında pozitif sonuç elde ettik. Larry bu oranı % 87,8 olarak bildirmektedir.

Gebelik testleri pozitif olduğunda kıymet ifade etmekte, negatif oluşu hastalığı ekarte ettirmemektedir. Serimizde gebelik testi yaptığımız vakaların % 53,1'inde pozitif sonuç elde ettik. Probe kürtaj yaptığımız 6 vakadan 3'ünde ektopik gebeliğe uyar bulgular saptadık.

Diğer taraftan bazı otörler seçilmiş vakalarda kanda hematin aranması, idrarda urobilinojen ve porphyrin aranması, arteriografi ve sonografi gibi yöntem-

leri önermelerine rağmen laparoskopi kesin teşhis için önemli bir yöntem olarak gözükmektedir (2).

Vakaların hemen tümünde ektopik gebelik lokalizasyonunu tubada ve çoğunlukla sağ tarafta saptadığımız halde, Benson, tuba gebeliğinin % 90 oranında olduğunu ve daha çok solda rastlandığını bildirmektedir (2). Joanna ise daha çok sağ tarafta rastlandığına işaret etmiştir (3).

Vakaların çoğunda tubar rüptür ve tubar abort saptanmıştır. % 20 vakada ektopik gebelik intakt, bir kısım vakada ise, konsepsiyon mahsülü sekonder değişikliklere uğramış olarak bulunmuştur (Tablo : 4). Joanna, intakt ektopik gebelik oranını kendi serisinde % 16 olarak bulmuş ve rekürrens gösteren vakalarda bu oranın arttığını ileri sürmüştür.

Kombine gebelik oranı literatürde 8 - 10 bin gebelikte bir olarak bildirilmektedir (2). Vakalarımızın birinde tubar gebeliğe ilaveten abortus inkompletus şeklinde intrauterin gebeliğe de rastlanmış ve teşhis patolojik inceleme sonucu da doğrulanmıştır.

İki vakada ektopik gebelik intrauterin spiral ile beraber bulunuyordu (% 3,4).

Vakaların çoğunda unilateral salpingectomy uygulanmış olup, serimizde anne ölümü tesbit edilmemiştir. Benson, ektopik gebelikten anne ölüm oranını % 1 - 2 olarak bildirmektedir.

SONUÇ

Ektopik gebelik, patognomonik semptom ve bulguları olmayan ve acil tedavisi gereken bir hastalık olması nedeni ile tanıda kesin kriterlere kavuşturulmaya muhtaçtır. Hastada mevcut her semptom ve bulgunun değerlendirilmesi ve şüphe edildiği anda hastanın bu yönde incelenmesi gerekmektedir. Ağrı, anormal kanama, alt karın bölgesinde ve douglas'ta hassasiyet, adneksiyel dolgunluk veya kitle, ve douglas ponksiyonu ile kan elde edilmesi hallerinde hastalığın ektopik gebelik olma şansı fazla olup, gerekirse daha ileri tetkiklerle kesin tanıya ulaşılmalıdır.

ÖZET

Bu çalışmada, teşhisi laparotomi ile de doğrulanmış 60 ektopik gebelik vakası retrospektif olarak incelenmiş ve özellikle teşhise yardımcı olabilecek kriterler üzerinde durularak takdim edilmiştir. Ayrıca konu ile ilgili son literatür gözden geçirilerek bulgularımızla karşılaştırılmıştır.

SUMMARY**Ectopic Pregnancy : Retrospective
Analysis of sixty cases**

This study includes 60 cases of ectopic pregnancy which are analyzed retrospectively. The diagnosis verified with laparotomy. Results were presented in order to help the diagnosis. At the other hand, current literature were reviewed and discussed.

KAYNAKLAR

- 1 - Bayçu, T. : Patolojik Obstetrik, A.Ü. Tıp Fak. Yayınları, 1975
- 2 - Benson, C. R. : Current Obstetric and Gynecologyc Diagnosis and Treatment, 1976
- 3 - Joanne, A. S. : Repeat Ectopic Pregnancy : A 16 year Clinical Survey, Obst. and Gynec. 45 : 542, 1975.
- 4 - Larry, C. G. : Ectopic Pregnancy; A Review of 122 Cases, Obst. and Gynec. Survey, 32 : 1,1977.

HİRSÜTİZM VE STEİN - LEVENTHAL SENDROMU

III - Hirsütizm'de Hormonal Kinetikler*

Selahattin KOLOĞLU** Gürbüz ERDOĞAN*** Dr. L. Bilkay KOLOĞLU****

Hirsütizm kadında oldukça sık rastlanan ve gerek etiyolojik tanı ve gerekse tedavi açısından problem arzeden bir anomalidir (1,2). Akdeniz bölgesi, dolayısıyla ülkemizdeki kadınlarda sık rastlanması, ülkemiz hekimleri açısından ayrı bir önem taşır (3).

Hirsütizm sözcüğü, kadında görülen erkek tipindeki bütün aşırı vücut kıllanmaları için kullanılmaktadır. Klinikte diğer virilizm belirtileri ile beraber olan, yahut tek başına bulunan hirsütizmi ortaya çıkaran çok çeşitli sebepler mevcuttur (4). Bu değişik etkenlerin saptanmasında hormonal örneğin büyük bir önemi vardır. Özellikle yalnız hirsütizm bulunan vakalarda hormonal örneği saptamak amacıyla 1956 yılından bu yana süregelen ve olan hirsütizm konusundaki çalışmamızın ilgili bölümünü takdim etmek istiyoruz.

METOD ve MATERYEL

Bu araştırmaya bariz bir şekilde defemine olmayan ve maskülinizasyon belirtileri taşımayan hirsütizm vakaları dahil edilmiştir. Sekonder ve konjenital hirsütizm ile, belli bir endokrinopatinin kesin refakatçisi olduğu bilinen hirsütizm vakaları araştırmamızda yer almamıştır.

Bu çalışmada materyeli yurdumuzun çeşitli yörelerinden gelen 15 - 64 yaşları arasında ve yaş ortalamaları 27 olan 106 kadın teşkil etmektedir.

Araştırmaya dahil edilen kadınların tamamı, ailede hirsütizm, obezite, menstrüel değişiklikler, libido, fertilitate, kullandığı ilaçlar, epilasyon ve metodları konusunda dikkatli bir şekilde soruşturulmuştur.

Fizik muayenede sekonder seks karakterleri ve kıl dağılımı gözden geçiril-

* Endokrinoloji Gününde tebliğ edilmiştir. -17 Nisan 1976- Ankara.

** A.Ü.T.F. Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kürsü Başkanı

*** A.Ü.T.F. Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kürsü Doçenti

**** A.Ü.T.F. Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları, Kimya Yüksek Mühendisi, Laboratuvar Şefi.

miş, testoid tipteki kıllanma ile derecesi not edilmiştir (3). Sistemik muayene tam olarak yapılmış, dış genital organlar dikkatle gözden geçirilmiş, iç genital organlar ilgili uzmanlar tarafından muayene edilmiştir. Gerekli görülen durumlarda iç genitaler pnömoperituvan, laparoskopi ve laparotomi yöntemleri ile değerlendirilmiştir.

Araştırmaya alınan vakalar şu programa göre incelenmiştir :

1. Gün : Fizik muayene ve rutin tetkikler.
2. » : Genital muayene.
3. » : 17 ketosteroid (17 KS), 17 ketojenik steroid (17 KGS), plazma kortizolü (PK) ve plazma testosteronu (PT) tayini için 24 saatlik idrar biriktirilmesi ve kan alınışı.
4. » : Östrojen fraksiyonları, FSH, LH ve pregnanetriol (PGT) tayini için idrar biriktirilmesi.
5. » : 60 Ü ACHT IM zerki, 17 KS, 17 KGS tayini için idrar biriktirilmesi.
6. » : 60 Ü ACTH IM zerki, PK, 17 KS, 17 KGS tayinleri için idrar biriktirilmesi ve kan alınışı.
7. » : 60 Ü ACTH IM zerki, PK, 17 KS, 17 KGS tayini için idrar biriktirilmesi ve kan alınışı.
8. » : PK ve PT tayini için kan alınması.
9. » : —————
10. » : 8 mg. dexamethasone oral yolla verilmesi,
11. » : 8 gm. dexamethasone oral yolla verilmesi, 17 KS, 17 KGS tayini için idrar biriktirilmesi.
12. » : PK ve PT tayini için kan alınması oral yolla 8 gm dexamethasone ile IM 3000 Ü koriyonik gonadotropin (KG) verilmesi.
13. » : Oral 8 mg. dexamethasone ve IM 3000 Ü KG verilmesi.
14. » : Oral 8 mg dexamethasone ve IM 300 Ü KG verilmesi, 17 KS, 17 KGS tayini için idrar biriktirilmesi.
15. » : PK ve PT tayini için kan alınması.
- 16-17. » : Laparoskopi.

Bu program menstrüel kanamanın bitiminden itibaren, amenore varsa, her hangi bir zaman uygulamaya başlanmış, böylece hormonal değerlendirme folliküller fazda yapılmıştır.

Çalışmamızda 17 ketosteroidler Norymbersky ve arkadaşlarının (5), 17 - ketojenik steroidler Gibson ve Norymbersky'nin (6) metodları ile 24 saatlik idrarda, plazma kortizolü fluorometrik metod (7) ve radioimmunoassay ile kanda değerlendirilmiştir. 24 saatlik idrardaki total östrojenler ve östrojen fraksiyonları, P1.

FSH, Pl. LH ve PT. radioimmünoassay ile, 24 saatlik idrardaki pregnanetriol ise gaz kromatografisi ile tayin edilmiştir.

Araştırmamızda kullanılan yöntemler laboratuvar imkanlarımıza göre geliştirilmiş, özellikle östrojen fraksionlarının tayininde ve yalnız başlangıçta PT tayininde Searle Laboratuvarından yararlanılmıştır.

SONUÇLAR

Araştırmamızı uyguladığımız 106 vakaya ait klinik ve laboratuvar veriler değerlendirilip, bütün vakalar, klasik temayüle uyularak, üç grupta toplanmıştır.

1 — Basit Hirsütizm : Bu grupta 17 - 40 yaşları arasında, yaş ortalamaları 24 olan 26 kadın toplanmıştır. Vakaların ortak özelliği ailevi bir hirsütizmün mevcudiyetidir. Fizik muayenede muhtelif derecelerdeki hirsütizm dışında gerek sekonder seks karakterlerinde, gerekse primer seks organında kayda değer patoloji saptanmamıştır. Menstrüel siklus çeşitli varyasyonlar göstermekle beraber, amenore hiç bir vakada yoktur. Evli olan 6 vakadan 4'ü doğum yapmış, 2'sinin fertiliteleri hakkında kesin bilgi edinilememiştir.

Görüldüğü gibi 17 KS değerleri 8.3 ∓ 2.7 mg/24 saatlik değer ile normal limitler içinde bulunmaktadır. 17 KGS'ler 10.0 ∓ 4.8 mg/24 saat, plazma korti-

Bu guruba ait hormonal değerler 1 numaralı tabloda gösterilmiştir.

	17 KS mg/24 saat				17 KGS mg/24 saat				Pl. kortisolü mieg. %			
	Stat.	ACTH	Dex.	Dx. KG	Stat.	ACTH	Dex.	Dx. KG	Stat.	ACTH	Dex.	Dx. KG
O.	8.3	25.2	3.9	6.6	4.8	30.2	6.3	6.9	6.0	12.4	7.0	3.5
S.S.	2.7	15.81	1.2	6.0	1.1	7.8	0.9	2.3	1.5	3.6	2.2	1.6
S.H.	0.5	4.1	0.4	2.0	10.0	44.0	12.0	9.6	14.5	26.2	7.3	8.2

	Pl. Testosteron mieg %				Pregna- netriol mg/24 st.	FSH (Pl.) mü/ml	LH (Pl.) mü/ml	Total Östr. ug/24 st.	Östrojen Fark. mieg/24 saat.		
	Stat.	ACTH	Dex.	Dx. KG					E ₁	E ₂	E ₃
O.	0.3	0.6	0.5	0.4	0.8	14.2	8.8	34.4	4.4	5.4	5.6
S.S.	0.4	0.8	1.3	0.6	0.7	2.8	6.8	15.3	2.3	3.4	3.8
S.H.	0.1	0.0	0.4	0.2	0.2	0.9	2.1	8.6	1.7	1.9	1.8

Stat : statik değerler, ACTH : ACTH stimülasyonu ile. Dex. : Dexamethasone süpresyonu ile. Dx. KG : dexamethasone süpresyonu ile birlikte korionik gonadotropin stimülasyonu ifade etmektedir.

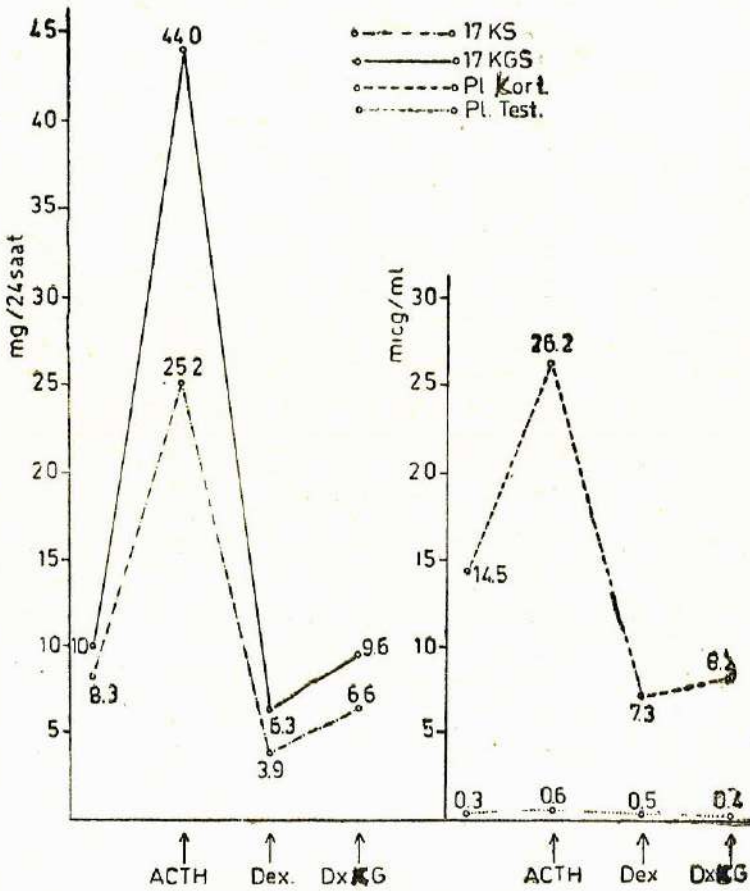
E₁ : Östron, E₂ : Östradiol, E₃ : Östriol'ü ifade etmektedir.

Ortalama değerler O ile Standart Sapma S.S. ile, Standart Hata da S.H. ile gösterilmiştir.

zölü 14.5 ± 6 micg % olup normal limitler içinde bulunmaktadırlar. PT ortalamaları 0.3 micg/100 ml'dir. Bu değer laboratuvarımız normal değerlerinin (0.02 - 0.08 micg/100 ml) üstündedir. Pregnanetriol 0.8 \pm 0.7 mg/24 saat olarak hesaplanmıştır. Normal kadında bu değer 0.9 - 2.5 mg/24 saat arasında değişmektedir. Plazma FSH ve LH değerleri folliküler fazda sırasıyla 2.1 ve 8.8 miu/24 saat bulunmuştur. Bu değerler normal kadında folliküler fazda saptanan normal limitler içinde bulunmaktadır. Total ve fraksione östrojenlerin de normal seviyelerde olduğu görülmüştür.

26 kadına uygulanan ACTH stimülasyon testi, dexamethasone süpresyon testi

Grafik-1: Basit Hirsutizmde hormonal kinetikler



ile dexamethasone ve koriyonik gonadotropin testine ait sonuçlar tablo-1 ve grafik-1'de gösterilmiştir.

ACTH testinde 17 KS, 17 KGS, ve PT'unun bariz bir şekilde arttığı, yani stimülasyonun aşikâr şekilde vuku bulduğu dikkati çekmekte, dexamethasone testi ile 17 KS, 17 KGS ve PK'ünde tam bir süpresyon olduğu görülmektedir. Halbuki PT'u dexamethasone ile süpresyon göstermemiştir. Dexamethasone ile koriyonik gonadotropinin beraber uygulanması sonucunda 17 KS, 17 KGS ve PK'ünde süpresyon, ya da stimülasyon bariz olarak saptanmadığı halde, PK'ündeki azalma anlamlı olarak değerlendirilmiştir. PT'unundaki artışın da, başlangıç değerine nazaran, anlamlı olduğu görülmüştür.

2 — İdiopatik Hirsütizm : Bu grupta anamnezlerinde ailevi hirsütizmin bulunmadığı ve ciddi menstrüel değişikliklerin saptanamadığı 17 - 64 yaşları arasında, yaş ortalamaları 32 olan 23 kadın toplanmıştır.

Bu vakaların statik ve kinetik hormonal değerleri Tablo 2'de gösterilmiştir :

Tablo 2 : İdiopatik Hirsütizm Verileri

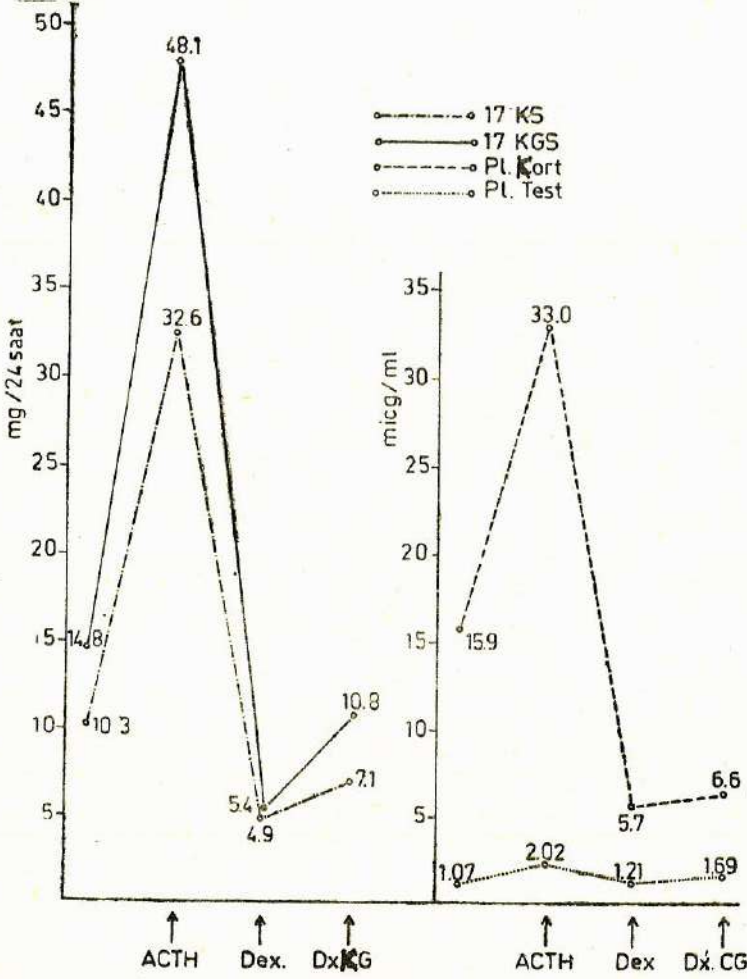
	17 KS mg/24 saat				17 KGS mg/24 saat				Pl. kortisolu micg %			
	Stat.	ACTH	Dex.	Dx. KG	Stat.	ACTH	Dex.	Dx. KG	Stat.	ACTH	Dex.	Dx. KG
O.	10.3	32.6	4.9	7.1	14.8	48.1	5.4	10.8	15.9	33.0	5.7	6.6
S.S.	6.7	25.6	4.9	5.4	4.6	37.7	2.9	7.6	6.2	18.0	18.1	9.7
S.H.	1.5	6.8	1.2	1.7	5.2	9.4	0.8	2.5	2.2	5.7	4.7	5.7
	Pl. Testosteron micg %				Pregna- net. mg/24 st.	FSH (Pl.) miü/ml	LH (Pl.) miü/ml	Total Östrogen micg/24 st.	Östrogen micg/24 st.			
	Stat.	ACTH	Dex.	Dx. KG					E ₁	E ₂	Frak. E ₂	
O.	1.072	2.027	1.215	1.699	1.89	18.2	14.9	46.5	6.8	5.6	13.5	
S.S.	0.825	1.210	0.760	0.640	1.65	15.2	12.8	20.5	5.7	4.8	9.4	
S.H.	0.210	1.120	0.540	0.420	0.70	7.2	8.6	7.6	3.2	2.4	2.6	

Görüldüğü gibi 17 KS değerleri 10.3 ± 6.7 mg/24 saat olup normal hudutlardadır. 17 KGS 14.8 ± 4.6 mg/24 saatlik değer ile normali kısmen aşmıştır. PK'ü 15.9 ± 6.2 micg/100 ml'lik değerlerde normal sınırlar içinde bulunmaktadır. PT'u 1.07 micg/ml'lik değerle oldukça yüksek bir seviye göstermektedir. Pregnanetriol değeri de 1.89 mg/24 saat gibi yüksek bir seviyede bulunmaktadır. Plazma FSH ve LH değerleri sırasıyla 18.2 ve 14.9 miu/ml olup normal limitler içindedirler. Total ve fraksione östrojenler normaldir.

Bu grupta toplanan vakalara uygulanan ACTH stimülasyon, dexamethasone süpresyon testi ile dexamethasone - KG testine ait sonuçlar Grafik 2'de gösterilmiştir.

ACTH testi ile 17 KS, 17 KGS, PK ve PT'unun bariz bir şekilde stimüle olduğu görülmektedir. Dexamethasone verilmesinden sonra 17 KS, 17 KGS ve PK'ü

Grafik — 2 : İdiopatik Hirsütizmde Hormonal Kinetikler.



süprime olmaktadır. Buna karşılık PT'ünde bir süpresyon olmadığı, tersine anlamsız bir artış gösterdiği görülmektedir. Dexamethasone ve KG'in beraber uygulanması ile 17 KS, 17 KGS ve PK'ünde süpresyon ve stimülasyona delalet edecek bir değişiklik görülmemiştir. PT'u ise, başlangıç değerine kıyasla, kısmi bir stimülasyon göstermiştir.

3 — Stein - Leventhal Sendromu (SLS) : Bu grupta klinik, radyolojik, laparoskopik ve gerektiğinde laparotomi ile verifiye edilen 15 - 36 yaşlar arasında, yaş ortalamaları 23 olan 57 vaka bulunmaktadır. Bu grupta bulunan vakalarda

genetik seks cinse uygun olarak saptanmıştır. Bu hastaların hormonal örnekleri tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3 : Stein - Leventhal Sendromu Verileri

	17 KS mg/24 st.				17 KGS mg/24 st.				Pl. Kortisol mcg %			
	Stat.	ACTH	Dex.	Dx.KG	Stat.	ACTH	Dex.	Dx.KG	Stat.	ACTH	Dex.	Dx.KG
O.	11.6	34.0	6.0	7.8	11.8	51.5	6.8	8.3	15.1	34.5	6.9	5.9
S.S.	4.2	18.3	3.5	4.4	6.1	27.6	4.0	4.4	7.0	30.6	3.7	3.6
S. H.	0.6	2.7	0.6	0.7	0.9	4.2	0.7	0.7	1.1	5.1	0.7	0.7

	Pl. Testosteron mcg %				Pregna- net mg/24 st.	FSH			Total			
	Stat.	ACTH	Dex.	Dx.KG		idr. i.ü.	(Pl.) miü/ml	Lh miü/ml	Östrogen mcg/24 s.	Östrogen Frak. E ₁ E ₂ E ₃		
O.	0.6	0.7	0.5	1.1	1.0	8.4	9.5	7.9	31.9	6.6	3.5	11.3
S.S.	0.9	1.1	0.7	1.8	0.9	6.2	6.4	8.5	19.6	5.7	2.4	10.3
S.H.	0.2	0.2	0.1	0.3	0.2	1.6	1.6	1.6	8.7	1.4	1.2	4.2

Tablolarda da izlendiği üzere; 17 KS'ler 11.6 ∓ 4.2 mg/24 saat, 17 KGS ler 11.8 ∓ 6.1 mg/24 saat ve PK'ü $15.1 + 7.0$ mcg % ile normal değerlerde bulunmuştur. PT'ü ortalamaları 0.6 mcg % olarak hesaplanmıştır. Bu değer oldukça yüksektir. Pregnanetriol 1.0 mg/24 saat, FSH 8.4 miü/ml ve LH 7.9 miü/ml lik değerlerle normal limitler içinde bulunmuştur. Total ve fraksione östrojenler de normal bulunmuştur.

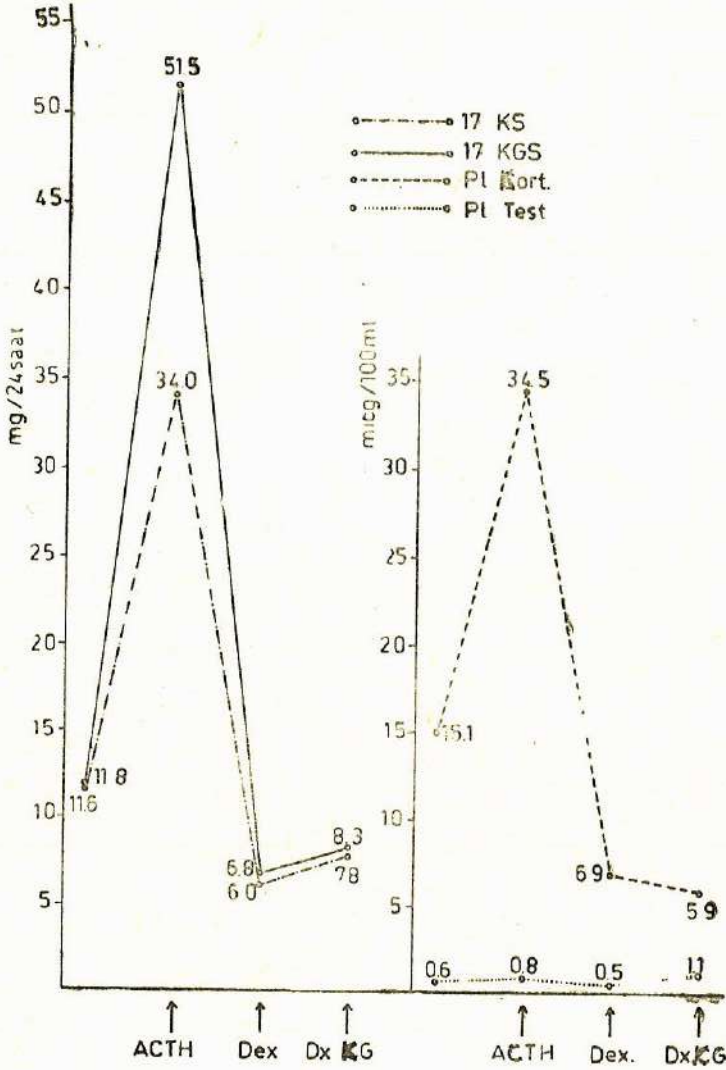
Bu vakalarda uygulanan ACTH stimülasyon ve dexamethasone süpresyon testleri ile dexamethasone ve KG'in beraberce uygulanması sonucunda elde edilen değerler aynı tabloda verilmiştir.

Statik ve dinamik değerler mukayeseli olarak Grafik 3'te gösterilmiştir. ACTH testi ile 17 KS, 17 KGS ve PK'ünde belirgin bir stimülasyon saptanmıştır. PT'ünde anlamlı bir artış görülmüştür. Dexamethasone ile 17 KS, 17 KGS ve PK'ü süpresyon göstermiştir. PT'ü ise değişmemiştir. Dexamethasone ve KG'in müşterek uygulaması sonucunda 17 KS, 17 KGS ve PK'ünde değişiklik görülmediği halde, PT'ü çok belirgin olarak artmıştır.

TARTIŞMA

Hirsütizmin etiyojisi hususunda çeşitli görüşler mevcuttur. Bu sebeple değişik tasnifler yapılmıştır (1,2,4,8,9,10,11). Etiyojistik etken ne olursa olsun esas itibarı ile kılınma üzerine etkili en önemli faktörlerden biri androjenler, özellikle testosteron, diğeri ise kıl follikülünün androjenik stimülasyona cevap yeteneğidir (4). O halde hirsütizmde tanı konusunda ilk adım androjenik aktivitenin tesbitidir. Androjenik aktivitenin araştırılmasında en çok kullanılan yöntem üriner 17

Grafik 3 : Stein - Leventhal Sendromunda Hormonal Kinetikler



KS itrahinin tesbiti olmuştur. Ancak üriner 17 KS'lerin androjenik aktiviteyi tam olarak yansıtamadıkları bilinmektedir (12,13). Androjenler hakkında en güvenilir bilgi PT'ü değerlendirilerek elde edilmektedir (14).

Bu çalışmamızda 17 KS'lerin androjenik faaliyeti yansıtamadıkları bir kez daha saptanmıştır. Nitekim çalışmamızın hiç bir gurubunda 17 KS'lerin normal limitleri aştığı görülmemiştir. Halbuki, her üç grupta da PT'unun belirgin şekilde normal seviyeyi aştığı görülmüştür.

Klasik olarak Basit Hirsütizm deyiimi ile nitelenen ve genellikle ailevi olduğu kabul edilen hirsütizmde hiç bir endokrin sekreteruar bozukluğun bulunmaması beklenirdi. Bu tip hirsütizmde etken, kıl follüküllerinin aşırı hassasiyeti veya aşırı gelişimine ait predispozisyondan ibaret olduğu ileri sürülmekte idi (2,9,10,19). Ancak, ailesel anamnez ve fizik muayeneye dayanılarak ayrılan, ACTH stimülasyonu, dexamethasone süpresyonu ve dexamethasone ile KG uygulaması over, ya da sürrenal korteksine atfedilebilen bir özellik göstermeyen vakaların basit hirsütizm olarak değerlendirildiği bu çalışmamızda, 17 KS, 17 KGS ve PK'ünün normal bulunmasına rağmen, PT'unun yüksek olduğu görülmüştür. Bu grupta PT'u ACTH stimülasyonu ile artmakta, dexamethasone ile azalmaktadır. KG ile dexamethasone birlikte verildikleri uygulamada, PT'unun değişmemiş olduğu görülmüştür. Bu özelliklerle androjen kaynağı hakkında fikir edinmenin mümkün olmadığı görülmektedir. Bununla beraber, PT seviyesi tanı kriteri olarak kabul edilebilir.

Vakaların çoğunda androjen miktarının artmış olduğu saptanmaktadır. Bu bulgu, bazı araştırmacıların fikirlerini teyid etmekte, basit hirsütizmin, idiopatik hirsütizm içinde incelenmesinin daha uygun olacağı fikrine güç kazandırmaktadır.

İdiopatik hirsütizm deyiimi ile etiyojik bozukluğu bilinmeyen, muhtelif devamlı incelemelerle androjen hiperaktivitesinin mevcut olduğu gösterilen ve Stein - Leventhal Sendromu dışında kalan hirsütizm vakaları anlaşılmaktadır. Daha önce basit hirsütizm için ileri sürdüğümüz hususlar da, dikkate alınırca, bu iki grup «Hiperendokrin İdiopatik Hirsütizm» in bir parçası olarak ve gene «İdiopatik Hirsütizm» deyiimi ile tanımlanmalıdır. Son yıllarda bu tip hirsütizmde esas androjen kaynağının overler olduğu, bazı vakalarda buna sürrenal korteksinin iştirak ettiği bildirilmiştir (16).

Çalışmanın PT seviyeleri dikkate alınarak, dinamik hormonal veriler değerlendirilirse, ACTH stimülasyonunun aşıkâr olduğu saptandığından, sürrenal korteksinin androjen salınmasında etkili olduğu söylenebilir. Dexamethasone ile KG'in müşterek verilmesi halinde PT'unun yükselme göstermesi, overin etkisinin ifadesidir. Dexamethasone ile süpresyonun olmayışı ise, her iki kaynağın müştereken etkili olduğu hususunda bir kanıttır. Bu bulgular, dexamethasone süpresyonunun olmaması dışında, Carey ve Naborro'nun çalışmalarına paraleldir (17). Bazı araştırmacılar, idiopatik hirsütizmde kortizol sentezinde parsiyel bir blokun mevcut olduğunu ileri sürmekte, hirsütizmin buna bağlı olarak geliştiğini kabul etmektedirler (18,19). Ancak çalışmamızda ne statik değerlerde, ne de ACTH stimülasyonu ile PK seviyesinde bir anormallik tesbit edilememiştir.

Bu bulgularla, idiopatik hirsütizmi, basit hirsütizmle beraber, over veya over ve sürrenal korteksini mütereken ilgilendiren ve androjen metabolizması bozukluğu ile seyreden bir patoloji olarak değerlendirmek mümkündür.

Stein - Leventhal sendromunda androjen fazlalığının over orijinli olduğu le-

hinde bir çok delil mevcuttur. Ancak, bu bozukluğun primer olarak ovarium, veya hipotalamik bir bozukluğa bağlı olduğu hususunda fikir birliği yoktur. Fakat, genellikle gonadotropin salınmasının nöroendokrin bir bozukluğun sonucunda geliştiği bildirilmektedir (20,21). Bundan başka, over steroid biyosentezinde bozukluk, enzim defekti, periferde testosteron oluşumunun artması, testosteronun periferik klirensinin azalması, androjenlerden östrojenlerin teşekkül edemeyişi, serbest testosteron fraksionundaki artış, testosteron dışındaki androjenlerin artışı (androstendion v.s.), stres, v.s. gibi çeşitli sebeplerden bahsedilmektedir (22,23,24,25).

Görüldüğü gibi SLS'nun etiyolojisi ve patogenezi tam olarak izah edilememiştir. Ayrıca, polikistik overin geliştiği bu sendromun hormonal örneğinin saptanmasında zorluk vardır. FSH ve LH salınımındaki siklisitenin bozulmuş olduğu bilinmektedir (20,21). Prolaktin salgısında bazı anomaliler saptanmıştır (32,33). 17 KS'lerin bir çok vakada yüksek veya normal olduğu bir çok araştırıcı tarafından bildirilmiştir. McDonald ve arkadaşları izotop dilüsyon metodları kullanarak polikistik over sendromunda androjen menşeinin over olduğunu göstermişlerdir (26). Bu çalışmamız da Stein - Leventhal Sendromunda üriner 17 KS itrahının normal olmasına rağmen, vakaların ekserisinde PT seviyesinin yüksek olduğunu göstermektedir. Ayrıca, hem ACTH stimülasyonunun, hem de dexamethasone süpresyonunun SLS'da yetersiz olduğu görülmüştür. Dexamethasone ve KG'in beraber verilmesiyle elde edilen yüksek PT seviyesi, androjen kaynağının over olduğunu kanıtlamaktadır. Literatür bulguları ile bu bulgular arasında bariz bir çelişki yoktur (27,28). Horton ise, dexamethasone ile süpresyon olduğunu, bu sebeple, steroid imal eden bütün dokuların SLS'nun etyopatogenezinde rolü olduğunu iddia etmiştir (29). KG ile overlerin stimüle olması doğaldır ve gösterilmiştir (30). Bununla beraber, KG'inin stimülasyonda fazla etkili olamayacağı barizdir; böyle olsaydı, gebelikte androjenlerin çok artması, bu sebeple de her gebelikte hirsütizm gelişmesi beklenirdi (31).

Literatürdeki bu çelişkili bilgilere rağmen, ACTH stimülasyonu ve dexamethasone süpresyonuna uymayan, fakat dexamethasone ile KG'in beraberce verilmesi sonucunda polikistik over sendromunda PT'unun bariz bir şekilde artması, bu çalışmada gösterilmiştir.

Sonuç olarak, primer hiperendokrin hirsütizmi iki grupta toplamanın yerinde olacağını kaydedebiliriz. Bunlardan birinci grup, basit hirsütizm ve idiopatik hirsütizmi içine alan ve gene «İdiopatik Hirsütizm» deyimini ile tanımlanan hirsütizm tipini içine alır. İkinci grup ise, SLS vakalarını kapsar. Her iki tipte de, vakaların bir kısmında, plazma androjenlerini normalin üstünde bulmak mümkündür. Diğerlerinde ise androjen metabolizmasındaki bozukluk ancak devamlı tetkikler sonucunda saptanabilmektedir.

ÖZET

Virilizm belirtilerinin bulunmadığı 106 hirsütizm vakasında statik, ACTH stimülasyon, dexamethasone süpresyon testleri ve dexamethasone ile Koriyonik Gonadotropin (KG)'in beraberce verilmesinden sonra hormonal seviyeler saptanmış ve bu değerlerin etyolojik tanıdaki yerleri tartışılmıştır.

S U M M A R Y**Hirsutismus and Stein - Leventhal Syndrome**

III - Sequential adrenal and ovarian stimulation and suppression tests in the differential diagnosis of hirsutisms.

106 patients with hirsutism of various origin were investigated with ACTH and chorionic gonadotropin stimulation and dexamethasone suppression tests and their values on the etiologic diagnosis of hirsutism is discussed.

L İ T E R A T Ü R

- 1 - Lorenzo, E. M. : Familial study of hirsutism. *J. Clin. End. Met.* 31 : 556, 1970.
- 2 - Muller, S. A. : Hirsutism *A. J. Med.*, 46 : 803, 1969.
- 3 - Koloğlu, S., Erdoğan G., Acartürk, E., Erbay, G., Hirsütizm ve Stein - Leventhal Sendromu II. Normal Türk kadınında kıl dağılımı, *A.Ü.T.F. Mec.*, XXII/III-IV : 615, 1974.
- 4 - Koloğlu, S., Hirsütizm ve Stein Leventhal Sendromu, I. Hirsütizm'in tarif ve tasnifi, *A. Ü. T. F. Mec.* XX/6 : 1532, 1972.
- 5 - Norymbersky et al., Determination of 17-Ketosteroids in Urine, *Lancet* 264 : 1267, 1953.
- 6 - Gibson, Norymbersky and Stubbs : Determination of 17 - Hydroxycorticosteroids using Borohydrat, *Biochem. J.*, 60 : 453, 1955.
- 7 - Werk, E., Theer, K. E., Fluorometric determination of plasma hydrocortison. *Endoc. and Meta.*, 27/9 : 1350, 1967.
- 8 - Bernheim, R., Les hyperpilosites chez la femme. *La Gaz. Med de France*, 72 : 1173, 1965.
- 9 - Greenblatt, R.B., Hirsutism and the Stein-Leventhal Syndrome. *Fertil.-Steril.* 19:661, 1968,
- 10 - Koloğlu, S. *Endokrinoloji*, A. Ü. T. F. Yayınları No. 97 P. 427, Akara 1961
- 11 - Romani, J. D., Etude de 39 cas d'hirsutisme tumoral chez la femme. *La Gaz. Med. de France.* 71 : 287, 1964.
- 12 - Lyoyd, C. W., Lobotsky, J., Serge, E., Kobayashi, T., Taymar, M. L. and Bayt, R. E., Plasma testosterone and urinary 17 KS in patients with hirsutism and polycystic ovaries, *J. Clin. Endocr.*, 26 : 314, 1966.
- 13 - Givers, J. R., Andersen, R. N., The effectiveness of two oral contraceptives in suppressing plasma androstenedione, testosterone, FSH and LH, and in stimulating, plasma testosterone binding capacity in hirsute women, *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 4 : 33, 1976.

- 14 - Lobotsky, J., Wyss, H. F., Serge, E. J. and Loyd, C. W., Plasma testosterone in the the normal women. *J. Clin. Endoc.*, 24 : 1261, 1964.
- 15 - Vague, J., Le syndrome clinique et bilojique de l'hypertrichose cummune. *Ann. d'Endocrinol.* 21 : 618, 1960.
- 16 - Kirshner, S., Jacobs, Jacobs, J. B., Combined ovarian and adrenal vein Catheterization to determine the site (s) of androgen overproduction in hirsute women, *J. Clin. Endoc. Met.* 33 : 199, 1971.
- 17 - Carey, J. H., Naborro, J.D.N., Plasma testosterone in idiopathic hirsutism and the changes produced by adrenal and ovarian stimulation and supression *J. Clin. Endocr.* 27 : 1431, 1967
- 18 - Kappas, A., Pearson, O. H., West, C. D., and Callagher, T. F. A. study of idiopatic hirsutism. *J. Clin. Endocr.* 1956, 1657.
- 19 - Perloff, W. H., Hadd, H. E., Chanick, B. J. and Nadine, J. H.(Hirsutism. *Arch. Intern. Med.*, 100 : 981, 1957
- 20 - Cowel, C. A., Wilson R., *Systemic Endocrinology*, Harper and Row publishers inc., New York, P. 238, 1973.
- 21 - Dillon, R.S., *Handbook of Endocrinology*, Henry Kimpton publishers, London, P.: 459, 1973.
- 22 - İsrail, S. L., Hirsutism as a gynecologic problem. *Am. J. Obst. Gynec.* 87 : 372, 1963.
- 23 - Shearman R. P., Cox, R. J., Clinical and Chemical correlationse in the Stein - Leventhal Syndrome, *Am. J. of Obstet. Gynec.*, 6 : 747, 1965.
- 24 - Ingersoll, F. M., and McArthur, J. W., Longitudinal studies of gonadotropin excretion in the Stein - Leventhal Syndrome, *Am. J. Obstet. Gynec.* 77 : 795, 1959
- 25 - Taymor, M. L., Marnard, R., L. L. excretion in the polycystic ovary syndrome, *Fertil.*, 13 : 501,1962.
- 26 - McDonald, P. C., Vande W, R. L., and Lieberman, S., Precursors of the urinary 11 - deoxy 17 Keto-Stroids of ovarian origin. *Am. J. Obst. Gynec.*, 86 : 1, 1963.
- 27 - Benjamin, F., Cohen, M., Romney, S. L., Sequential adrenal and ovarian supression tests in the differential diagnosis of the polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.*, 21 : 854, 1976.
- 28 - Bardin, C. W., Hembree, W. C., and Lipsett, M. B., Supression of testosterone and androstenedione production rates with dexamethasone in women with idiopatic hirsutism and polycystic ovaries, *J. Clin. Endoc.*, 28 : 1300, 1968.
- 29 - Horton, R., Neisler, J., Plasma androgens in patients with the polycystic oary syndrome. *J. Clin. Endocr.* 28 : 479, 1968.
- 30 - Beck, W. W., Mc Evary, D., Wallach, E. E., Combined dexamethasone and HCG in diagnosis of polycysitic ovarian disease. *Obstet. and Gynecology.*, 37 : 211, 1971.
- 31 - Cartleman, B. : Presentation of case. *The new Eng. J. of Med.*, 284 : 1369, 1971.
- 32 - Ginsbusg, J., Hovard, C.W. : Polycystic ovary Syndrome. *Brit. Med. J.* 2, 237, 1976.
- 33 - Thorner, M.O. : Prolactin. *Clinics in Endocrinology and Metabolism.* 6 : 201, 1977.

MEMLEKETİMİZDEKİ DOĞUŞTAN KALÇA ÇIKIĞI SORUNUNUN SOSYOEKONOMİK DURUMU

Zeki Korkusuz*

Tarık Güngör**

Normalde femur başı ile pelvis kemiğinin acetabulum denen çukurluğu arasında oluşan kalça eklemine travmatik çıkıkları ancak çok büyük zorlamalarla ve seyrek olarak meydana gelmektedir. Halbuki doğuştan kalça çıkığı intrauterin olarak çeşitli sebeplerle ve değişik zamanlarda ortaya çıkmaktadır (9).

Çıkık ya tam çıkık veya tama yakın çıkık (subluksasyon) halindedir. İlk çocuk doğduğu zaman hiç bir sorun teşkil etmeyen doğuştan kalça çıkığı olan çocuklar, daha sonra arkadaşları arasında alay konusu olmakta, topal, sakat diye küçük düşürülmeye çalışılmaktadır. Gelinlik çağı gelince aile ve çocuk için bir sorun teşkil etmektedir (9).

Yaşları ilerledikçe çıkık olan kalça eklemine hareketlerinde sınırlılık, ağrı olmakta, rahat yürüyememekte ve çalışamaz duruma gelmektedir. Bu ise sosyoekonomik bir sıkıntı oluşturmakta, bir yönden şahsın ruhsal yapısında sıkıntı ve çöküntü yaratması ve diğer yönden az çalışan ve çok yorulan kişilerin artması ile ekonomiye zararı dokunabilmektedir. Ailenin en kıymetli bir unsuru çocuk olduğuna göre sağlıklı bir nesil yetişmesi bakımından doğuştan kalça çıkığı, önlenilmesi ve erken tedavisi bakımından üzerinde titizlikle durulması gereken bir durumdur (8,9).

GÖRÜLME SIKLIĞI

Bazı ülkelerde ve özellikle Akdeniz kıyısı memleketlerinde daha ziyade görülen doğuştan kalça çıkığı genellikle 1000 yeni doğan çocukta 5 - 6 sinde görülmektedir (12).

Von Rosen, görülme sıklığını 31200 doğumda binde 2.18 olarak tesbit etmiştir (19).

* Ankara Üniv. Tıp Fak. Ortopedi ve Trav. Kl. Profesörü

** Ankara Üniv. Tıp Fak. Ortopedi ve Trav. Kl. Başasistanı

Barlow, İngiltere'de 9289 doğum üzerinde yaptığı çalışmaya göre doğuştan kalça çıkığının görülme oranını binde 14.97 olarak bildirmiştir (3).

5700 doğum üzerinde yapılan çalışmada 35 luksasyon ve sublüksasyonlu kalça görülmüştür. (20).

Görülme oranını, Stanisavljevic (16). 6000 kalçada binde 2.68; ve Smaill (18) ise binde 4.00 olarak bildirmiştir.

Severin, İsveç'te görülme oranını binde 1 olarak bildirmekte olup (17), Fredensborg ve Nillson 1956 - 1972 yılları arasında İsveç'in Malmö şehrinde 58759 canlı doğumda 548 doğuştan kalça çıkığı görmüştür (7).

Bazı ülkelerde ve özellikle Akdeniz kıyısı memleketlerinde daha ziyade görülen doğuştan kalça çıkığı genellikle bin yeni doğan çocuktan 5 - 6 sında rastlanmaktadır (12).

CİNSİYETİ : Doğuştan kalça çıkığı kız çocuklarında erkek çocuklarına nazaran 8 misli daha fazla görülmektedir (14).

LOKALİZASYON : Bilateral görülme oranı tek taraflı doğuştan kalça çıkığına nazaran 1/4 nisbetinde daha düşüktür.

İncelendiğimiz 532 hastanın 151 inde bilateral olduğu (% 39.7) tesbit edilmiştir.

Sol kalçada sağa nazaran 3 misli daha sık görülmektedir (6). Paterson'a göre sol kalçada sağa nazaran 2 defa daha sık görülmektedir (12).

ETYOLOJİ : Doğuştan kalça çıkığının kati sebebi bilinmemekle beraber ligament laksitesinin daha belirgin bir sebep olduğu bilinmektedir.

Andrén ve Borglin, kadın seks hormonlarının bu gevşemeye yol açtığını tesbit etmiştir (1,2).

Hama ve arkadaşları, estrogen metabolizma dengesizliğinin kalça eklemi kapsülünün gevşekliği ile ilgili olduğunu fakat bunun doğuştan kalça çıkığının primer etyolojik faktörü olmadığını bildirmişlerdir (10).

Scaglietti, İtalya'da tedavi ettiği vakalarda % 17.4 oranında ailevi orijin tesbit etmiştir. (15).

COĞRAFİ DURUM : Coğrafi bölgelere göre doğuştan kalça çıkığının görülme sıklığı değişiklikler göstermektedir.

Hollanda merkez olmak üzere 500 mil çapında bir daire çizildiğinde doğuştan kalça çıkığının görüldüğü memleketler bu dairenin içerisinde kalmaktadır. Bu-

na mukabil bebeklerini sırtlarında taşıyan yerli kavimlerde, Moğol ve zenci ırkında doğuştan kalça çıkığı vakalarına hemen hemen hiç rastlanmamaktadır (6).

Memleketimizde ise tedavi için kliniğimize başvuran doğuştan kalça çıkığı vakalarının büyük bir çoğunluğunun Karadeniz bölgesinden geldiği tesbit edilmiştir.

Paterson, takriben doğuştan kalça çıkığı olan çocukların % 40 ının Akdeniz orijinli olduğu ve Avustralya'da da doğuştan kalça çıkığı oranının çok yüksek olduğu bildirmiştir (12).

YAŞ GRUPLARINA GÖRE VAKALARIN DAĞILIMI : Vakaların büyük bir kısmı tedaviye ileri yaşlarda ve yürüdükten sonra gelmektedir. Nitekim bu vakalarda da çocuk geç olarak yürümeye başlamaktadır.

1 - 2 yaş arasında tedaviye gelen vakalar bütün doğuştan kalça çıkığı vakalarının % 1.5 unu, 2 - 3 yaş arasında gelenler % 8 ini, 3 - 4 yaş arasında gelenler % 20.3 ünü, 4 - 5 yaş arasında gelenler % 12.5 unu, 5 - 6 yaş arasında gelenler ise % 12.2 sini teşkil etmektedir. Bu nisbet 6 - 7 yaşları için % 3, 7 - 12 yaşları arasında gelen hastalar için % 2.2 dir.

Görülüyor ki 2 - 3 yaşından sonra tedaviye gelen vakaların sayısında bir artma olmaktadır. 6 - 7 yaşından sonra tedaviye gelenlerin sayısında bir azalma görülmektedir.

HASTA REFAKATİ DURUMU : Kliniğimize müracaat eden 0 - 12 yaş arasındaki hastaların % 99.7 si birer refakat edecek kişiyi gerektirmiştir. Bu kişiler hastaların yattığı günler içerisinde hastahane kalmışlardır. Ayrıca hastanın geldiği şehire taşınmasında da refakat eden kişi Emekli sandığı veya Sosyal Sigortalar kurumuna bağlı ise diğer masrafların yanı sıra gerekli ücreti almaktadır. Bunların gerektiğinde hava yolu ile veya ambulansla taşındıkları da gözönüne alınmalıdır.

Bu ödeme, hastaların ilk gelişi, ameliyattan sonra taburcu edildiğinde, 1.5 ay sonra yapılan kontrolünde ve daha sonraki 3 aylık, 6 aylık ve yıllık kontrollerinde de gidiş - dönüş ücretleri olarak ödenmektedir.

Ayrıca refakat eden kişinin hasta gibi tedavi ve ameliyat ücreti hariç diğer bütün masraflara katıldığı bir gerçektir.

Bu kişilerden çalışanların tedavi süresi boyunca iş ve gücünde istirahat almak suretiyle kaldığı, çalışma gücünü azalttığı ve evi ile ilgilenemediği ise olağandır. Boş yatak olmadığı zamanlar, özellikle Ankara dışından gelen hastalar, bir kaç gün ve hatta fazla süre hastahane dışında otelde kalmak zorunda olmaktadır.

KLİNİKTE YATMA SÜRESİ : Kliniğe yattıktan sonra ameliyat için hastaların hazırlanması ortalama olarak 2 - 3 günü bulmaktadır. Bazı vakalarda bu 5 - 7 günlük bir gecikme göstermektedir.

Ameliyattan sonra en erken 5. günde taburcu edilmektedir. Bu süre gerektiğinde daha fazla veya dikişi alınana kadar da uzatılabilmektedir. Enfeksiyon olduğu veya hastanın genel durumunun iyi olmadığı durumlarda bu süre daha da uzun olmaktadır.

Ameliyata karar verildiğinde hastanın ateşinin olması, üst solunum yollarında enfeksiyonun bulunması bu gecikmeye yol açan sebeplerdendir. Bütün bunların yanı sıra taburcu edildikten sonra hastanın Ankara dışındaki evine gitmek için memleketinden gelecek birini 2 - 3 gün beglediği ve yatak işgali yaptığı bilinen hakikatlardandır. Görüliyoruz ki ortalama olarak hastahanedeki yatış süresi 10 gün olarak kabul edilebilir. Bu süre yukarıdaki faktörler göz önüne alındığında minimum olarak ta sayılabilir.

Her ay, 80 yataklı olan kliniğimizde ortalama 15 kadar doğuştan kalça çıkıklı hasta ameliyat edilmektedir. Bir ay içerisinde kliniğimizde ameliyat edilen vakaları % 25 ini doğuştan kalça çıkığı olan vakalar teşkil etmektedir.

MÜKERRER YATIŞLAR VE NÜKS DURUMU : Kapalı redüksiyon ve alçı tesbitleri ile tedavi edilen veya ameliyat edilen vakalarda nüks görülenleri yatırılarak ve çok kez cerrahi olarak tedavi edilmektedir. Bu ise zaman kaybına yol açtığı gibi yapılan masrafların tekrarlanmasına, komplikasyon nisbetinin artmasına yol açmaktadır.

DOĞUŞTAN KALÇA ÇIKIĞI OLAN HASTALARIN GELECEKTEKİ DURUMU

1 — **AĞRI** : Doğuştan kalça çıkığı olan hastalar tedavi edilmedikleri takdirde kendilerini ileride çeşitli komplikasyonlar beklemektedir. Yaşı ilerlemiş olanlarda ağrıyı azaltmak maksadı ile fizik tedavi uygulanması, kaplıcaya gönderme zorunluğu ortaya çıkmaktadır. Bu ise iş ve gücünden en azından 3 - 4 hafta kadar kalmasına tedavi ve kaplıca masraflarının mükerrer olarak tekrarlanan tedavi ile artmasına yol açmaktadır.

Bu gibi geç kalınmış vakalara uygulanan osteotomilerle hasta en azından 2,5-3 ay kadar alçıda kalmakta ve bir 3 kadar süre de rehabilitasyonu için geçmektedir.

2 — **OSTEOARTRİTİS** : Sublukse ve lukse kalçası olanlarla bazı vaka-

larda redüksiyondan sonra ileri yaşlarda gelişen osteoartritis ağrı ve fonksiyon bozukluğu nedeniyle osteotomi, total protez ve fizik tedaviyi gerektirmektedir.

Halkın bilinçlenmesi ile bu gün için erken yaşta tedaviye gelen vakaların sayısında artma bulunmaktadır. Dolayısıyla 20 - 30 yaşlarında daha az sayıda hasta müracaat etmektedir.

3 — ASEPTİK NEKROZ - COXA PLANA : Doğuştan kalça çıkığı olan hastalarda tedavi sırasında ve tedaviden sonra femur başı epifizinin beslenmesinin bozulmasına bağlı olarak meydana gelen aseptik nekroz durumu, tedavinin tamamlanmasını geciktirdiği gibi çok iyi sonuç elde edilen vakalarda da kalça eklemi yerinde olmasına rağmen baştaki intizamsızlık sonucu ağrı ve fonksiyonel bozukluklar göstermesine yol açmaktadır.

Böyle bir durumun tedavisi, ameliyat veya ameliyatsız olarak kullanılan cihaz veya allarla veya ameliyatla yapılan intertrohanterik osteotomi ile sağlanmaktadır. şüphesizki Bu komplikasyon için % 9,8 nisbeti hiç te az değildir.

4 — RELUKSASYON : Bu nisbet tedavi edilen vakalarda % 7.3 olarak saptanmıştır. Böyle durumlar ya kapalı redüksiyon ile veya redükte edilmesi mümkün olmayanlar içinde açık redüksiyon ile tedavi edilmektedir. Böyle bir komplikasyonun olması ile bütün tedavi işlemlerine yeniden başlanılmış olmakta, prognoz kötüleşmekte, kalça ekleminde ankiloz sonucu hareket kısıtlığında artma nisbeti yükselmektedir.

Nitekim ankiloz olan vakalar tekrar ameliyat edilip artroliz ile eklem etrafında gerekli gevşetme sağlanmaya çalışılmakta, anestezi altında manüplasyon yapılmakta ve kliniğe yatırılıp ameliyat sonrasında 2 - 3 hafta süre ile Charnley traksiyonu ve egzersizler uygulanmaktadır.

POSTOPERATİF KOMPLİKASYONLAR

Tedavi sonucu görülen komplikasyonlar tedavi sırasında tedaviden hemen sonra ve daha geç zamanlarda görülebilmektedir. Konservatif tedavi sonucu görülen komplikasyonlardan başlıcaları aseptik nekroz ve reluksasyondur.

Ameliyat sonucu gelişen komplikasyonlardan enfeksiyon, reluksasyon en önemlileridir. Enfeksiyon % 3 nisbetinde görülmektedir. Teknik komplikasyonlar yapılan ameliyat tipi ve ekibe göre değişiklikler gösterebilir.

Geç olarak görülen komplikasyonlar arasında avasküler nekroz 9.8, reluksasyon % 7.3, ankiloz % 3.5, coxa vara % 4.9, asetabular epifizitis % 2.2, süperatif artrit % 1.5 nisbetlerinde görülmüştür.

Septik arthritis gelişen vakalar çok kez kaybedilmiş durumdadır. Diğerleri de değişik tedavileri ve masrafı gerektirmektedir.

DOĞUŞTAN KALÇA ÇIKIĞI VE ASKERLİK SORUNU

Doğuştan kalça çıkığı vakaları erkeklerde kızlara nazaran daha az görülmektedir. Kliniğimize müracaat eden vakalarda erkek kız oranı 1/4 dır. Yani vakaların % 77.7 si kızlarda görülmektedir.

1000 yeni doğan bebekte 7 nisbetinde doğuştan kalça çıkığı görülmesi ve bunun 1/4 - 1/7 sinin erkeklerde görüldüğü düşünülürse ve Türkiye'de 1973 yılı için doğum oranı binde 40 olarak kabul edilirse (13), daha emin rakamlar elde etmek için 1973 yılında 25 sosyalizasyon bölgesinde olan 247991 doğum göz önüne alınırsa (4), doğuştan kalça çıkığı olan vaka sayısı 1925 ve erkek çocuklarında görülen nisbeti ise 275 - 481 arasında değişiyor demektir.

Bunların büyük bir çoğunluğu bir yaşından sonra ve daha geç yaşlarda tedavi için gelmektedir. Bütün yurt çapında düşünülürse ve her sene yenilerinin bu sakatlar ordusuna katıldığı hesap edilirse askerlik çağına gelen erkeklerde kalça çıkığı ve diğer komplikasyonları bakımından büyük bir grub askerlik şubelerince çürük kabul edilerek askere alınmamaktadır.

DOĞUŞTAN KALÇA ÇIKIĞI VE SOSYO EKONOMİK DURUM

Şüphesizki küçük yaştan itibaren çocuğun sakat olması şahsın ruhsal yapısında sıkıntı ve çöküntü yaratmakta ve bu durum genç kızlı devrelerinde de kendisini bariz olarak belli etmektedir.

Hastahanelerimizde bu gün bir yatak için tedavi dışında 350 TL ödenmektedir. Tek taraflı kalça çıkığı olan bir çocuk için tedavi ücreti olarak ortalama 7000 TL. ödenmektedir. Buna kan, kullanılan plak ve vida, ilaç, serum, abdüksiyon ateli, ameliyat sonrası uygulanan anestezi ve manüplasyon ve diğer kontrol için film ve muayene için ödediği ücretler dahil bulunmamaktadır. Bunlarda eklenecek olursa bu 10000 TL. sın bulmaktadır. Bunun içine hasta ve refakat edecek kişinin yol parası, diğer ödenen ücretler, refakat ücreti ilave edilmemiştir. Eğer iki, taraflı doğuştan kalça çıkığı varsa bu ücret 20000 TL. olarak kabul edilebilir. Bu normal seyirli bir hastanın tedavisi için ödenen ücrettir. Komplikasyonların görülme nisbeti göz önüne alınırsa yapılan masraf hiçte küçümsenecek kadar değildir.

Bugün için kullanılan ithal malı plak ve vidalar için 150 - 800 TL arasında

döviz harcıyor demektir. Kısacası doğuştan kalça çıkığı her bakımdan memleketin ekonomik durumuna etki ediyor demektir.

1976 - 1977 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğimize 150 doğuştan kalça çıkığı olan hasta yatırılarak ameliyat edilmiştir. Buna göre 7000 TL sından 1050000 TL ve 10000 TL sından 1500000 TL. ödeniyor demektir.

Bir yatakta ortalama 10 günden üç hasta yattığı kabul edilirse 80 yataklı kliniğimiz için bu gün adedi olarak 28800 gün ediyor demektir. Yılda 150 doğuştan kalça çıkığı yattığı kabul edilirse bu 1500 gün ediyor demektir. Görüldüğü gibi diğer hastalıklar için tedavi için 27300 gün kalıyor demektir.

Kliniğimizde poliklinik ameliyatları dışında yılda ortalama 750 ameliyat yapıldığı ve bunların ortalama 10 gün süre ile yatırılarak tedavi edildiği göz önüne alındığında doğuştan kalça çıkığı olan hastaların dışında 600 hasta yatırılıp ameliyat ediliyor demektir. Yani bütün vakaların % 20 si doğuştan kalça çıkığı olan hastalar demektir.

Bir yatakta bir ay boyunca ortalama 3 hasta yattığı farzedilirse bütün yıl boyunca en azından 5 yatak doğuştan kalça çıkığı teşhisi olan hastalara ayrılmış demektir. Acil travma ve trafik kazası vakalarının artan çokluğu karşısında acil vakalar için boş yatak bulabilme zorluğu kendiliğinden ortaya çıkmış olmaktadır.

Memleketimizde 1974 yılına kadar 25 il sosyalizasyon kapsamına alınmış iken bu rakam şimdi 32 yi bulmuştur. Sosyalizasyon bölgesine dahil olan illerde her 8000 - 10000 nüfuslu yerleşme merkezlerinde bir sağlık ocağına bağlı 3 - 4 sağlık evi vardır. Her sağlık evi de 6 - 7 köy ve köy grubuna sağlık hizmeti götürmekle görevlidir. Sağlık ocaklarında doktor, sağlık memuru ve tıbbi sekreter, her sağlık evinde ise bir ebe görev yapmaktadır (5).

1973 yılında sosyalizasyon bölgesinde 247991 doğum olmuş olup (4) 100 de 7 üzerinde görülmesi muhtemel doğuştan kalça çıkığı sayısı 1750 yi buluyor demektir. 1974 te ise toplam doğum 239785 tir (5). Buna göre doğuştan kalça çıkığı ihtimali 1500 civarındadır denebilir.

Yine 1974 yılında kentte olan doğum 58489 ve kırsal bölgelerde olan ise 176126'dır. Kırsal bölgelerde olan doğum, kentlerden ortalama 118000 daha fazla demektir (5).

Konservatif metodlarla doğuştan kalça çıkığının tedavisi kolay ve ucuzdur. Böyle bir tedavi için kullanılan atel ortalama 500 TL civarındadır. Alçı ile olan tedavi ise azami 1000 TL civarındadır. Çocuk henüz bir yaşına geldiği zaman tüm tedavisi tamamlanmış olmaktadır. Ameliyatsız metodlarla olan tedavisinde ise hasta hastahane de yatırılmadan aynı gün evine gönderilebilmektedir.

Memleketimizde çocuk felcine karşı aşılama kampanyası yaygınlaşmadan önce poliomyelitis sekeli olan çocukların sayısı çok fazla idi. Bugün için bunların sayıları çok azalmış bulunmaktadır.

Aynı durumun çiçek hastalığı için geçerli olduğu ve memleketimizde bu gün için çiçek hastalığının bulunmadığı bu hastalıklar için kazanılmış bir fayda ve tecrübe olarak hatırlarımızdadır.

Nitekim gelişmiş ülkelerde büyük yaştaki doğuştan kalça çıkığı olan çocuklara o bölgeye göçmen olarak gelmiş bulunan başka memleketlerden gelenlerin ve yabancı işçilerin çocuklarında rastlanmaktadır.

Paterson, 1960 - 1964 te 18 aydan sonra gelenlerde doğuştan kalça çıkığı görülmesi 1000 de 1.2 iken, 1970 - 1973 yılları arasında bunun 0.2 kadar düştüğünü tesbit etmiştir (12).

Bu konu üzerine tıp fakültelerimizin toplum hekimliği kürsüleri ile sağlık ve sosyal yardım bakanlığının eğilmesi faydalı olacaktır. Bütün bunların yanı sıra gazete, radyo ve televizyon aracılığı ile ve doğuştan kalça çıkığı hakkındaki broşürlerle halkın eğitilmesi şarttır. Ana ve çocuk sağlığı müracaat eden her çocuğun doğuştan kalça çıkığı yönünden muayenesi, gerekirse kalça filminin çektilerilerek ortopedi uzmanı tarafından konsültasyonu faydadan uzak değildir.

DOĞUMDA TEŞHİS

Hiç şüphe yokturki, bugün için Dünya'nın pek çok memleketlerinde doğum ve çocuk kliniklerindeki doktorlar, hemşireler, ebeler yeni doğan çocuğu doğuştan kalça çıkığı ve birlikte bulunması muhtemel doğuştan anomaliler bakımından muayene etmekte ve basit muayene metodlarını uygulayarak çok küçük yaşta teşhis edebilmektedirler.

Nitekim bu memleketlerde bir yaşından çok küçük aylarda teşhis edilen hastalarda ara bezini fazlalaştırma, bacaklarını abduksiyona getirici basit cihazları kullanma (Von Rosen ateli, Frejka yastığı veya Pavlik bandajı gibi) veya gerektiğinde alçı tesbitleri ile doğuştan kalça çıkığını tedavi etmek kolay ve ucuzdur.

Yeni doğan bebekte arabezinin değiştirilmesi sırasında bacaklar her iki tarafta yere değecek derecede yana açılmalıdır. Çıkık olduğu zaman bacağın iç tarafındaki adeleler gerilmekte ve tam olarak yana açılmamaktadır. Keza anne tarafından bebeğin uyluğunun iç tarafındaki cilt kıvrımlarının sayı ve derinlik bakımından simetrik olmaması da doğuştan kalça çıkığı bakımından dikkati çekmektedir.

Ortalani belirtisinin aranması teşhiste küçük yaşlarda filmde daha kıymetlidir. Hastanın dizi beş parmak içte, 3., 4., ve 5. parmaklar dışta ve işaret par-

mağı femur boyunca trokanter majora değecek şekilde kavranır. Femur istikame-
tinde yukarı doğru itildiğinde başın asetabulumun postero - süperiorundan çıkması
ile bir ses duyulur. Sonra dize yapılan tazyik gevşetilmeden uyluk abdüksiyona
getirilir. Bu kez bir dirençle karşılaşılır. Abdüksiyona devam edildiğinde başın
tekrar asetabulumun içerisine girmesi ile ikinci kez bir sese daha duyulur (11).

Ortalani belirtisinin bütün hekim, hemşire ve ebelere öğretilmesi ve bununla
ilgili resimlerin muayene odalarına asılmasının faydası vardır.

Ayrıca Barlow testinden de istifade edilebilir. Bebeğin sol uyluğu; doktorun
sağ eli ile baş parmak trokanter minörün ve diğer parmakları trokanter majorun
üzerine gelecek şekilde kavranır. Doktor sol elinin dört parmağı sakrumun altına
ve baş parmağı simfisis pubis üzerine olacak şekilde bebeğin pelvisini tesbit eder.
Bebeğin uyluğunun abdüksiyona getirilmesi ile başın içeri girdiği, addüksiyona ge-
tirilmesi ile dışarı çıktığı ve bir ses duyulduğu tesbit edilir. (3).

Şüphelenilen vakaların ortopedi uzmanı tarafından muayenesi, gerektiğinde
radyolojik muayenenin yapılması şarttır.

DOĞUŞTAN KALÇA ÇIKIĞI PROFLAKSİSİ VE ERKEN TEDAVİSİ BAKIMINDAN ÖNERİLERİMİZ

Hastahanede yapılan doğumlarda nüfus kağıdı almak için verilen doğum ka-
ğıdında doğuştan kalça çıkığı bakımından ortopedi uzmanı tarafından muayene-
nin yapıldığı ve kalça çıkığı olup olmadığını gösteren bir hanenin bulunması ge-
reklidir. Ortopedi uzmanı tarafından muayene edilmedikçe doğum kağıdı geçerli
olmadığı için nüfus kağıdı alamayacaklardır.

Evde doğum yapanlar için ortopedi uzmanı tarafından muayene edildiğine
dair bir kağıt getirmeyenler için de nüfus kağıdı almak mümkün olmamalıdır.

Sosyalizasyon içine giren 32 il'de bunun uygulanması ile bütün yurt çapında
bu yarı yarıya çözümleniyor demektir. Zira her sağlık ocağında bir doktor ve her
sağlık evinde de bir ebe bulunmaktadır.

Gerekirse her sene ekip taraması yapılabilir. Veya Verem savaş taraması sı-
rasında doğuştan kalça çıkığı ile ilgili broşür dağıtılabilirdiği gibi film de çekilebilir.

Gerekirse doktor ve ebe muayene ettiği çocuk için doğuştan kalça çıkığı olup
olmadığını bildirir bir kart verebilir.

Nüfus daireleri tarafından nüfus kağıdı verilen aileye bir doğuştan çıkığı bro-
şürü verilebilir.

Basınımızda bu konu ile ilgili çıkacak olan yazıların, radyo ve televizyon ko-
nuşmalarının, kadın kolları tarafından yapılacak uygulamaların faydası küçümse-
nemez.

Hastahanelere doğuştan kalça çıkığının teşhisi ile ilgili tablo ve broşürlerin gönderilmesi faydalı olacaktır. Zira memleketimizde her devlet hastahanesinde ortopedi uzmanı bulunmamaktadır.

SONUÇ

Önemli bir hastalık olan doğuştan kalça çıkığı çocuk doğduğunda veya hiç değilse altın devir olarak kabul edilen en fazla başarının elde edildiği bir yaşından önce teşhis edilerek tedavisi yapılmalıdır. Böylelikle hem tedavisi çok kolay ve ucuz olmuş, hemde doğuştan kalça çıkığı problemi çocuk yürümeye başlamadan önce çözümlenmiş ve ortaya çıkabilecek sakatlıklar azaltılmış olacaktır.

Memleketimizde nasıl çiçek salgınlarına karşı milletlerarası bir disiplin dahilinde yapılan ve her nereye gidilirse gidilsin halen istenen çiçek aşısı belgesinin ne denli başarılı olduğu bilinen bir hakikattir. Görülüyorki doğuştan kalça çıkığı tedavi edilmediği takdirde bütün hayat boyunca kişiyi ve sonra toplumu ilgilendiren bir hastalık ve sakatlık olarak karşımıza çıkacaktır. Tedavisindeki gecikme ve tedavi edilmemesi ile memleketimizdeki doğuştan kalça çıkığı olan sakatlar ordusu her geçen gün yenilerinin de eklenmesi ile gittikçe artmaktadır.

Her yeni doğan çocuğun doğduğunda doğuştan kalça çıkığı yönünden muayenesinin yapılmasının ortopedi uzmanı tarafından konsültasyonunun yaptırılması ve gerektiğinde kalça filminin çekilmesinin faydası inkar edilemez.

Bunun yanı sıra bu konu ile ilgili tablo, broşür, konferans, basında çıkacak yazılar radyo ve televizyon konuşmaları ile halkımızın aydınlatılması gereklidir.

Doğum kağıtlarında ortopedi uzmanı ile ilgili bir hanenin bulunması ve burasının muayene sonrası imzalanmasından sonra nüfus kağıdının verilmesi mutlak bir şart olmalıdır.

Türkiye Ortopedi ve Travmatoloji Birliği Derneği tarafından bu konu ile ilgili bir komisyonun kurularak çalışmalara girişmesi arzulanan çalışmayı arttırabilir.

ÖZET

Doğuştan kalça çıkığı memleketimizde çok sık olarak görülen doğuştan görülen anomaliler arasındadır. Modern tedavi metodları ile erken yaşlarda tedaviye gelen vakalarda başarı nisbeti oldukça yüksektir.

Yeni doğanın doğduğunda muayenesi ile doğuştan kalça çıkığının erken teşhisi mümkün olduğu gibi tedavisi basit ve ucuzdur.

Her hekimin, ebe ve hemşirelerin Ortalani belirtisini bilmesi ve bunu uygulaması hastaların erken teşhisi için şarttır.

SUMMARY

Congenital Dislocation of the Hip

Congenital dislocation of the hip joint is seen very frequently among newborn babies. The out come of the cases treated by modern and developed technics in very early ages is highly successful. Examination of the newborn after birth by doctor will certainly bedhelpfuldin diagnosing the cases as early as possible and the teratment is easy and inexpensive.

Ortalani's sign should be looked for and applied by doctors, and nurses to diagnose early.

LİTERATÜR

- 1 - ANDREN, L., BORGLİN, N. E. : Disturbed Urinary Excretion Pattern of Oestrogens in Newborn with Congenital Dislocation of the Hip. I. Acta Endocr (Kbh). 37 : 423, 1961
- 2 - ANDREN, L., BORGLİN, N. E. : Disturbed Urinary Excretion pattern of Oestrogens in Newborns with Congenital Dislocation of the Hip. II. Acta Endocr (Kh). 37 : 427, 1961.
- 3 - BARLOW, T. G. : Early Diagnosis and Treatment of Congenital Dislocation of the Hip, J. of Bone and Joint Surg., 44 : 292, 1962.
- 4 - BAŞBAKANLIK DEVLET İSTATİSTİK ENSTİTÜSÜ. : Sosyalizasyon Bölgelerinden Derlenen Doğum İstatistikleri - 1973 - Devlet İstatistik Enstitüsü Matbaası. Ankara. Yayın No. 798, 1977
- 5 - BAŞBAKANLIK DEVLET İSTATİSTİK ENSTİTÜSÜ. : Sosyalizasyon Bölgelerinden Derlenen Doğum İstatistikleri - 1974 - Devlet İstatistik Enstitüsü Matbaası. Ankara Yayın No. 801, 1977
- 6 - ÇAKIRGİL, S. Ç. : Ortopedi ve Travmatoloji. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınlarından No. 341, Ankara Üniv. Basımevi Ankara
- 7 - FREDENSBORG, N., NİLLSON, E. Bo. : Overdiagnosis of Congenital Dislocation of the Hip. Clinical Orthopaedics and Releated Research. 119 : 89, 1976.
- 8 - GÜNGÖR, T. : Doğuştan Kalça çıkığı ve Tedavisi. Yeni Tanin Gazetesi 18 Mayıs 1976, Ankara.
- 9 - GÜNGÖR, T. : Doğuştan Kalça çıkığı ve Tedavisi. Saklambaç Gazetesi 19 Mayıs 1976, İstanbul
- 10 - HAMA, H., YAMAMURO, T., TAKEDA T. : Experimental Studies on Connective Tissue of the Capsular Ligament. Acta Arthrop. Scand., 47 : 473, 1976.

- 11 - ORTALANI, M. : Un segno poco noto e sua importanza per la diagnosi precoce de prelussazione congenita dell'anca. *Pediatria* 45 : 129, 1937.
- 12 - PATERSON, C. D. : The Early Diagnosis and Treatment of Congenital Dislocation of the Hip. *Clinical Orthopaedics and Related Research.*, 119 : 28, 1976.
- 13 - SAĞLIK PROPAGANDASI VE TIBBİ İSTATİSTİK GENEL MÜDÜRLÜĞÜ : Türkiye Sağlık İstatistik Yıllığı 1973 - 1974. Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı. Başbakanlık Basımevi, Ankara, 1977.
- 14 - SALTER, R. B. : Innominate Osteotomy in the Treatment of Congenital Dislocation and Subluxation of the Hip. *The T. of Bone and Joint Surg.*, 43 - B : 518, 1961.
- 15 - SCAGLIETTI, O., CALANDRIELLO, B. : Open Reduction of Congenital Dislocation of the Hip. *The J. of Bone and Joint Surg.*, 44 - B : 257, 1962.
- 16 - STANISAVLJEVIĆ, S. : Examination of Hips in Newborn Babies and Results. *Henry Ford Hospital. Med. Bull.*, 9 : 215, 1961.
- 17 - SEVERİN, E. : Frekvens ve Luxatio Coxae Congenital och pes equina varus i sverige. *Nordisk Med.*, 55 : 221, 1956.
- 18 - CMAILL, G. B. : Congenital Dislocation of the Hip in the Newborn. *The J. of Bone and Joint Surg.* 50 - B : 524, 1968.
- 19 - VON ROSEN, S. : Diagnosis and Treatment of Congenital Dislocation of the Joint in the Newborn. *The J. of Bone and Joint Surg.*, 44 - B : 284, 1962.
- 20 - WILSON, W. D. : Congenital Dislocation of the Hip. *The J. of Bone and Joint Surg.* 46 - B : 163, 1964.

AKUT MYOKARD İNFARKTÜSÜNDE SİSTOLİK ZAMAN İNTERVALLERİNDE SAPTANAN DEĞİŞİKLİKLER

Necmi Değer*

Tülay Kural**

Akif Berki***

Akut Myokard infarktüsülü hastalarda sistolik zaman intervallerinin ince-
nerek myokard fonksiyonları hakkında bilgi edinilebileceği bildirilmiş ve bu konu-
da muhtelif araştırmalar yapılmıştır (1,2,3,4,11,23,25,26,28,31,34). Bilindiği gibi
değişik kalb hastalıklarında sistolik zaman intervalleri ile hemodinamik bulgular
bir arada incelenmiş ve Ventrikül fonksiyonlarının bu noninvasif yöntem ile kore-
lasyon gösterdiği saptanmıştır. Akut myokard infarktüsünün seyri esnasında bir-
çok hemodinamik değişikliklerin ortaya çıktığı bilinmektedir. Bu hastalarda anor-
mal sol ventrikül performansının erken olarak saptanması, gelecekte komplikas-
yonların önlenmesi yönünden önemlidir (1,2,3,4,8,17,21,23,27,32,34,35). Hastaya
zararsız olduğu kadar hekime faydalı bilgiler sağlayan non - invasif yöntemler ağır
durumdaki vakalarda bile yatak başında kullanılabilir.

Takdim edeceğimiz çalışmamızda akut myokard infarktüsülü vakalarda sisto-
lik zaman intervallerinin ne gibi değişikliklere uğradığını araştırdık.

MATERYAL VE METOD

Çalışmamız oniki akut myokard infarktüsülü hastada yapılmıştır. Bu vakalar-
da tanı klinik, elektrokardiografik ve serum enzim değişiklikleri ile konulmuştur.

Sistolik zaman intervallerine tesir eden diğer faktörler göz önünde tutularak
ritim bozukluğu, dal blokları, şok, kalb yetmezliği olan hastalar ile digitalis veya
antiaritmik ilaç kullanan vakalar çalışmaya alınmamıştır.

Sistolik zaman intervalleri simultane olarak kaydedilen EKG - fonokardiogram
ve karotidogram ile hesaplanmış ve her vakada 4,14 ve 21. ci günlerde alınan
traselerden bulunan sonuçlar birbirleriyle karşılaştırılmışlardır.

Çalışmada Electronics for Medicine DR - 12 cihazı kullanılmış ve traselerin

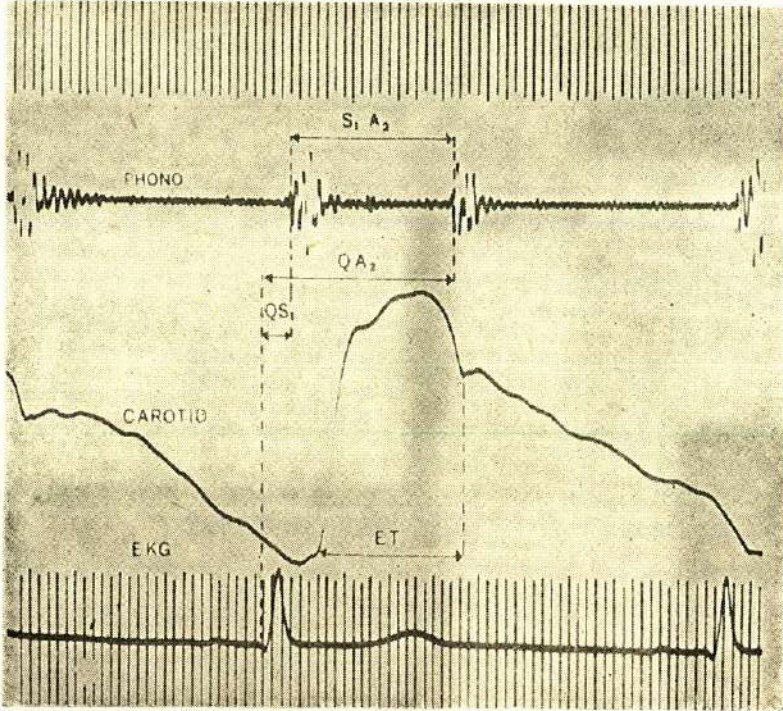
* Ankara Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği Asistanı

** Ankara Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği Doçenti

*** Ankara Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği Profesörü

kağıt hızı 100 mm/sn. olarak kaydedilmiştir. Sistolik zaman intervalleri daha evvel bildirdiğimiz metotla değerlendirilmiştir (17).

Normal şahısların sistolik zaman interval değerlerinin kalb hızına göre düzeltilmesinde kullanılan Weissler'in Regresyon Equation formülleri (Tablo - 1) de gösterilmektedir.



(Şekil 1) - Normal sistolik zaman intervalleri

SONUÇLAR

Akut myokard infarktüsli hastaların 4,14,21. ci günlerin de direkt olarak ölçülen sistolik zaman interval kıymetleri ile Weissler'in regresyon formülüne göre saptanan değerler neticesinde total elektromekanik sistol (QS_2 interval) değerlerinde 4,14,21. ci günlerde mukayese yapılmış ve 4. gün saptanan QS_2 süresi 14 ve 21 inci günlere nazaran anlamlı tarzda kısaldığı görülmüştür $p < 0,05$) (Tablo - 2). Bununla beraber, bu değerler normal kıymetlerle mukayese edildiğinde anlamlı bir fark tespit edilmemiştir ($p > 0,05$).

Sol ventrikül ejeksiyon zamanı (SVEZ) : 4. günde normal değerlere göre anlamlı bir tarzda kısalmıştır ($p < 0,05$). 14 ve 21. ci günlerde ise bulunan değerler normal değerlerden anlamlı olarak farklılanmamaktadır ($p > 0,05$) (Tablo - 3).

Sistolik İnterval	Cins	Regresyon Equation	Standart Deviasyon
Total			
Elektromekanik İnterval (QS ₂)	E	QS ₂ = -0.0021 HR + 0.546	0.014
	K	QS ₂ = -0.0020 HR + 0.549	0.014
Preejeksiyon Peryodu (PEP)	E	PEP = -0.0004 HR + 0.131	0.013
	K	PEP = -0.0004 HR = 0.133	0.011
Sol Ventrikül Ejeksiyon Peryodu (SVEZ)	E	SVEZ = -0.0017 HR + 0.413	0.010
	K	SVEZ = -0.0016 HR + 0.418	0.010
S ₁ S ₂	E	S ₁ S ₂ = -0.0018 HR + 0.456	0.015
	K	S ₁ S ₂ = -0.0016 HR + 0.461	0.012
İletim Zamanı (QS ₁)	E	QS ₁ = -0.0004 HR + 0.090	0.011
	K	QS ₁ = -0.0003 HR + 0.089	0.009
İzovölümetrik Kontraksiyon Zamanı (ICZ)	E	ICZ = -0.038	0.010
	K	ICZ = -0.039	0.009

HR = Kalb Hızı

Tablo I. Normal şahıslardaki sistolik zaman intervallerinin kalb hızına göre düzeltilmesinde kullanan Weissler'in Regresyon Equation formüllerini göstermektedir.

	4. Gün		14. Gün		21. Gün	
	Direk	Weissler	Direk	Weissler	Direk	Weissler
Ortalama	357.50	381.58	385.83	396.75	370.83	393.41
Standart hata	10.87	9.13	9.49	7.25	10.54	7.73

Tablo II. QS₂ İnterval değerleri

	4. Gün		14. Gün		21. Gün	
	Direk	Weissler	Direk	Weissler	Direk	Weissler
Ortalama	250.00	280.58	272.50	293.25	273.33	290.91
Standart hata	9.21	7.61	12.00	6.01	10.96	6.33

Tablo III. SVEZ İntervalleri

Pre - ejeksiyon periyodu (PEP) ölçmelerinde bulunan değerler ile normal değerler karşılaştırıldığında 14. günde anlamlı ($p < 0,05$), 4. ve 21. ci günlerde anlamsız ($p > 0,05$) bir korelasyon saptanmıştır (Tablo - 4).

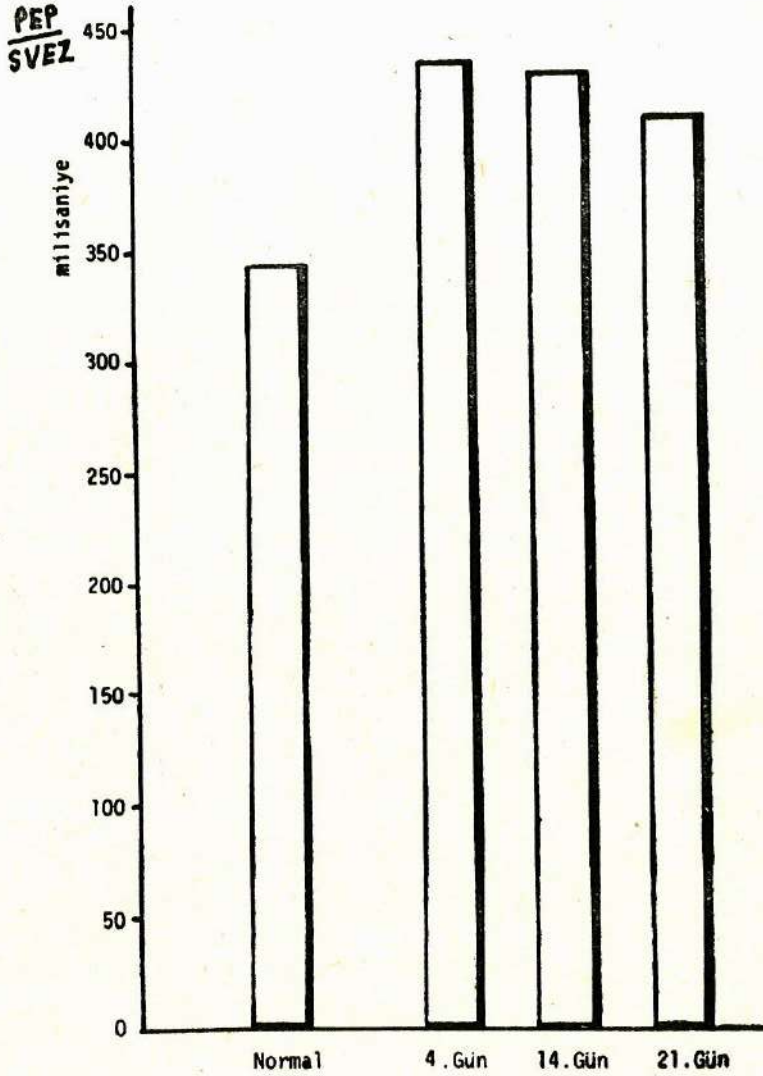
PEP/SVEZ arasındaki oran 4,14,21. ci günler normal değerlere göre anlamlı ($p < 0,01$) bir çoğalma göstermiştir. (Şekil - 2). Ortalama PEP/SVEZ değerlerinin hastalığın seyri esnasındaki durumunu göstermektedir. Bu oran iyileşme süresiyle orantılı olarak normal değerlere yaklaşmıştır. (Şekil - 3), akut myokard infarktüsü geçiren bir hastanın 4,14,21. günlerde saptanan sistolik zaman intervallerini göstermektedir.

	4. Gün		14. Gün		21. Gün	
	Direk	Weissler	Direk	Weissler	Direk	Weissler
Ortalama	107.50	99.58	113.33	102.75	107.50	102.16
Standart hata	6.64	1.77	3.95	1.34	4.10	1.46

Tablo IV. PEP İntervalleri

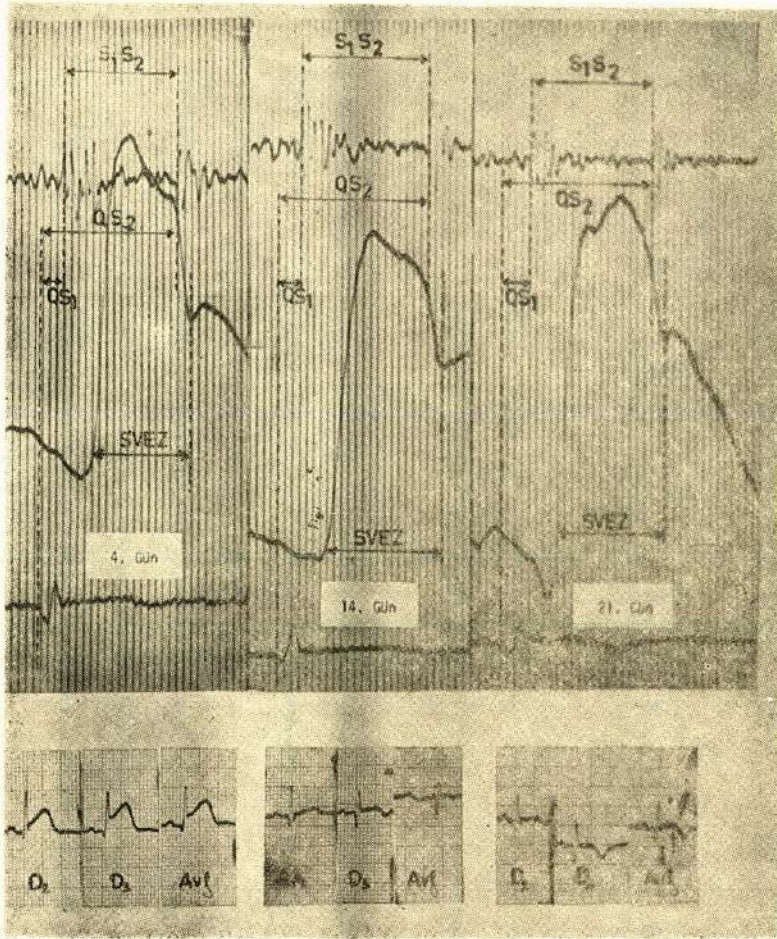
TARTIŞMA

Sistolik zaman intervallerinin yaş,cins, kalb atım sayısı, şahsın duruş pozisyonu kalb atım volümü, arteriel kan basıncı ve kardioloji alanında kullanılan muhtelif ilaçlar gibi çeşitli faktörler ile etkilendiği bilinmektedir (18,22,23,33,34,35,36). Akut myokard infarktüsünün seyri esnasında yukarıda bahsedilen etkenlerin mevcut oluşu, bu hastalarda saptanan sistolik zaman interval değişikliklerinin değerlendirilmesini güçleştirecektir. Ayrıca infarktüs alanının genişliği ve lokalizasyonu, diskinezi ve akinezinin tespiti ve plazma katekolamin seviyeleri de sistolik zaman intervallerini farklı olarak etkileyeceklerinden, akut infarktüslü vakalarda saptanan değerler çok farklı olmaktadır. Yukarıda bahsedilen faktörler göz önünde tutulmak şartı ile PEP, SVEZ ve PEP/SVEZ oranının myokard performansını yan-



(Şekil 2) - Akut myokard infarktüsü seyri esnasında ortalama PEP/SVEZ oranını göstermektedir.

sıtan bir yöntem olduğu da hakikattir. Komplikasyonsuz seyreden akut myokard infarktüsü vakalarında myokard kontraktilitesinde bir azalma, atım hacminde ve atım işinde düşüş ve ejeksiyon fraksiyonunda bir azalma hemodinamik olarak saptanmıştır (2,4,5,6,7,9,10,11,12,13,15,16,18,19,20,21,23,25,32,35,36).



(Şekil 3) - Vaka 4'e ait sistolik zaman intervalleri ve aynı günlerde alınan EKG'leri göstermektedir.

Bu hemodinamik alterasyonları non - invasif olarak sistolik zaman intervalleri ile takip edilebilmesi bu yönteme ilave bir değer kazandırmaktadır. Mamafih sistolik zaman intervalleri kantitatif bilgiler vermesine rağmen, tek başına bütün klinik soruları cevaplandırmaz. Diğer non - invasif metodlardan elde edilen sonuçları da göz önünde tutarak her vakada değerlendirme yapılmalıdır.

Akut myokard infarktüsünde rastlanan sol ventrikül disfonksiyonu; PEP'in uzaması, SVEZ kısalması ve normal QS_2 ile karakterlenir (30,33). PEP'in uzamasının nedeni sol ventriküldeki isovolumik basınç gelişmesindeki yavaşlamaya, SVEZ

kısalmasını da atım hacmindeki düşmeğe bağlanmıştır (14,25,30,33). Hafif vakalarda bu 2 parameter normal iken PEP/SVEZ oranının büyümesi, bu son endeksin daha değerli olduğunu gösterir. Bununla beraber daha ağır myokard infarktüsülü hastalarda SVEZ kısalmasının prognoz yönünden PEP/SVEZ oranına göre daha anlamlı olduğu anlaşılmıştır (26,29,33). Maximum dp/dt ve ejeksiyon fraksiyonları gibi sol ventrikül fonksiyonlarını gösteren indeksler ile PEP, SVEZ ve PEP/SVEZ arasında çok belirgin bir korelasyon bulunduğu bilinmektedir (8,12,13, 21,24,26,27).

Akut myokard infarktüsünün ilk haftasında PEP ve SVEZ deki değişmeler çok belirgin olduğu bildirilmiştir. Bu parameterler ikinci ve üçüncü haftalarda normal değerlere yaklaşmıştır. Hastanın klinik durumu ne kadar iyi ise sistolik zaman intervallerinin normalleşmesi o kadar çabuk olmaktadır (2,3,4,6,12,25,29).

Çalışmamızda bulduğumuz sonuçlar yukarıda özet olarak arzedilen bulguları teyit etmiştir. Araştırmamızda SVEZ 4. gün çok belirgin olarak azalırken ($p < 0,05$) 14 ve 21 inci günlerde normal değerlere dönmüştür. SVEZ'i etkileyen kalb hızı, atım hacmi, ortalama kan basıncı ve myokard kontraktilesi gibi faktörlerdir. Çalışmamızda klinik durumları iyi olan ve komplikasyonu bulunmayan vakalar seçilmiştir. Bu hastalarda, bu şekilde kalb hızı ve arteriel basınç faktörleri ortadan kaldırılmıştır. Myokard kontraktilesininde direkt olarak atım hacmini etkileyeceğinden, SVEZ'deki kısalma ile korelasyon gösteren en önemli faktör atım hacmi olmaktadır.

En hafif klinik seyir gösteren myokard infarktüsünde bile kalbin atım hacminde ilk hafta zarfında anlamlı bir düşüş olduğu bu çalışmada saptanmıştır. Tabii ki klinikte sol kalb yetmezliği belirtisi veren daha ağır vakalarda, SVEZ kısalması çok daha belirgin olacak ve normale dönme hızı prognoz yönünden önem kazanacaktır.

Araştırmamızda SVEZ tayininin kardiyak fonksiyon indeksi olarak çok önemli bir kriter olduğunu bu çalışmada saptamış bulunuyoruz. Bu sonuç birçok araştırmacının neşriyatını desteklerken (5,11,12,26,30) bazı çalışmalarını teyit etmemiştir (23).

PEP'in myokard infarktüsünün seyri esnasında gösterdiği değişiklikler, literatürde çelişki içindedir. Bazı vakalarda uzadığı ve bazı vakalarda kısaldığı bildirilmektedir (4,12,13,26,30). Bunun nedenini PEP'in süresine etki eden determinatlarda aramak gereklidir. Bilindiği gibi PEP'e tesir eden faktörler QRS süresi, Sol ventrikül maksimal dp/dt oranı, Sol ventrikül diastol sonu basıncı ve aorta kökündeki diastolik basınçtır.

Myokard infarktüsünün seyri esnasında bu faktörlerin, vakanın özelliğine göre farklı olarak değişimleri PEP'i değişik yönlerde etkilemektedir (12,26).

Çalışmamızda PEP değerlerinin sadece 14. günde normal değerlere göre anlamlı uzama göstermesinin ($p < 0,05$) izahını yapmak güçtür. Ayrıca, çalışmamızdaki vakalar tek olarak incelendiği zaman, bazı hastalarda belirgin olarak uzama ve bazılarında belirgin olarak kılalmanın ortaya çıktığı görülebilir. Yukarıda arz edilen determinantların PEP süresi üzerine ne kadar etkili olduğu bu sonuçlardan daha iyi anlaşılmaktadır.

Sol ventrikül disfonksiyonunu göstermesi yönünden PEP/SVEZ oranının değeri çalışmamızda aşikar olarak gösterilmiştir. Myokard infarktüsünün 4,14,21. ci günlerinde bu indeksin anlamlı tarzda ($p < 0,01$) değiştiği saptanmıştır. Bu orandaki artış sol ventrikül performansının azaldığını göstermektedir. Daha ziyade sol ventrikül atım hacminin azalması ve ejeksiyon fraksiyonunda bir düşme ile korelasyon gösterir (3,8,13).

Sonuç olarak, Sistolik zaman intervallerinin akut myokard infarktüsünün seyri esnasında ortaya çıkabilecek ve prognozu etkileyebilecek ventrikül disfonksiyonlarını erken olarak göstermede çok değerli bir non - invasif metod olduğunu söyleyebiliriz.

ÖZET

Sol kalb disfonksiyonunu gösterme yönünden sistolik zaman interval tayinlerinin önemi birçok kalb hastalıklarında saptanmıştır.

Akut myokard infarktüsülü vakalarda sistolik zaman intervali üzerindeki çalışmalarda birbirinden farklı sonuçlar bildirilmektedir. Çalışmamızda komplikasyonsuz 12 adet akut myokard infarktüsü vakasında sistolik zaman intervalleri hastalığın ilk 3 haftasında 4,14 ve 21. ci günleri incelenerek aşağıdaki sonuçlar alınmıştır.

1, SVEZ hastalığın 4. cü gününde bir azalma göstermiş ($p < 0,05$) ve 14-21. ci günler normale yaklaşmıştır. SVEZ kısalması nedeni olarak, bu devrede rastlanan atım hacminin düşüklüğü söylenebilir.

2, PEP değerleri, Hastalığın 14. gün uzamış olarak saptanmıştır. Bu durumun izahı yapılamamıştır

3, PEP/SVEZ oranı bu vakalarda kardiovasküler disfonksiyonu göstermek yönünde en önemli bir indeks olarak görülmüştür. Çalışmalarımızda 4,14 ve 21. ci günlerde bu oran normale nazaran anlamlı bir artış göstermiştir.

Bu sonuçların ışığı altında, Akut myokard infarktüsü vakalarında sistolik zaman intervallerinin sol ventrikül disfonksiyonunu göstermede değerli bir yöntem olduğu gerçeği ortaya konulmuştur.

SUMMARY

Systolic Time Interval In Acute Myocardial Infarction (A study on 12 patients)

The importance of the systolic time intervals has been emphasized to indicate the left ventricular dysfunction in different kinds of heart disease. Although systolic time intervals in acute myocardial infarction have been investigated in last decade, various results have been reported.

In our study, systolic time intervals were performed three times on each patient on 4 th, 14 th and 21 st days of infarction. The results are as follow :

1. Left ventricul ejection time (LVET) was decreased significantly on the 4 th day of infarction ($p < 0,05$) but normal on the 14 th and 21 st days. The of this shortening may be related to the low stroke volume.

2. The values of pre - ejection phase (PEP) were within normal limits on 4 th and 21 st days of infarction except the 14 th day. No explanation could be offered for this findings.

3. In this study, The ratio of PEP/LVET was found to be one of the most useful cardiac function indices in acute myocardial infarction. This ratio was significantly increased ($p < 0,05$) on 4 th, 14 th and 21 st days of infarction indicating left ventricular dysfunction.

Under the lights of these findings, the value of systolic time intervals done during the course of acute myocardial infarction should be accepted as a denoting factor of the early dysfunction of left ventricul.

L İ T E R A T Ü R

1. Amidi, M., D. F., Degroof, W. J., Kroetz, F. W., Leonard, J. - Effect of the thyroid state on myokardial contractility and ventricular ejection rate in man. *Circulation* 38 : 229, 1968
2. Bennett, E. D., Smithen, C. S., Sowton, G. E. - Systolic time intervals in acute myocardial infarction. *Amer. J. Cardiol.* - 26 : 265, 1970.
3. Brubahh, O., Overskeid, K. - Systolic time intervals in acute myocardial infarction. *Acta Medica Scand.* - 199 : 33 - 34, 1976.
4. Diamant, B., Killip, T. - İndirect assesment of left ventricular performance in acutae myocardial infarction. *Circulation* - 42 : 579, 1970.
5. Diamant, B., Shapers, M., Fleming, R. J. - Direct and indirect assesment of left ventricular disfunction in coronary artery disease. *Amer. J. Cardiol.* - 25 : 92, 1970.
6. Dowling, J. T., Sloman, G., Urguant, C. - Systolic time interval fluctuations produced by acute myocardial infarction. *Brit. Heart J.* - 33 : 765, 1971.
7. Friedberg - *Diseases of the heart* - 1969
8. Garrard, C. L., Weissler, A. M., Dodge, H. T., - The relationship of alterations in systolic time intervals to ejection fraction in patient with cardiac disease. *Circulation* - 42 : 455, 1970.
9. Haste - Michael, A., Gould, L., Gombrecht, R. F. - Systolic time intervals in acute myocardial infarction. *Clin. Res.* - 318, 1971.
10. Hafeez Khan, Karz, A., Franklin Turner - Serial studies of cardiac function following acute myocardial infarction. *Circulation* - (Suppl. 2) 40 : 122, 1969.
11. Hamosh, P., Cohn, J. N. - Left ventricular performance after acutemyocardial infarction. *J. Clin. İvest.* - 50 : 523, 1971.
12. Heikkila, J. MD., Tuomanmaki, K., MD. - Serial observations on left ventricular disfunction in acute myocardial infarction. *Circulation* - 44 : 343, 1971,
13. Hodges, M. MD., Barry, L. H., Gottlieb, C. F. - Left ventricular preejection period and ejection time in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* - 45 : 386, 1972.
14. Hodges, M., Marx, H. J. Scheiner, B. F. - Clinically uncomplicated acute myocardial infarction. Serial hemodinamic studies. (Abstr.) *Amer. J. Cardiol.* - 26 : 638, 1970.
15. Hurst, J. W. - *The Heart* - 1974.

16. Karliner, J.S., Ross, J. R. - Left ventricular performance after acute myocardial infarction. *Progress in cardiovascular diseases*. 13, January, 1971.
17. Kural, T., Berki, A., Erdoğan, G., Koloğlu, S., - Tiroid disfonksiyonlarında sistolik zaman intervallerinin değerlendirilmesi. *A.Ü. Tıp Fakültesi Mecmuası* - 27 : Sayı 3 - 4'c ek, 1974.
18. Mason, D. T., Spann, J. F., Zellis, R. - Quantification of contractile state of the intact human heart. *Amer. J. Cardiol.* - 26 : 248, 1970.
19. Hurrhy, G. W., Glick, C., Scheiner, B. F. - Cardiac output in acute myocardial infarction. *Amer. J. Cardiol.* - II : 587, 1963.
20. Nager, F., Thomas, M., Schillingford, J. - Ghanges in cardiac output and stroke volume during first four months after cardiac infarction. *Brit. Heart J.* - 29 : 859, 1967.
21. Naqui, S. Z., Chisholm, M. D., Shane, S. İ. - Left ventricular function in ischemic heart disease : Assesment by noninvasive techniques. *Amer. Heart. Üournal* - 90. : 312 - 316, 1975
22. Parisi, F.A., Salzman, S.H., Schechler, E., - Systolic time intervals in severe aortic valve disease. *Circulation* - 44 : 538, 1967.
23. Perloff, J. K., Riechek, N. - Value and limitations of systolic time intervals (preejection period and ejection time) in patient acute myocardial infarction. *Circulation* - 45 : 929, 1972.
24. Pouget, J. M. MD., Mayron, B.R.MD.-Harris, W.S. - Abnormal responses of the systolic time intervals to exercise in patients with angina pectoris. *Circulation* - 43 : February, 1971.
25. Samson, R.- Changes in systolic time intervals acutae myocardial infarction. *Brit. Heart Journal* - 32 : 839.846, 1970.
26. Schoenfeld, C.D., Robinson, J.L., Weissler, A.M. - The left ventricular systolic time intervals in myocardial infarction. *Clin. Pes.* - 15 : 411, 1967.
27. Stack, R.S., Lee C.C., Reddy B.P. - Left ventricular performance in coronary artery disease evaluated with systolic time intervals and echecardiographs. *The American Journal of cardiology* - 37 : 331, 1976.
28. Tenant, E., Wiggers, C.J. - The effect of coronary occlusion on myocardial contraction. *American Journal Physiol.* - 112 : 351, 1935.
29. Toutouzas, P., Guple, D., Samson. - ;, O - Second sound interval in acute myocardial infarction. *Clin. Res* - 12 : 611, 1963.

30. Wayne, H. H., - Serial apexcardiogram, Phonocardiograms and carotid tracing in myocardial infarction. *Circulation - (Suppl./6) 6* : 203, 1968.
31. Weissler, A. M., Harris, W. S., Schonfeld, C. D., - Bedside technics for evaluation of ventricular function in man. *Amer. J. Cardiol. - 23* : 577, 1969.
32. Weissler, A. M., Peeler, R. G. - Relationship between left ventricular ejection time, stroke volume and heart rate in normal individuals and patients with cardiovascular disease. *Amer. heart. J. 62* : 369, 1961.
33. Weissler, A. M., Harris, W. D. - Schonfeld, C. D. - Systolic time intervals in heart failure in man. *Circulation - 37* : 149, 1968.
34. Weissler, A. M., Lewis, R. P. - The systolic time intervals as a measure of left ventricular performance in man. *Progres in cardiology. - Febiger Inc. Philadelphia, 155*, 1972.
35. Weissler, A. M., Gamel, W. G., Grade, H. E., - Cohen, S. - Effect of digitalis in ventricular ejection in normal human subject. *Circulation - 24* : 721, 1964.
36. Wertheimer, L. - Non invasive techniques in the diagnosis and manegement of acute cardiac problems. *The Medical Clinics of North America - Nowember, 1491* : 1973.

MULTİPL KONGENİTAL ANOMALİ ve MENTAL GERİLİK OLGULARINDA SİTOGENETİK ARAŞTIRMA

Memnune YÜKSEL*

Kongenital malformasyonların görülme sıklığı incelenen toplumun yaşı ve uygulanan yöntem ile ilgili olmak üzere değişir. Marden ve ark. yeni doğan bebeklerin yaklaşık % 0.7'sinde multipl birincil defektler saptamışlardır (1). Khalili ve ark. ise Missouri'de 6 yıllık bir çalışma bu oranı % 0.82 bulmuşlardır (2). İsveç'te yapılan bir çalışmada % 0.1 bulunmuş (3), 16 ülkenin 24 merkezinde 421.781 gebeliğin incelenmesinde ise bu oran % 0.2 bulunmuştur (4). Türkiye'de 1971 yılında yapılan bir araştırmada bu oran % 1.09 bulunmuştur (5). Malformasyonların en sık nedeni genetik anomalilerdir (6). Çok az bir kesimi de bilinen teratojenlere bağlıdır (7).

Multipl konjenital malformasyonlara yol açan genetik anomaliler; a) Major gen mutasyonları, b) Multifaktöryel kalıtım, c) Kromozom anomalileri olmak üzere üç gruptur. Major gen mutasyonları multipl veya izole malformasyonlara yol açmaktadır (8). Multifaktöryel kalıtım ise birçok konjenital anomaliye neden olabilmektedir ve yaklaşık 200 çocuktan birinde (% 0.5) bu tip kalıtıma bağlı konjenital malformasyon saptanmaktadır (6). Kromozom anomalilerinin yol açtığı malformasyonlar ise genel olarak multipl konjenital malformasyonlardır. Ayrıca bu olgularda ağır mental gerilik de saptanmaktadır. Bunların bir bölümü Down sendromu (trisomi 21), trisomi 13 veya 18 gibi oldukça iyi tanımlanmış klinik sendromlardır. Bu nedenle klinik olarak tanınmaları kolaydır ve kromozom analizi ile de tanı tamamlanır. Multipl konjenital anomalilerin önemli bir bölümü ise bilinen kromozomal sendromlara veya tek gen mutasyonunun yol açtığı sendromlara sokulamamakta, ayrıca etyolojilerinde başka bir genetik ya da çevresel etmen de bulunmamaktadır. Bu grup tüm konjenital malformasyonların yaklaşık % 30'unu oluşturmaktadır.

Son yıllarda sitogenetik bilim dalındaki hızlı ilerlemeler, bilinen kromozomal sendromlar (Down send. vb.) dışında, kromozomların çeşitli sayı ve yapı anoma-

* A.Ü. Tıp Fakültesi Çocuk Sağ. ve Hast. Kliniği Doçenti

lilerinin etyolojisi tüm aydınlatılmamış multipl konjenital malformasyonların oluşmasında rol oynadığını göstermiştir. Çeşitli ülkelerden yayınlanan tek tek olguların benzer özellikler gösterdiği dikkati çekmektedir. Bununla beraber kromozom aberasyonları ile fenotipik değişiklikler arasındaki ilişki bilinen sendromlar dışında iyi tanımlanmamıştır.

Multipl konjenital anomalilerde kromozom aberasyonlarının görülme oranı çeşitli ülkelerde, kullanılan yöntem ve seçilen kriterlerle de ilgili olmak üzere değişik bulunmaktadır (9 - 14).

Bu çalışma multipl konjenital anomaliler ve mental gerilik gösteren çocuklarda kromozom anomalilerinin sıklığını hesaplamak ve kromozom anomalileri ile fenotipi arasındaki ilişkiyi saptamak üzere plânlanmıştır. Gelişim yönünden birbirinden ayrı en az 3 malformasyon ile birlikte mental veya psikomotor gerilik gösteren olgular çalışmaya alınmış, bilinen bir sendroma giren (örneğin Down send.) ve etyolojisinde belirli bir çevresel etmen saptanan olgular çalışma dışı bırakılmıştır. Kromozom anomalileri ile fenotip arasında belirli bir ilişkinin bulunduğunu söylemek için hasta toplumunda gözlenen anomalilerin normal kişilerde ne oranda bulunduğunu saptamak düşüncesi ile fenotipik olarak normal görünen bir grupta da sitogenetik inceleme yapılmıştır.

MATERYAL ve YÖNTEM

Materyal, 1972 - 1978 yılları arasında A.Ü. Tıp Fak. Çocuk Polikliniğine müraaat eden veya Kadın - Doğum Kliniğinde doğan bebeklerden konjenital anomaliler veya mental ve psikomotor gerilik nedeni ile incelenmek üzere genetik seksiyonumuza gönderilen hastalardır. Bu tip hastalar arasında en az üç ayrı malformasyonla birlikte belirgin mental gerilik veya psikomotor gerilik gösterenlerden kesin bir kromozomal, genetik veya çevresel ajanın yol açtığı bir sendroma girmiyen 50 çocuk materyalimizi oluşturmuştur. Belirgin mental gerilik veya özellikle 1 yaşın altında belirgin psikomotor gerilik gösterenlerde psikolojik zekâ testleri uygulanmaksızın zekâ geriliği tanısı klinik gözlemlere dayanılarak konmuştur. 6 yaşın üzerinde olan ve klinik olarak zekâ geriliği kuşkulu bulunanlarda zekâ testleri değerlendirmede yardımcı olmak üzere kullanılmıştır.

Yaşları 1 - 40 arasında değişen ve fenotipik olarak normal görünen 32 normal kişi çalışmamızda kontrol grubu olarak kullanılmıştır.

Bütün olgularda sitogenetik araştırma için venöz kan ve lenfosit kültürü kullanılmıştır. Bu amaçla Moorhead ve ark. nın lenfosit kültürü yöntemi değiştirilerek uygulanmıştır (15).



Resim : I - A,B,C,

Kromozom elde etme yöntemi :

- I — Kültür ortamı 80 cc. Tc Medium 199 + 20 cc. fetal calf serum + 1 cc PHA + 10.000 ünite penisilin + 10.000 mikrogram streptomisin.
- II — Kolşisin : 1 : 25.00 dilüsyon
- III — Hipotonik solüsyon (0.075 MKCI)
- IV — Fikzatif (3 kısım mentonal + 1 kısım glasiel asetik asid)
- V — Hidroliz işlemi (HCl)
- VI — Giemsa boyası [5 ml. Giemsa (Merck) + 95 ml. distile su + NH₄ OH (0.15 N).]

İçinde 5 ml. kültür ortamı olan şişelere hastalardan alınan 0.3 ml. heparinli venöz kan konduktan sonra 72 saat 37°C'lik etüvde bırakıldı. 3. gün işleme başlanmadan 2 saat önce şişelere 0.1 ml. kolşisin solüsyonu kondu. 2 saat sonra etüvden çıkarılan kültür ortam ve kan karışımı 5 dak. 800 rpm de santrifüj edilip üzerindeki sıvı atıldıktan sonra hücre kümesine 5 ml. hipotonik solüsyon eklenerek 15 dak. etüvde dinlendirildi. 5 dak. santrifüj edildi. Üzeri döküldükten sonra geride kalan hücre kümesi üzerine 5 ml. fikzatif eklenerek santrifüj edildi ve bu son işlem 2 kere yinelenildi. Üzerindeki sıvı atıldıktan sonra altta kalan hücre kümesi birkaç damla fikzatif ile homojen bir solüsyon biçimine getirildi ve yayma yapılarak havada kurutuldu. Preparatlar hidroliz edildikten sonra Giemsa ile boyandı. Üzerleri Kanada balsamı ile kapatılarak mikroskopla incelendi.

Hasta ve normal kişilerden elde edilen kromozom preparatları rastgele kodlanmış ve körlemesine incelenmiştir. Her olguya ait kromozom preparatlarında en az 20 metafaz plâğı sayılmıştır. Modal sayıda değişiklik saptananlarda ise bu sayı 50 - 80 arasındadır. Non - modal sayıdaki bütün metafazların ve modal sayı gösterenlerde ise en az iki metafazın resmi çekilmiş karyotip analizleri yapılmıştır.



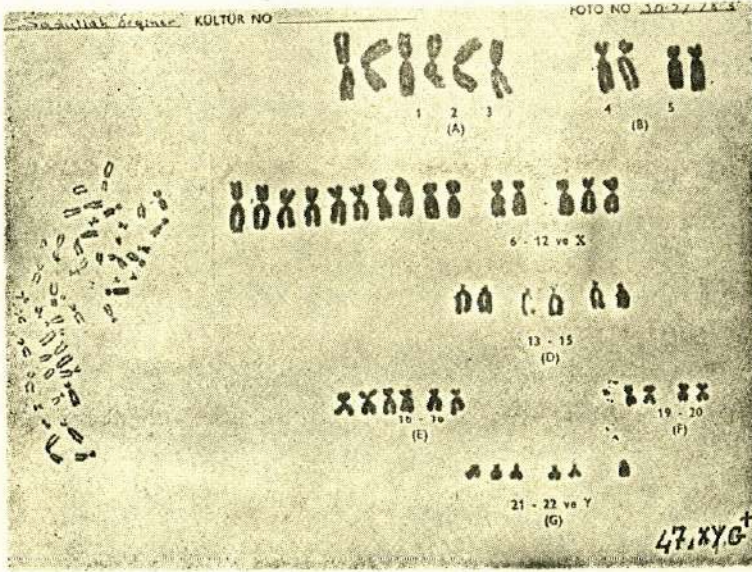
Resim : I - D

Sonuçlar ve Patoloji Saptanan Olgular :

I — Esas materyalimizi oluşturan 50 olgunun 13'ü kız, 37'si erkekti. Bunlardan 46'sında belirgin bir kromozom sayı ya da yapı anomalisi saptanamamıştır (Tablo 1). Patoloji saptanan 4 olgu aşağıda ayrıntılı olarak anlatılacaktır. Mental ge-

rilik ve multipl kongenital anomali gösteren çocuklarda kromozom anomalisi oranı bu çalışmamızda % 8 olarak bulunmuştur.

II — Kontrol grubumuzu oluşturan ve yaşları 1 - 40 arasında değişen 20 erkek, 12 kızdan oluşan normal fenotipli kişilerde ise hiçbir kromozom anomalisine veya varyantına ratslanmamıştır.



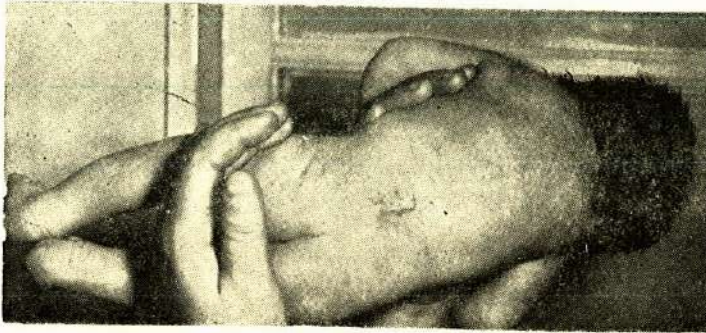
Resim : I - E

Patoloji Saptanan Olgular :

Olgu I (S.E. Gen. Dos. No. 504) : 13 yaşında erkek çocuk. Anne 50 yaşında ve diabetli, baba 52 yaşında ve sağlıklı. Normal bir gebelik ve doğumla doğmuş. Fizik, motor ve mental gelişmesi geri imiş. Fizik muayenede belirgin somatik ve mental gelişme geriliğine ek olarak yüz başa oranla küçük ve asimetrikti. Burun belirgin ve gaga biçiminde idi. Gözlerde antimongolid çekim ve hafif pitosis, hipertelorizm ve strabismus saptandı. Mikrognati, dar ve yüksek damak, düşük kulak, kriptorşidizm, penis küçüklüğü vardı. Aort odağında 2/6 dereceden diastolik üfürüm duyuldu. El parmakları ince ve uzun olan hastamızda kas yapısı zayıftı (Resim 1 A,B,C,D). Psikolojik testlerle zekâ yaşı kronolojik yaşına göre çok geri bulundu. Hastanın kromozom kültürlerinden elde edilen metafaz plâklarının incelenmesinde bütün plâklarda 47 kromozom sayıldı. Karyotipinde fazla olan kromozomun G grubuna benzediği görüldü (Resim I E) Y kromozomu ötekilerden belirgin olarak ayrılıyordu (47, XY, G+).

Olgu II (S. K. Gen. Dos. No. 104) : Üç günlük bir kız çocuk olan 2. olgumuzun anne ve babası 34 yaşında ve sağlıklı idi. 18 aylık erkek kardeşi ise normaldi. Normal bir gebelikten sonra zamanında ve normal doğumla doğan bebeğin boyu 40 cm., ağırlığı 2.500 kg. ve baş çevresi 32 cm. idi (Resim II A ve B). Ağlaması çok zayıftı. Fizik muayenede hipotoni, zayıf Moro refleksi saptandı. Bütün vücut ince tüylerle kaplı idi. Burun belirgin, çene küçüktü, gözler şiş, filtrum uzundu. Damak yüksekti. Kalkaneus çıkıntılı idi. Oksipital bölge basık, boyun kısa idi. Sağ elde simian çizgisi saptandı. Bunların dışında major bir anomali yoktu. Çocuk eve gittikten 1.5 ay sonra exitus oldu. Bu arada ağırlık artması ve gelişme görülmedi.

Sitogenetik incelemede perifer kan kromozom kültürlerinde bütün metafazlarda 47 kromozom sayıldı. Karyotip analizlerinde ise fazla olan kromozomun F grubuna uyduğu görüldü (47, XX, F +) (Resim II C ve D). Seks kromatini incelenmesinde hücrelerin % 25'inde tek bir cisimcik saptandı. Anne ve babanın karyotipleri normaldi.



Resim : II - A

Olgu III (H. T. Gen. Dos No. 035) : 2.5 aylık erkek bebeğin annesi 20, babası 23 yaşında. Ailenin ilk çocuğu olan olgumuz normal bir gebelik ve doğumla evde doğmuş. Aile doğduğunda normal bebeklere göre çok küçük ve zayıf olduğunu söyledi. Fizik muayenede ağırlık 3.200 kg., boy 48 cm. başı çevresi 35 cm. idi. Alın geniş ve fontanel çok açıktı. Gözlerde bilateral ekzoftalmi ve göz dibi incelemesinde papilla kolobumu saptandı. Hipertelorizm, çukur damak, mikrog-nati, düşük ve malforme kulak, parmaklarında fleksiyon deformitesi, pektus ekskavatum vardı. Tonus ileri derecede artmıştı ve psikomotor gelişme geriliği belirgindi (Resim III A ve B).

Kromozom incelenmesinde 80 metafazda 58'inde 47, XY, E+ geri kalan 22'sinde ise 46,XY karyotipi saptandı (Resim III C ve D).

Olgu IV (B.Ö. Gen. Dos. No. 268) : 1.5 aylık erkek bebek. Anne 27, baba

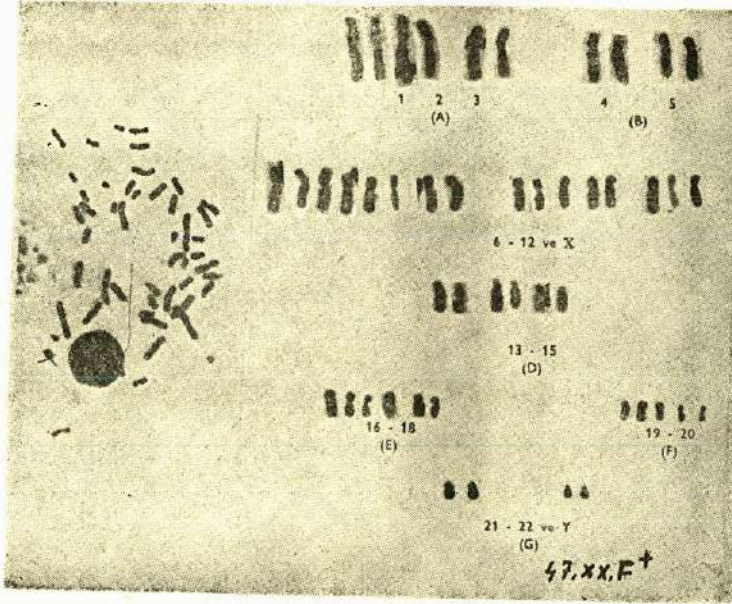
35 yaşında ve sağlıklı. 4 yaşındaki bir kız kardeşi sağlıklı. Normal bir gebelikten sonra ve normal doğumla doğan bebek, doğduğunda 2.000 kg. ağırlığında ve 46 cm. boyunda imiş. 1.5 aylık iken çeşitli anomalileri nedeni ile genetik seksiyonumuza müracaat eden bebek 2.400 kg. ağırlıkta ve 47 cm. boyunda idi. Baş çevresi 36 cm., oksipital bölge çıkıntılı, kulaklar düşük, gözler ve alt çene normale göre küçüktü. Damak dar ve yüksekti. El parmakları birbiri üzerine kıvrıktı. Skrotum ve penis küçüktü testisler yoktu ve 2. dereceden hipospadias vardı. Avuç içinde bilateral simian bulunuyordu. Çocukta belirgin hipertoni ve opistotoni görüldü. Kal-



Resim : II - B

çada abduksiyon sınırlı idi. Umbilikal herni vardı. Kalb incelemesinde pulmoner stenoza ait klinik, radyolojik ve elektrokardiografik değişiklikler saptandı. Hasta 4 aylık iken evde bilinmeyen bir nedenle exitus oldu (Resim IV A,B).

Kromoz analizlerinde 55 metafazda 47,XY, E+ ve 20 metafazda 46,XY karyotipi saptandı (Resim IV C ve D).



Resim : II - C

TARTIŞMA

Bu çalışma mental gerilik ve multipl konjenital malformasyon gösteren ve etyolojilerinde bilinen bir kromozomal, tek gen mutasyonu veya intrauterin çevresel bir etmen saptanmayan çocuklarda kromozom sayı ya da yapı anomalilerinin sıklığını saptamak ve kromozom anomalisi gösterenlerde fenotip ile genotip arasındaki ilişkiyi göstermek üzere plânlanmıştır. Mental geriliğin kriter olarak seçilmesinin nedeni, bu bulgunun hemen bütün kromozom anomalilerinde bildirilmesidir. En az 3 anomali gösteren olguların seçilmesinde ise daha önce yapılan çalışmalar esas alınmıştır. Marden ve ark. yeni doğanların % 13'ünde minor bir anomali, % 0.76'sında 2 minor anomali, % 0.05'inde ise 3 minor anomali saptamışlardır (1). Bu son grupta major bir anomali % 90 oranında bulunmuştur. Bu veriler göz önüne alınarak çalışmamıza major ve minor anomali sayısı en az 3 olan çocuklar alınmıştır. Smith ve Bostian major anomaliyi «kişinin sosyal ya da işlevsel durumu üzerine etkisi olan ve genellikle cerrahi ya da kozmetik sonucu olan

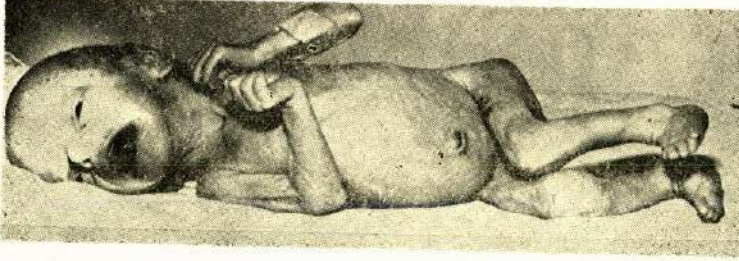
anomaliler» olarak, minor anomaliyi ise «medikal ya da kozmetik sorun oluşturmayan anomaliler» olarak tanımlamaktadır (16). Bu yazarlar idyopatik mental geriliği olan çocuklarda yaptıkları bir araştırmada % 42 olguda üç ya da daha çok anomali bulmuşlardır ki, bunların % 78'i minor anomalidir. Mental gerilikli çocuklarda üç ya da daha çok anomalinin görülmesi, mental geriliğin prenatal kökenli olduğunu kuvvetle düşündürmektedir. Bu nedenle bu çocuklarda kromozom anomalilerinin saptanma olasılığı vardır.



Resim : II - D

Bu kriterler esas alınarak incelenen 50 olgudan 4'ünün de major kromozom anomalisi saptanmıştır (% 8). Bu konuda hemen benzer hasta toplumlarında çeşitli ülkelerden yapılan araştırmalardan değişik sonuçlar alınmaktadır. Summit'in Wisconsin'de (A.B.D) 1969 yılında yaptığı bir çalışmada bu tip 50 hastada kromozom anomalisi % 8 bulunmuştur (8). Atnip, Memphis (A.B.D) de 1971'de 200 çocukta yaptığı bir araştırmada bu oranı % 7.5 saptanmıştır (9). Carakushansky 1971 yılında Rio de Janeiro (Brezilya) da 35 çocukta yaptığı bir çalışmada % 14.2 oranında kromozom anomalisi saptanmıştır (10). Daly 1970'da Wisconsin (A.B.D) de 50 hastada yaptığı bir araştırmada % 16 oranında bulmuştur (11). Daha sonra 1976'da Magnelli aynı bölgede, fakat 50 kişilik başka bir grupta bantlama yöntemi ile % 14 oranında kromozom anomalisi bulmuştur (12). Chebofarev (Rusya) 1974'de multipl konjenital malformasyon gösteren 35 yenidoğan bebekte Down sendromu dışında kromozom anomalisi sıklığını % 18.2 bulmuştur (13). Çeşitli

toplumlarda değişik oranlara rastlanması o bölgenin genetik ve çevresel karakteristikleri ile ilgili olabilir. Ayrıca bazı laboratuvarlarda son yıllarda uygulanan yeni bantlama teknikleri ile daha önce gözden kaçan kimi anomalilerin bu sıklığı arttırılabileceği düşünülebilirse de yukarıda söz edilen Wisconsin'de aynı toplumdan yapılan iki ayrı çalışmada Giemsa yöntemi ile sıklık % 16 iken, Q - bantlama ile daha düşük oranda, % 14 bulunmuştur (11,12).

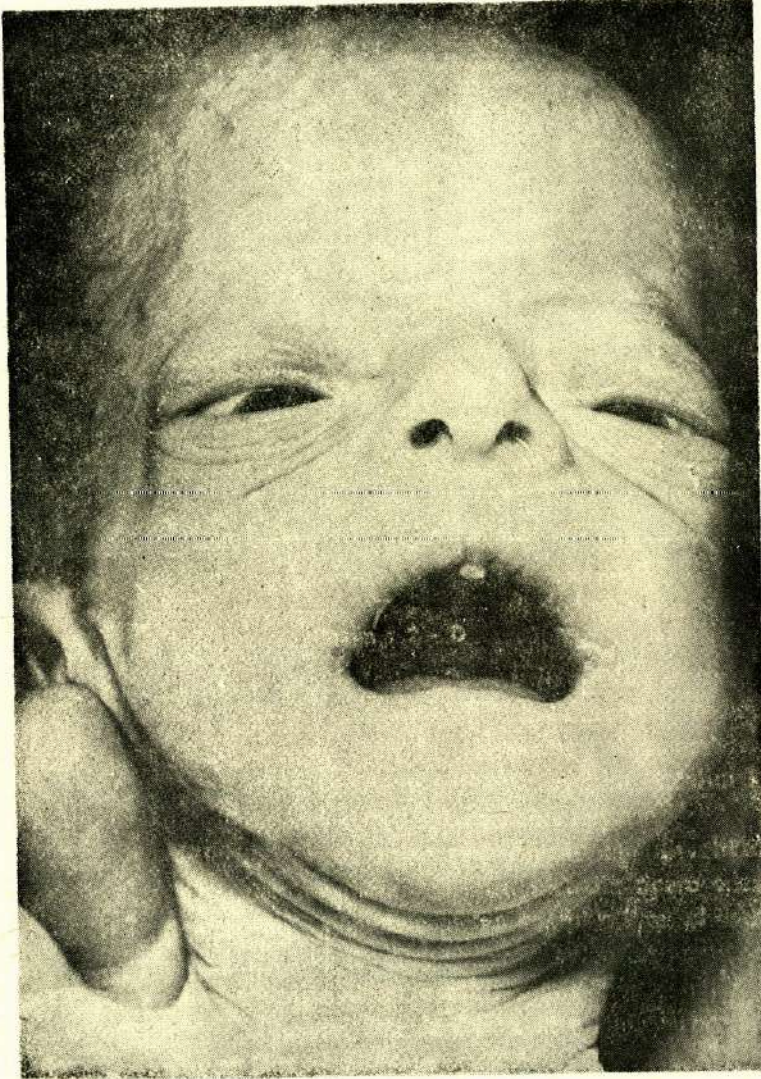


Resim : III - A

Görünüşte normal olan kişilerde bile kromozom yapısında bazı varyasyonlara rastlanmakta ve bunlar kromozom varyantları olarak değerlendirilmektedir (13). Mental gerilik ve multipl anomalileri olan bir çocukta rastgele böyle bir varyant saptanırsa yanlış olarak defektin nedeni sanılabilir. Normal kişilerde yapılan kromozom çalışmalarının bu varyantları ortaya çıkarmada yardımcı olacağı düşüncesi ile çalışmaya aldığımız normallerde hiçbir kromozom anomalisi ya da varyantı saptamadık. Literatürde kontrol grubu kullanılarak yapılan iki araştırmadan birinde hasta grubunda kromozom anomalisi % 16, ötekinde % 14 bulunmuş, 50'şer kişilik kontrol gruplarında ise hiçbir anomaliye rastlanmamıştır (12,13). Summit'in 50 kişilik hasta grubunda, elde ettiğimiz sonuçlara benzer biçimde % 8 oranında anomali saptanmış 50 kontrolde ise hiçbir anomali görülmemiştir (9). Kontrol grubumuzda saptanamayan kromozom anomalilerinin, hasta toplumunda dört olguda bulunmasının rastlantı olma olasılığı Fisher'in testine göre 0.132'dir ($P > 0.05$) Bununla beraber literatürdeki öteki araştırmalarda da kontrol grubunda hiçbir anomalinin görülmediği dikkate alınır, kromozomal dengesizlikle fenotip arasında yakın bir ilişki olduğu ve etyolojisi açıklanamayan bu tip anomalilerde kromozom araştırması gerektiği ileri sürülebilir.

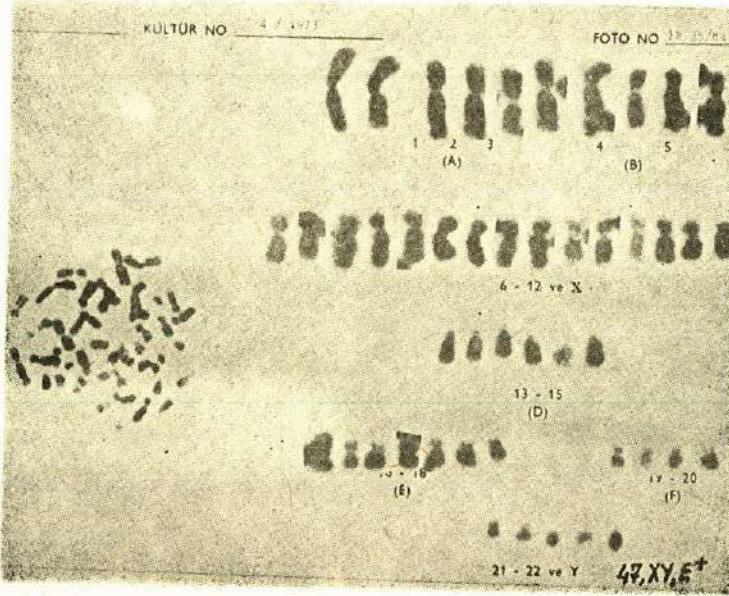
Kromozom anomalileri ile fenotipik değişiklikler arasındaki korrelasyonu göstermek bakımından patoloji gösteren olguların özelliklerini literatürde bu tip anomaliler ile karşılaştırdık. Birinci olgumuzun karyotipinde 47, XY, G+ bulundu. Olgumuzda klinik olarak Down sendromunun hiçbir belirtisi yoktu. Mongolizmin özelliklerini göstermeyen fakat G grubunda ekstra bir akrosentrik kromozom içeren olgular çeşitli araştırmacılar tarafından bildirilmiştir. Bu olguların fenotipleri çok de-

ğışık özellikler göstermekte ise de benzer yönleri ile bir "Trisomi 22" sendromuna yol açtıkları kabul edilmektedir (17,18,19). Literatürdeki olgularda en sık görülen ve bizim olgularımızda da birçoğu bulunan fenotipik özellikler kraniofasiyel asimetri ile birlikte mikrosefali, gözlerde antimongoloid çekiklik, ptosis ve strabismus, uzun veya gaga burun, uzun filtrum, preauriküler deri parçası ve/veya malforme kulak, uzun ince parmaklar, mental ve motor gerilik ve genel hipotoni; daha az rastlanan öteki özellikler ise yarık damak, mikrognati, kalp anomalisi, ingui-

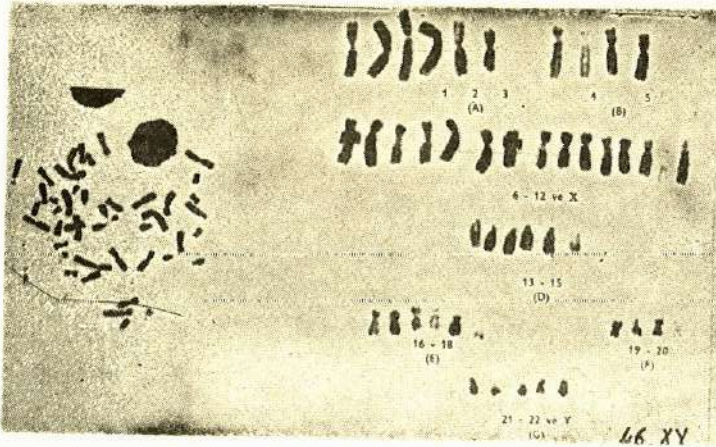


Resim : III - B

nal herni, kriptorşidizm, konjenital kalça çıkığıdır (17-22). Olguların çoğunda durağan olarak bulunan patolojik özellikler nedeni ile sendromun tıpkı mongolizm gibi klinik tanısı olanaklı olabilir. Bizim olgumuzda G grubundaki ekstra kromozom morfolojik olarak Y kromozomuna benzememektedir. Ayrıca klinik patolojisi, literatürde bantlama yöntemleri ile ekstra olan G kromozomunun 22. kromozom olduğu saptanan olgulara büyük benzerlik göstermektedir. Bütün bu ne-



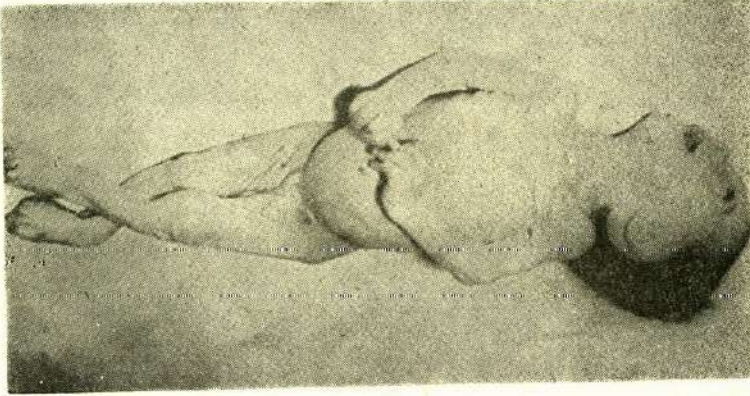
Resim : III - C



Resim : III - D

denlerle bantlama yöntemini uygulayamamıza karşın bu olguyu "Trisomi 22" sendromu olarak kabul ettik.

İkinci olgumuzda F grubunda ekstra bir kromozom saptanmıştır. Literatürde F kromozomunun kimi kez dev satellitli G kromozomu ile karışabileceği bildirilmişse de, olgumuzda Down sendromunun klinik belirtilerinden hiçbirinin bulunmaması, böyle bir olasılığı uzaklaştırmaktadır (23). Literatürde "Trisomi F" olarak bildirilen az sayıda olgu bulunmaktadır. "Trisomi 20" olarak bildirilen bir olguda mikrosefali, zayıf ve kedi ağlamasına benzer ses, belirgin burun, derine yerleşmiş gözler, mikrognati, vücutta uzun tüyler, bir elde simian çizgisi, baş sütürlerinde genişleme, belirgin topuk ve palatum ovigale gibi minor anomaliler, mental ve motor gelişme geriliği ve hipotoni vardı (24). Krmpotic ve ark. "Trisomi 20" olarak düşündükleri bir ailevi translokasyon olgusu bildirmişler ve belirgin fizik anomaliler olmadığından bu sendromun tanınmadığı varsayımını ileri sürmüşlerdir (25). Ayrıca otopside sonra akciğer dokusunda "Trisomi 20" saptanan bir yeni-



Fesim : IV - A

doğan olgusunda ise ağır gastrointestinal sistem anomalileri ve spinal displazi saptanmıştır (26). Literatürdeki bu olgularda ve bizim olgumuzda ortak özellikler fizik ve psikomotor gelişme geriliği, hipotoni ve acaip yüz görünümüdür. Halen bu sendromun kesin özellikleri olgu sayısının çok az olması nedeni ile saptanamamıştır. Olgumuzda ekstra F görünümündeki kromozom bantlama çalışması yapılmadığı için X kromozomunun sentromer bölgesi ya da kısa kollarının isokromozomu da olabilir. Bununla beraber seks kromatin çalışmalarında yalnız bir tane Barr cisimciğinin görülmesi bu olasılıkları uzaklaştırmıştır.

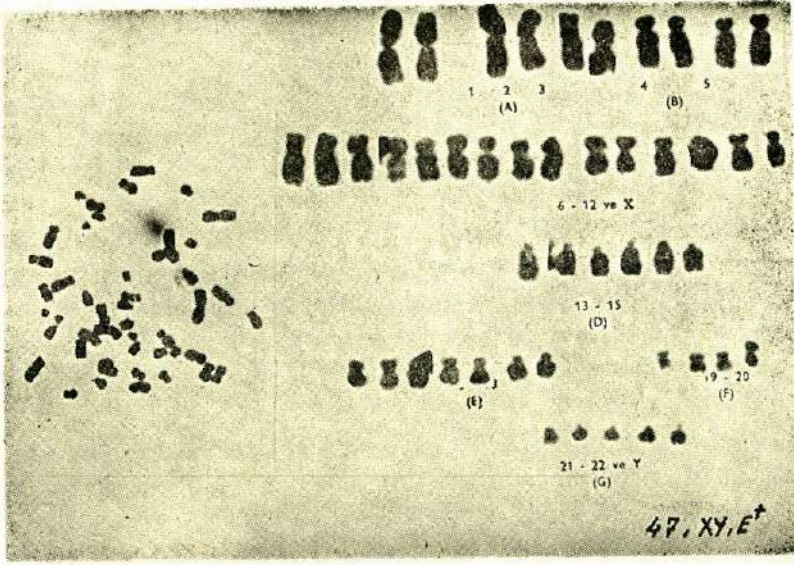
Son iki olgumuzda mosaik "Trisomi E" saptandı. "Trisomi E"nin görülme sıklığı değişik çalışmalarda 1 : 4800 - 1 : 500 arasında bildirilmektedir (27,28,29). Mosaik biçimler ise daha nadirdir ve trisomik hücre dizisinin normal hücre dizisine oranına göre klinik tablonun ağırlığı da değişmektedir.

"Trisomi E" için tipik klinik belirtiler mikrosefali ve mikrognati, belirgin oksipit, üst üste binmiş parmaklar, çeşitli kalp anomalileridir (30). Mosaiklerde klinik tablo genetik denge bozukluğunun derecesi ile ilgili olarak daha hafiftir (31). Olgularımızda mosaik olmalarına karşın sendromun birçok belirtilerinin bulunmasını mosaik hücre dizisinin normal hücre dizisine oranla daha çok olması ile açıklayabiliriz.



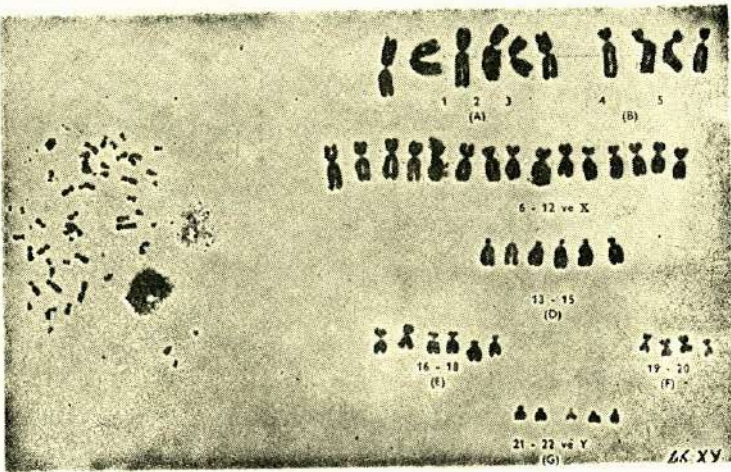
Resim : IV - B

Böylece bu araştırma sonucunda klinik olarak belirli bir sendroma sokulamayan dört olguda karyotip incelemeleri ile belirgin kromozom anomalileri saptanmış ve etyolojilerinin aydınlatılması olanaklı olmuştur.



Resim : IV - C

Kromozom anomalileri ile fenotip arasındaki kesin ilişkinin ortaya çıkarılması için mental gerilik ve konjenital malformasyonlu çocuklarda bu tip araştırmaların daha çok sayıda yapılması ve fenotip ve genotip arasındaki ilişkinin doğru olarak belirlenmesi için, normal görünen kişilerde yapılan kromozom araştırmalarının kontrol olarak kullanılması gereklidir.



Resim : IV - D

ÖZET

Multipl konjenital anomali ve mental gerilikli olgularda sitogenetik araştırma yapıldı. Yaşları 1 gün - 18 yaş arasında değişen total 50 olgu, etyolojisi bilinmeyen multipl konjenital anomaliler ve mental gerilik göstermeleri nedeni ile araştırıldı. Kromozomlar lenfosit kültürlerinde incelendi. Hastalardan ve 32 normal kontrolden elde edilen korozom preparatları rastgele kodlandı ve körlemesine incelendi. Kontrol grubunda hiçbir kromozom anomalisine rastlanmadı. 50 hastadan 4'ünde (% 8) kromozom anomalisi saptandı. Bunlar 13 yaşında bir erkek çocukta 47,XY,G+ (olasılıkla trisomi 23); 3 günlük bir kız çocukta 47, XX, F+ (trisomi 20?) ve daha önce tanı konmamış 2.5 aylık 1.5 aylık iki erkek çocukta mosaik "Trisomi 18" sendromu idi.

50 kişilik hasta grubundan 4 kişide kromozom anomalisi görülmesine karşılık, 32 kişilik kontrol grubunda hiç görülmemesi istatistik olarak önemli değildir. Literatür ve çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlar kromozom anomalileri ile fenotip arasında bir neden ve etki ilişkisine ait kanıtlar göstermekle beraber, istatistik olarak kesin bir sonuç için daha çok sayıda hasta ve normal kontrollerde çalışmaya gereksinim vardır.

SUMMARY

**Cytogenetic Investigations in Cases of Multiple
Congenital Anomalies and Mental Retardation**

A total of 50 patients aged 1 day - 18 yrs. were selected for the study because of mental retardation and multiple congenital anomalies of unknown etiology. The chromosomes were studied in cultured lymphocytes. Chromosome preparations from the patients and from the 32 normal controls were randomized, coded and examined blindly.

No chromosomal abnormalities were found in the controls. Of the 50 affected children, 4 (8 %) were found to have chromosomal abnormalities. These included : one year old male with a karyotype of 47,XY,G+ (presumably trisomy 22); one 3 days old female with a karyotype of 47,XX,F+ (trisomy 20?) and two male infants (2.5 and 1.5 months old) with previously undiagnosed mosaic 18 - trisomy syndrome.

The occurrence of chromosomal abnormalities in 4 of 50 patients compared with none 32 controls is not statistically significant. Evidence for a cause - and - effect relationship between chromosomal abnormalities and phenotypes is probable, but more data are needed for a statistically significant conclusion.

ADI VE SOYADI	GENETİK DOSYA NO.	YAŞ	CİNSİYET	KARYOTİP
T.B	454	1 gün	E	46, XY
O.A	281	1 gün	E	46, XY
Y.C	108	1 gün	E	46, XY
S.K	104	1 gün	E	47, XY,F+
Ö.B	101	2 gün	E	46, XY
Y.T	374	2 gün	K	46, XX
B.B	052	3 gün	E	46, XY
A.B	045	3 gün	E	46, XY
H.Y	029	4 gün	E	46, XY
S.K	509	4 gün	K	46, XX
S.B	100	4 gün	K	46, XX
C.B	273	5 gün	E	46, XY
S.T	057	7 gün	E	46, XY
Y.B	277	7 gün	E	46, XY
S.B	369	9 gün	E	46, XY
B.U	420	12 gün	E	46, XY
A.Ö	247	14 gün	K	46, XX
M.Ö	245	15 gün	E	46, XY
M.T	030	20 gün	E	46, XY
H.C	232	30 gün	E	46, XY
A.Ç	272	30 gün	K	46, XX
B.Ö	268	1,5 ay	E	47, XYE+ /46, XY
Y.Y	626	1,5 ay	K	46, XX
D.C	107	2 ay	K	46, XX
H.T	035	2,5 ay	E	47, XYE+ /46, XY
G.C	231	3 ay	K	46, XX
H.K	238	3 ay	E	46, XY
E.Ü	399	4 ay	E	46, XY
Y.P	269	5 ay	E	46, XY
M.C	117	5 ay	E	46, XY
M.E	026	5 ay	E	46, XY
S.Ö	264	6 ay	K	46, XX
G.E	625	7 ay	E	46, XY
N.B	111	1,5 v.	K	46, XX
T.T	249	1,5 v.	E	46, XY
C.S	430	2 v.	E	46, XY
C.B	051	2 v.	K	46, XX
S.G	027	2 v.	E	46, XY
A.C	290	4 v.	E	46, XY
Z.D	025	4,5 v.	K	46, XX
İ.B	110	5 v.	E	46, XY
D.D	005	6 v.	K	46, XX
S.B	276	6,5 v.	E	46, XY
N.Ö	103	7 v.	E	46, XY
R.V	040	8 v.	E	46, XY
H.D	106	9 v.	E	46, XY
E.A	278	10,5 v.	E	46, XY
M.Ö	003	13 v.	E	46, XY
S.E	504	13 v.	E	47, XY, G+
H.C	175	18 v.	K	46, XX

Tablo : 1

KAYNAKLAR

- 1 - Marden, P. M. Smith, D. W. ; McDonald, M. J. : Congenital anomalies in the newborn infant, including minor variations. A study of 4412 babies by surface examination for anomalies and buccal smear for sex chromatin. *J. Pediatr.*, 64 : 357, 1964.
- 2 - Khalili, A. Marienfeld, C. J., Wright, H. T., Weiss, E. S. : An approach to the estimation of the true number of congenital malformations. *Pediatrics*, 46 : 712, 1970.
- 3 - Kallen, B., Winberg, J. : A swedish register of congenital malformations. *Pediatrics*, 41 : 765, 1968.
- 4 - Goldman, A. S. : Congenital malformations and a world survey. *Clin. Pediat. (Philadelphia)* 6 : 675, 1967.
- 5 - Say, B., Tunçbilek, E., Balcı S., Yalçın, Z. : Türk halkında çeşitli konjenital malformasyonların görülme sıklığı. Hacettepe Üniversitesi Yayınları No. C - 12, 1971.
- 6 - Holmes, L. B. : Congenital malformations. *NEJM* 295 : 204, 1976.
- 7 - Shepard, T. H. : Catalog of teratogenic agents. Baltimore, Johns Hopkins University Press, 1973.
- 8 - McKusick, V. A. : Mendelian Inheritance in Man : Catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive, and X-linked phenotypes, Fourth ed. Baltimore, Johns Hopkins Univ. Press, 1975.
- 9 - Summitt, R. L. : Cytogenetics in mentally defective children with anomalies : A controlled study. *J. Pediat.* 74 : 58, 1969.
- 10 - Atnip, R. L. et al. : A controlled cytogenetic study of mentally defective children with other anomalies. *Exp. Med. Inter. Cong. Series. No. 233*, p : 18, 1971.
- 11 - Carakushansky, G. et al. : Contribution of chromosomal aberration to the etiology of congenital abnormalities. *Exp. Med. Int. Congress Series No. 233*, p. 39, 1971.
- 12 - Daly, R.F. : Chromosome aberrations in 50 patients with idiopathic mental retardation and in 50 control subjects. *Madison Blind Study III. J. Pediatr.* 77 : 444, 1970.
- 13 - Magnelli, N.C. : Cytogenetics of 50 patients with mental retardation and multiple congenital anomalies and 50 normal subjects. *Madison blind study IV. Clin. Genet.* 9 : 169, 1976.

- 14 - Chebofarev, A.N. : Frequency of chromosomal aberrations in newborn infants with multiple developmental defects. *Sov. Genet.* 8 : 1329, 1974.
- 15 - Moorhead, P.S., Nowell, P.C. Mellman, W.J., Battips, D.M. and Hungerford, D.A. : Chromosome preparation of leucocytes cultured from human peripheral blood. *Exp. Cell. Res.* 20 : 613, 1960.
- 16 - Smith, D.W., Bostian, K.E. : Congenital anomalies associated with idiopathic mental retardation. Frequency in contrast to frequency in controls, in children with cleft lip and plate and in those with ventricular septal defect. *J. Pediat.* 65 : 189, 1964.
- 17 - Hsu, L. et al : Trisomy 22. A clinical entity. *J. Ped.* 79 : 12, 1971.
- 18 - Penchaszadeh, V.B., Coco, R. : Trisomy 22. Two new cases and delineation of the phenotype. *J. Med. Genet.* 12 : 193, 1975.
- 19 - Emanuel, B.S. et al : Abnormal chromosome 22 and recurrence of trisomy-22 syndrome. *Med. Genet.* 13 : 501, 1976.
- 20 - Chaudhuri, A. et al. : A possible case of trisomy 22. *J. Ment. Defic. Res.* 12 : 177, 1968.
- 21 - Goodman, R.M. et al. : The question of trisomy 22 syndrome. *J. Ped.* 79 : 174, 1971.
- 22 - Gustavson, K.H., Hitrec, V., Santresson, B. : Three nonmongoloid patients of similar phenotype with an extra G like chromosome. *Clinical Genetics*, 3 : 135, 1972.
- 23 - Wahlstroin, J. : Identification by fluorescence of apparently extra human F chromosomes as G chromosomes with giant satellitas. *Hereditas (Lund)* 71 : 154; 1972.
- 24 - Wahlström, J. : A case of trisomy 20 ?. *Clin. Genet.* 9 : 187, 1976.
- 25 - Krmptotic, E. et al. : Trisomy F (? 20) Report of a 14 q/F (? 2-) familial translocation. *Ann. Genet.* 14 : 291, 1971.
- 26 - Pan, S.F. et al. : Trisomy of chromosome 20. *Clin. Genet.* 9 : 449, 1976.
- 27 - Hecht, F. et al. : The No. 17-18 (E) trisomy syndrome. *J. Pediat.* 63 : 605, 1963.
- 28 - Conen, P.E., Erkman, B. : Frequency and occurrence of chromosomal syndromes II. *A.J. Hum. Gen.* 18 : 387, 1966.
- 29 - Nielsen, J. et al. : Prevalance of Edwards's syndrome. *Humangenetik* 26 : 113, 1975.
- 30 - Hodes, M.E. et al. : Clinical experience with trisomies 18 and 13. *J. Med. Genet.* 15 : 48, 1978.
- 31 - Shih, I.Y. et al. : Trisomy 18 mosaicism in two siblings. *Clin. Genet. (Kbh)* 5 : 420, 1974.

İDİOPATİK HİRSUTİZMDE GONADOTROPİNLER VE ANDROJEN HORMONLAR İLE PROLAKTİNEMİ ARASINDAKİ KORELASYON ÜZERİNDE ARAŞTIRMA*

Gürbüz ERDOĞAN**

Hirsutizm (H), diğer Akdeniz ülkelerinde olduğu gibi Türkiye'de de oldukça sık görülen ve çoğu kez bu ülkelerin kadınlarında önemli tanı ve tedavi sorunları doğuran bir anomalidir (13,14,18,20,22).

Bu sözcük kadında görülen erkek tipindeki bütün aşırı vücut kıllanmalarını tanımlar (15). Kıl dağılımı erkek ve kadında kendilerine özgü önemli özellikler taşımakla beraber her iki sekste de değişiklikler gösterebilir (8,14,20,22). Çoğu kez bir yandan normalden uzaklaşan kıl dağılımını diğer taraftan hirsutizm'i oluşturan sebebin bulunması gerekir.

H'nin oluşmasında öncelikle androjen hormonlar suçlanmaktadır. Nitekim testosteron (T), androstenedione (A), dehydroepiandrosterone (DHEA), dehydroepiandrosterone sulfate (DHEAS) ve alfa-dihydrotestosterone (DHT) gibi androjen hormonlar ovaryum yahut sürrenal glandı korteksinden ya da periferik dönüşümle artarak H'e sebep olabilirler (9). Bu androjen hormonlar arasında T en yüksek biyolojik aktiviteye sahiptir. Bu hormon hedef hücrede spesifik bir reseptör proteine bağlanıp 5 redüktaz enzimi ile DHT'a dönüşür. Bu steroid-protein kompleksi nükleus'un içine girerek biyolojik etkisini gösterir (9). Ancak, H'de androjen hormonların sirkülasyonda yükseldiğini saptamak, her zaman mümkün olmamaktadır. Bu durumda hedef hücre ve burada etkili enzim suçlanmaktadır. Ayrıca T'un taşınması, taşıyıcı protein ve serbest testosteron (ST) miktarının önemi üzerinde durulmaktadır (9).

İdiopatik Hirsutizm (İH) denilen tür hirsutizmde belirgin bir kıllanma bulunmakla beraber laboratuvar araştırmalar spesifik bir etiyojinin saptanmasında yetersiz kalmışlardır. Nitekim, İH'de üriner 17-ketosteroid seviyesi ve genellikle plazma testosteron (PT)'ü normal ölçüler içinde bulunmaktadır. ST miktarının yüksek bulunabileceği bildirilmiştir (9). Ancak bu husus kesinlik kazanmamıştır.

* Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kürsüsü Laboratuvarında yapılmıştır.

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kürsüsü Doçenti.

Son yıllarda prolaktin (PRL)'in sürrenal korteksi ve ovaryum fonksiyonları üzerindeki etkisi saptandıktan sonra polikistik over sendromu (POS) olgularının üçte birinde hiperprolaktinemi görülmüştür (11, 26). Araştırmacıların bu olgulara Bromocriptine (BRC) vererek plazma PRL seviyesiyle beraber PT seviyesinin de normal düzeye indiğini saptadıkları bildirilmektedir (26). Ayrıca virilizm belirtisi bulunmayan bazı H olgularında hiperprolaktinemi saptanmış ve bunlarda sürrenal korteks kökenli androjen hormonların bir miktar yükseldiği görülmüştür (6,26). Hipofizektomi uygulanması veya BRC verilerek plazma PRL seviyesi düşürüldüğünde androjen hormonların da normal düzeye indiği gösterilmiştir (6,26). Bu olgularda PRL seviyesi ile beraber menstruel siklus'un normale dönmesine rağmen H hakkında karar vermek için vaktin henüz erken olduğu bildirilmektedir (26).

Bu bilgilerin ışığında yıllardan beri sürdürdüğümüz (14,15,16,17), hirsutizm ile ilgili çalışmaların yeni bir aşamada olabileceği kanısına vararak, bu çalışmayı planladık. Amacımız genellikle H ile plazma PRL düzeyi arasındaki ilişkiyi saptamak, en aktif androjen hormon olan T, gonadotropinler ve PRL arasındaki korelasyonu araştırmaktır.

Bu çalışma yalnız İH olgularına ait bölümü içermektedir.

MATERYEL VE METOD

A.Ü. Tıp Fakültesi Endokrinoloji ve Metabolizma Hastalıkları Kliniğine H şikayeti ile başvuran hastalar normal Türk kadınında kıl dağılımı esasları dikkate alınarak hirsutizm yönünden değerlendirilmiştir (14).

H'in var olduğu kabul edilen olgular tam bir endokrinolojik incelemeye alınmıştır. Hastalarda nonhormonal faktörler ve ekzojen etkiler ekarte edildikten sonra genital sistem gözden geçirilmiştir. Genital sistem muayenesinde ilgili uzmanlara başvurulmuş, gerekli görülen vakalara laparoskopi uygulanmıştır.

Soruşturma, fizik muayene ve hormonal verilere dayanılarak İH grubuna aldığımız olguların, plazma PRL, T, FSH ve LH değerleri kıymetlendirilmeye çalışılmıştır.

Bu çalışmaya sıraladığımız koşullara uygun ve Türkiye'nin çeşitli yörelerinden gelen, üretim çağı içinde bulunan ve yaş ortalamaları 24 olan, 22 kadın dahil edilmiştir. Aynı yaş grubunda 20 kadın kontrol grubu olarak seçilmiştir.

Soruşturmada steroid hormon kullanmış olanlar ile prolaktinemi seviyesini etkileyici faktörlere hedef olan olgular araştırma dışına çıkarılmış, hormonal verilerinde şüphe sezilen olgular ise tekrar soruşturularak gerektiğinde araştırma dışında tutulmuşlardır.

Olgularda plazma PRL, T, FSH ve LH seviyeleri menstruel siklusun foliküler fazında ve saat : 8.30 - 9.30 arasında saptanmıştır.

Hipofiz-sürrenal korteksi ve Hipofiz-ovaryum aksı, plazma kortizolü (PK), 17-

ketosteroid (17-KS), 17-ketojenik steroid (17-KGS) ve plazma T tayinleri ile değerlendirilmiş, gerekli görülen vakalara Dexamethason + Koriyonik gonadotropin testleri uygulanmıştır (15). Plazma PRL, T, FSH, LH ve PK değerleri Radioimmunoassay yöntemi ile, 17-KG Norymbersky'nin, 17-KGS Gibson ve Normbesky'nin metodları ile saptanmıştır (15).

S O N U Ç L A R

Tablo : 1'de araştırmamızın olguları, saptanan, konu ile ilgili klinik verilerle beraber sunulmuştur. Olgularda saptanan hirsutizm, + ile ++ arasında değerlendirilmiştir.

Tablo : 1 - 22 olguya ait önemli klinik veriler :

No.	Adı	Yaşı	Obezite	Galaktore	Mens.	Fizik muayenede over	Hirsutizm
1	A.E	24	-	-	Normal	Normal	++
2	Z.B	24	-	-	Normal	Normal	+
3	H.E	25	+	-	Normal	Normal	++
4	C.G	28	-	-	Düzensiz	Normal	+++
5	S.K	26	-	-	Normal	Normal	++
6	N.A	24	-	-	Normal	Normal	++
7	F.G	19	-	-	Normal	Normal	+
8	A.Ö	16	+	-	Normal	Normal	++
9	T.S	28	-	-	Normal	Normal	++
10	H.C	18	-	-	Amenore	Normal	~
11	H.B	25	-	-	Normal	Normal	+
12	Z.D	28	+	-	Düzensiz	Normal	+
13	B.Ü	17	-	-	Normal	Normal	++
14	A.A	23	-	-	Normal	Normal	+
15	N.Ç	25	-	-	Amenore	Normal	++
16	N.A	25	-	-	Oligomenore	Normal	+
17	S.T	15	-	-	Amenore	Normal	++
18	S.E	33	-	-	Oligomenore	Normal	++
19	N.Ö	23	-	-	Oligomenore	Normal	+
20	R.Y	33	-	-	Düzensiz	Normal	++
21	A.D	22	+	-	Normal	Normal	+
22	D.Y	16	-	-	Normal	Normal	+

Görüldüğü gibi yaş ortalamaları 24 olan 15-33 yaşlar arasında bulunan 22 kadından 4'ünde (% 18) obezite mevcuttur. Olgularda galaktore saptanmamıştır. Olguların 9'unda (% 41) amenore, oligomenore ve düzensiz menstrüel siklus saptanmıştır.

Tablo : 2'de araştırmamızın 22 olgusu ve kontrol gurubunu oluşturan 20 normal Türk kadınının plazma T ve PRL değerleri sunulmuştur.

Tablo : 2 - Normal ve olguların plazma testosteron ve prolaktin değerleri :

No :	Plazma Testosteronu (ng/100 ml)		Plazma Prolaktin (μ U/ml.)	
	Olgu	Normal	Olgu	Normal
1	58.0	47.0	340	430
2	32.0	82.0	890	540
3	67.0	54.0	2400	460
4	51.0	47.0	950	410
5	64.0	45.0	800	620
6	54.0	45.0	1550	520
7	64.0	85.0	1450	520
8	65.0	63.0	1150	480
9	20.0	74.0	770	470
10	31.0	91.0	1045	550
11	73.0	53.0	1425	480
12	46.0	27.0	650	510
13	47.0	32.0	400	640
14	94.0	36.0	710	520
15	64.0	43.0	590	620
16	65.0	47.0	700	580
17	83.0	36.0	1350	460
18	39.0	38.0	380	650
19	45.0	35.0	1250	520
20	75.0	60.0	1100	570
21	67.0		360	
22	85.0		2400	
Ortalama	58.6	52.0	1030	527.5
St. Sapma	18.5	18.4	575.9	69.1
St. Hata	3.9	4.1	122.8	15.4
% V.K	31.6	35.4	55.9	13.1

Çalışmamızda plazma T değerleri kontrol grubunda ortalama 52.0 ± 4.1 ng/100 ml. bulunmuştur. Olguların plazma T seviyeleri ise ortalama 58.6 ± 3.9 ng/100 ml. dir. Bu iki değer arasında anlamlı bir farklılık yoktur. ($t = 1.153$, $P > 0.05$). Prolaktinemi seviyelerinde ise durum farklıdır. Kontrol grubunun plazma PRL değer ortalamları $527.5 \pm 15.4 \mu$ U/ml. olarak saptanmasına karşın olguların plazma PRL ortalamları $1030 \pm 122,8 \mu$ U/ml. dir. Bu iki değer arasında anlamlı bir farklılık vardır ($t = 3,872$, $P < 0.001$).

Tablo : 3'de olguların plazma T, PRL, FSH ve LH değerleri beraberce sunulmuştur.

Tablo : 3 - 22 olguda plazma testosteron, prolaktin, FSH ve LH değerleri :

Olgu		Plazma PRL $\mu\text{U/ml}$	Plazma T $\text{ng}/100 \text{ ml}$	Plazma FSH ng/ml	Plazma LH ng/ml
No	Adı	N: 527 \pm 138	N: 25-100	N: 2.38 \pm 3.83	N: 2.01 \pm 1.01
1	A.E	340	58.0	3.3	3.4
2	Z.B	890	32.0	1.5	5.1
3	H.E	2400	67.0	0.9	1.5
4	C.G	950	51.0	1.5	2.9
5	S.K	800	64.0	2.7	5.1
6	N.A	1550	54.0	2.4	5.2
7	F.G	1450	64.0	2.3	6.0
8	A.Ö	1150	65.0	2.8	3.9
9	T.S	770	20.0	2.4	3.1
10	H.C	1045	31.0	2.4	10.0
11	H.B	1425	73.0	1.2	1.6
12	Z.D	650	46.0	1.4	2.4
13	B.U	400	47.0	3.0	5.4
14	A.A	710	94.0	1.1	7.6
15	N.C	590	64.0	0.3	2.0
16	N.A	700	65.0	1.9	2.6
17	Ş.T	1350	83.0	1.6	10.5
18	S.E	380	39.0	2.5	2.3
19	N.Ö	1250	45.0	8.6	3.2
20	R.Y	1100	75.0	2.6	2.4
21	A.D	360	67.0	1.9	6.2
22	D.Y	2400	85.0	1.6	6.8
Ortalama		1030.00	58.59	2.26	4.50
St. Sapma		575.99	18.55	1.59	2.55
St. Hata		122.80	3.95	0.34	0.54
% V.K.		55.92	51.67	70.50	56.64

Normale nazaran anlamlı şekilde artmış olan plazma PRL seviyeleri ile plazma T, FSH ve LH arasında toplu korelasyon araştırılmış ve saptanamamıştır ($R^2 = 0.118$, $R = 0.344$).

Daha sonra tek tek korelasyonlar araştırılmıştır. Plazma T ile FSH arasında ($r = -0.287$), plazma T ile LH arasında ($r = 0.185$), Plazma T ile PRL arasında ($r = 0.341$), plazma FSH ile LH arasında ($r = -0.043$), plazma FSH ile PRL arasında ($r = -0.063$) ve plazma LH ile PRL arasında ($r = 0.087$) korelasyon katsayıları saptanmış ve aralarında bireysel ilişkinin de bulunmadığı görülmüştür.

T A R T I Ş M A

Galaktore - amenore sendromlarında H sık görülen bir bulgudur (1,11,26). Bu olgularda görülen H'in sebebi kesin olarak saptanamamıştır. Araştırmacılar prolaktin, gonadotropinler ve androjen hormonlar arasında hipotalamo - hipofizer seviyede (2), surrenal korteks seviyesinde (1,6) ve ovaryumda (9,26) ilişkidən bahsetmektedirler.

Gonadotropinler ile prolaktinin hipotalamus ya da hipofizdeki kontrol mekanizmasının ters etkileşim içinde bulunduğu genellikle reddedilmektedir (7,21,24).

Araştırmamızda, olgularımızdaki anlamlı hiperprolaktinemi seviyesinin plazma FSH ve LH seviyeleri ile korelasyon göstermeyişi bu son görüşü kanıtlayan bir bulgu olarak dikkatimizi çekmiştir.

Genellikle hiperprolaktineminin galaktore - amenore dışında hipogonadizme yol açtığı da bilinmektedir. O halde PRL gonadotropinleri gonadol seviyede etkilemektedir. Araştırmacılar bu hususu kadın ve erkekte PRL seviyesini düzelterip gonadol steroid seviyelerinin normalleştiğini görerek saptamışlardır (19,26). Buna rağmen hiperprolaktineminin hipogonadizme ne yolla sebep olduğu henüz kesin olarak bilinmemektedir. Fakat bu bulgular hiperprolaktineminin ovaryum ve testis steroidlerini artırmadığını bu sebeple androjen artımının söz konusu olamayacağını göstermektedir. Ancak hiperprolaktinemi sebebiyle östrojen seviyelerinin azalması, testosteron bağlayan globulin'in azalmasına yol açarak, serbest testosteronu artırabileceğini düşündürebilir. Fakat bu husus ancak hipogonadizm bulunan olgularda H'i izah edebilecek bir çözüm olarak ifade edilebilir. Hiperprolaktinemiye bulunduğu bildirilen gonadotropinlerin pulsatil salınmasını sağlayan hipotalamik regülasyonun bozulması (3,4) POS da bir anlam ifade edebilir.

Görülüyorki, İH'de görülen ve araştırmamızda belirgin şekilde dikkati çeken hiperprolaktineminin H açısından Hipotalamus - Hipofiz - Ovaryum aksı üzerinden değerlendirilmesi zordur.

Araştırmacılar hiperprolaktinemi olgularında sürrenal korteks kökenli androjenlerin arttığını ifade etmişlerdir (6). Bu görüşü kanıtlayan araştırmalar, çok olamakla beraber, oldukça dikkati çeken veriler elde edilmiştir. Bu çalışmalarını kısaca özetlemek istiyoruz :

Bazı memelilerin sürrenal korteks hücre membran preparasyonlarında PRL reseptörleri bulunarak, PRL'in adrenokortikal fonksiyonları etkileyebileceği savunulmuş ve izole sıçan sürrenal korteks hücrelerinde ACTH, PRL sinerjizmi gösterilmiştir (6). Eksperimental olarak oluşturulan hiperprolaktineminin erkek sıçan adrenal gland ağırlığını artırdığı gözlenmiştir (5). Başka bir müellif yaptığı çalışmada PRL'in 21 - hidroksilas enziminde parsiyel blakoja sebep olduğunu ve bu yolla artan androjenlerin hirsutizme sebep olduğunu bildirmiştir (1). Hiperprolaktinemi saptanan galaktoreli kadınlarda hirsutizm ve seborenin bulunuşu fazla androjen yapımına delil olarak gösterilmiş, hiperprolaktinematik kadınlarda 17-KS seviyelerinde hudutta bir yükselme saptanmıştır (10,12,25).

Bilindiği gibi sürrenal korteks kökenli androjenler DHEA ve DHEAS tayini ile saptanır. T'un ancak % 30'u, A'un ise % 50'i sürrenal korteks kökenlidir (9,23).

Araştırmamızda saptadığımız İH olgularında belirgin şekilde görülen hiperprolaktinemi muhtemeldirki T dışı ve sürrenal korteks kökenli androjenleri ön planda artırmakta bu yolla H'e sebep olmaktadır. Bu fikri destekleyen araştırmacılar bulunmaktadır (6,11,26,27).

Bu sonuç genellikle etkisiz kalan İH tedavisinde yeni gelişmelere yolaçabilir.

Ö Z E T

Araştırılarak, idiopatik Hirsutizm gurubuna sokulan 22 kadında plazma prolaktin, testosteron, FSH ve LH seviyeleri saptanmıştır. 20 normal kadın kontrol gurubunu oluşturmuştur.

Olgularda plazma prolaktin seviyesi, normallere kıyasla anlamlı şekilde yüksek bulunmuş, plazma testosteronu, FSH ve LH ile toplu ve tek korelasyon göstermemiştir.

S U M M A R Y

The Investigation of the relationship of the gonadotrophins, androgens and the hyperprolactinemia in the cases of idiopathic hirsutism

In 22 female idiopathic hirsutism cases the levels of the plasma prolactin, testosterone, FSH and LH were investigated, 20 normal female people were used as a control group. The levels of the plasma prolactin were found to be higher in idiopathic hirsutism than control group. There is no correlation found in the group and between the prolactin, testosterone, FSH and LH.

L İ T E R A T Ü R

- 1 - Armenta, J., Alonso, T., Buxeda, G., Ortiz, I., Hervas, F., Pozuelo, V., Gomez-Pan. A. : Accion de la prolactina sobre la produccion de androgenos suprarrenales : Panel en la génesis del hirsutismo. *Endoc. (Barcelona)* 24 (1), 24, 1977.
- 2 - Ben-David, M., Danon, A. and Sulman, F.G. Evidence of antagonism between prolactin and gonadotrophin secretion : Effect of methalibure in perphenazine induced prolactin secretion in ovariectomised rats. *Journal of Endocrinology.* 51, 719, 1971.
- 3 - Bohnet, H.G., Dahlon, H.G., Wuttkes, W. and Schneider, H.P.G. : Hyperprolactinaemic anovulatory syndrome. *J. of Clinical. Endocr. and Met.* 42, 132, 1976.
- 4 - Bayar, R.M., Kapen, S., Finkelstein, J.W., Perlow, M., Sassin. J.F., Fukustima, D.K., Weirtzman, E.D. and Hellman, L : Hypothalamic-pituitary function in diverse hyperprolactinaemic states. *J. of Clinical Invest.* 53, 1588, 1974.
- 5 - Burtke, A., M.S., Smith, S.D., Michael F.G.; Effects of exprimentally induced chronic hyperprolactinemia on testosterone and gonadotrophin levels in male rats and mice. *Endocrinology,* 100 : 182, 1977.
- 6 - Carter, Y.N., Thyson, J.E., Warne, C.L., Mc Neilly, A.S., Faiman, C., and Friesen, H.G. : Adrenocortical function in Hyperprolactinemic woman. *J. Clin. Endocr.* 45, 973, 1977.
- 7 - Child, D.F., Nader, S., Mashiter, K., Kyeld, M., Banks, I. and Russel, F.T. Prolactin studies in "functionless" pituitary tumours. *British Med. f. i,* 604, 1975.
- 8 - Depertuis, C.W., Atkinson, W.B., Elftman, H. : Sex differences in pubic hair distribution. *Hum Bial* 17 : 137, 1945.
- 9 - Erzin, C., Godden. J.O., Walfish, P.G. : *Clinical Endocrinology* 53-296, ACC/New York, 1977.
- 10 - Forbes, A.P., Henneman, P.H., Griswold, G.C., Albright, F. : Syndrome Characterized by galactorrhea, amenorrhea and low urinary FSH; comprasion with acromegaly and normal lactation. *J. Clin. Endocrinol and metab.* 14 : 265, 1954.
- 11 - Ginsbung, J., Havard. C.W. : Polycystic ovary syndrome. *Brit. Med. J.* 2 : 737, 1976.
- 12 - Gomez, F., Reyes, T.I., Faiman, C. : Nonpuerperal galactorrhea and hiperprolactinemia: Clinical findings, endocrine features and therapeutic responses in 56 cases. *Am. J. Med.* 62 : 468, 1977.
- 13 - Koloğlu, S. : Hirsutism ve Stein-Leventhal Sendromu. I. Tarif ve tasnifi. *A.Ü. Tıp Fak. Mec., XXI/VI* : 1532, 1972.

- 14 - Koloğlu, S., Erdoğan, G., Acartürk, E., Erbay, G. : Hirsutizm ve Stein-Leventhal sendromu. II. Normal Türk kadınında kıl dağılımı. A.Ü. Tıp Fak. Mec., XXVII/III-IV, 615, 1974.
- 15 - Koloğlu, S., Erdoğan, G., Koloğlu, L.B. : Hirsutizm ve Stein-Leventhal sendromu. Hirsutizm'de hormonal kinetikler. Türk Endokrinoloji yillığı, 175, 1976.
- 16 - Koloğlu, S., Ülker, M., Erdoğan, G., Koloğlu, B.L. : Hirsutizm ve Stein-Leventhal sendromunun tedavisinde Wedge-Resection'un yeri. Türk Endokrinoloji yillığı. 188, 1976.
- 17 - Koloğlu, S., Ülker, M., Erdoğan, G., Koloğlu, L.B. : Hirsutizm ve Stein-Leventhal sendromu. Hirsutizmde hormonal tedavi. Türk Endokrinoloji yillığı. 197, 1976.
- 18 - Lorenzo, E.M. : Familial study of hirsutism. J. Clin. Endoc. and Met. 31/5 : 556, 1970.
- 19 - Mac Natty, K P., Saivers, R.S. and McC Neilly, A.S. : A possible role for prolactin in control of steroid secretion by the human Graafian follicule. Nature, 250, 653, 1974.
- 20 - Mc Knight, E. : The prevalence of hirsutism in young women. Lancet, 1 : 410, 1964.
- 21 - Mortimer, C.H., Besser, G.M., McC Neilly, A.S., Tunbridge, W.M.G., Gomez-Pan, A., and Hall, R. : Interaction between secretion of gonadotrophins prolactin, growth hormone, thyrotrophin and corticosteroids in man : The effects of LH/FSH-RH, TRH and hypoglycaemia alone and in combination. Clinical Endocrinology, 2 : 317, 1973.
- 22 - Müller, S.A. : Hirsutism. Amer. J. of Med., 46 : 803, 1969.
- 23 - Nieschlag, E., Loriaux, D.L., Ruder, H.J. Zucker, I.R., Kirschner, D.L., and Lipssett, M.B. : secretion of dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone sulfate in man. J. Endocrinol. 57 : 123, 1973.
- 24 - Reyer, R.I., Winter, J.S.D., and Faiman, C.P. pituitary-ovarian interrelationships during the puerperium. American journal of obstetrics and Gynecology. 114, 589, 1972.
- 25 - Thorner, M.O., McC Neilly, A.S., Hagan, C., Besser, G.M. Long-term treatment of galactorrhoea and hypogonadism with bromocriptine. Br. Med. J. 2 : 419 1974.
- 26 - Thorner, M.O. : Prolactin, Clinics in Endocrinology and Metabolism. 6 : 1, 201, 1977.
- 27 - Tyson, G.L., Warne, A.S., McC Neilly, C., Faiman and Friesen, H.G. : Andrenocortical Function in hyperprolactinemic women. J. Clin. Endocr. 45 : 973, 1977.

SPİNAL ANJİOGRAFİ

Ertuğ ÖZKAL*

Erkan YAVUZYILMAZ**

Medulla Spinalisin normal ve patolojik vaskülarizasyonun görülmesi ve tesbiti amacını güden spinal anjiografinin ortalama onbeş senelik bir geçmişi vardır. İlk defa Henson ve Croft 1953 de teşhis amacı ile yapmışlardır (11). de R.W. ve C.W. Rand anjiografi ile dorsolomber bölgede bir malformasyon göstermeyi başarmışlardır (7). 1958 de Höök ve Lidval vertebral anjiografi ile servikal sahada iki anjioma tesbit etmişlerdir (8). Bu konuda en geniş yayın yapan Djindjian ve arkadaşları olup, 1962 de retrograt lumbal arteriografi ve subklavian yolla 12 vak'ada dorsolomber ve servikal medulla spinaliste malformasyon bildirmişlerdir (5). Bütün bunlardan sonra ilerleyen senelerde spinal anjiografi tekniği gelişmiş ve birçok nöroradyoloji servisinde kullanılabilir bir metot haline gelmiştir.

METOT ve MATERYEL

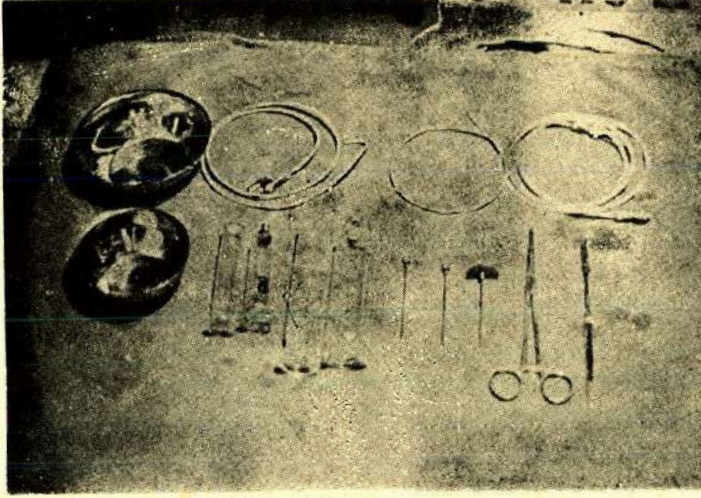
Spinal anjiografiyi A.Ü. Tıp Fakültesi Nöroşirürji Kliniğinde Haziran 1973 ile Ocak 1976 tarihleri arasında yatarak tetkik ve tedavi edilen altı hastaya uyguladık. Metot olarak Djindjian'ın yayınlarında tarif ettiği yöntemi seçtik (4,3,15,2).

Hastalar, spinal anjiografiyi uygulamadan önce sistemik muayene ve tetkikten geçirilmelidirler. Bunlar arasında kan tablosu, kanama pıhtılaşma zamanları, kan basınçları, EKG ve akciğer grafisi önemli olup kullanılacak kontrast maddeye reaksiyon mutlak araştırılmalıdır. Birinin uygunsuzluğu halinde tetkiki geciktirmek gereklidir. Hasta aç olduğu halde 0.5 mg. Atropin sülfat ve 100 mg. meperidin (Donlantin) ile premedike edildikten sonra röntgen masasına alınır. Kullandığımız röntgen cihazı Radyoloji Enstitüsündeki Siemens röntgen cihazıdır. Gerekli saha temizliği yapıldıktan sonra ingiunal bölgedeki kateterizasyon yerine 8 mlt. Jetocain ile lokal anestezi yapıldı. Kateterizasyonun sağ veya soldan yapılmasının farkı yoktur. Ancak gaytın bir taraftan aortaya doğru ilerlemesinde bir engel varsa diğer taraftan denenir. Hernekadar müellifler spinal anjiografi esnasında genel anes-

* A.Ü. Tıp Fakültesi Hastanesi Nöroşirürji Kliniği Uzman Asistanı

** A. Ü. Tıp Fakültesi Hastanesi Radyoloji Enstitüsü Uzman Asistanı

teziyi tavsiye etmişlensede biz imkansızlıklar nedeniyle lokal anestezi kullandık. Interkostal enjeksiyon sırasında arter boyunca yayılan ağrıdan başka komplikasyon ve hastanın şikayeti olmadı. Kateterizasyonda Seldinger tekniğini kullandık (15). Kullanılan materyel : 15 numara Seldinger iğnesi, 12 numara eğri uçlu bıçak, 8 numara Ödman kateteri, gayt, uygun enjektörler, serum ve kontrast madde koyulan kaplardır (Resim 1). Gray Ödman kateteri aortaya sokulduktan sonra televizyon



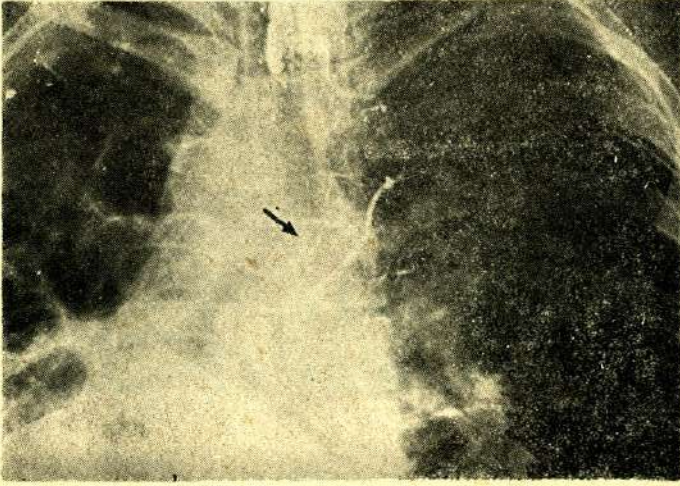
Resim : 1

ekranında kontrollarla ve yön verilerek istenilen interkostal artere sokuldu. Manuel olarak 3 - 5 cc. kontrast madde enjekte edildi ve bu esnada ön - arka grafiler alındı. Arterio - venöz malformasyon tespit edemediğimiz için seriografik filimler çekmedik. Kontrast madde olarak «ürovison» kullandık. Çekilen grafilere mutlak subtraction gereklisede biz yalnız vak'aların birinde uyguladık Anjiografi bittikten sonra hastanın ingiunal bölgesine kum torbası koyduk ve 5 - 6 saat sırtüstü yatak istirahati yapmasını sağladık.

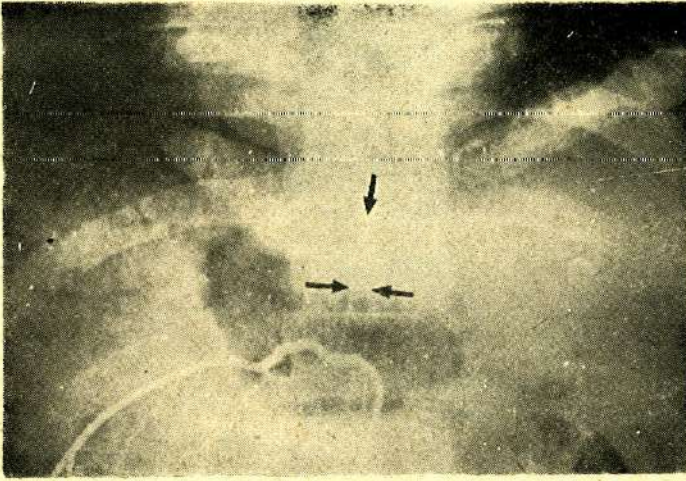
VAK'ALAR

Spinal anjiografiyi altı hastaya uyguladık Bunlardan yalnız bir tanesinde myelografi ile tespit edilen arterio - venöz malformasyon mevcuttu. Bu malformasyonu göstermek mümkün olmadı. Diğerlerinde uygulamanın amacı tetkiki geliştirmek olup, çeşitli nedenlerle paraplejik hastalar arasından seçilmişlerdir. Bunlardan bir tanesinde muhtemelen akciğerdeki kistik hastalıkla ilgili, kolumna vertebralisin önünde arterio - venöz malformasyon tespit edildi (Resim : 2). Bir diğerinde sol 12.

interkostal arterden çıkan ve dorsolomber medulla spinalisi besleyen Adamkiewicz arteri görüldü (Resim : 3). Diğerlerinde ise (Resim : 4,5,6) medulla spinalise ait herhangi bir damar tespit edilemedi.



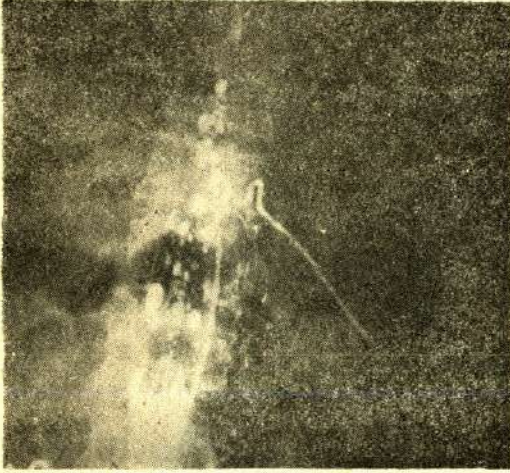
Resim : 2



Resim : 3

TARTIŞMA

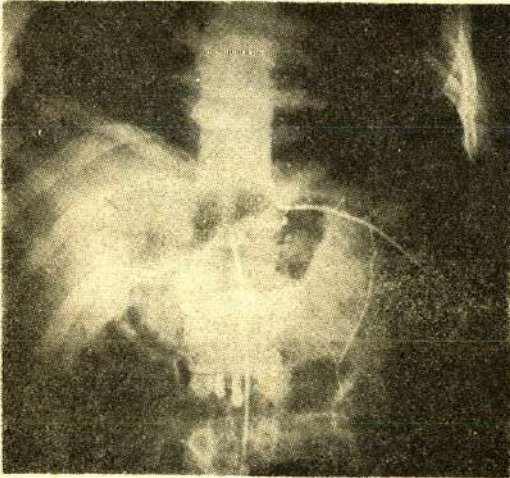
Medulla spinalisin tümörleri içinde vasküler orijinli olanlar % 4 gibi seyrek rastlanan orandadırlar (13). Ancak lezyonun teşhisi, tedavi yönteminin seçilmesi ve hastanın prognozu halen önemini muhafaza etmektedir. Serebral anevrizma ve arterio - venöz malformasyonlarda subaraknoit kanama % 75 olduğu halde bu oran



Resim : 4



Resim : 5



Resim : 6

medulla spinaliste aynı tür lezyonlarda % 6 dır (6). Bundanda anlaşılacağı gibi genellikle hastalığa özgü bir klinik tablo tespit edilemez. Subaraknoit kanama göstermeyen vak'alarda beyin omurilik sıvısında patognomonik olmıyan hafif bir protein artması ve pleositoz vardır. Lomber ponksionda malformasyon çok büyük değilse spinal kanal açıktır. Kolumuna vertebralisin radyolojik tetkikinde ise vak'aların çoğunda osteoartritik değişiklikler, nadirende lezyon tarafındaki pedikülde genişleme görülür (10). Myelografinin tanı değerinin az olduğunda genellikle müellifler birleşmişlerdir (8,10,11,14). Lombardi ve Migliavcca (12) 18 spinal anjiom-

lu vak'ının 15 inde, Verbiest ve Calliauw, 12 vak'ının 3 ünde, Teng ve Papatheodorou 12 vak'ının sadece 6 sında pozitif myelografi elde etmişlerdir (5). Tam blok gösteren myelografilerde blok yerinin alt veya üst kısmında kalan bölgelerde lezyon hakkında fikir edinmek olanaksızdır. Ayrıca myelografi malformasyonun arteriel beslenimini ve venöz drenajını açıklığa kavuşturmaz. Spinal anjiografinin kullanılmasından önce cerrahi girişimler dekompression laminektomi veya laminektomi ile malformasyonun koagülasyonu ve lokal eksizyonu kapsıyordu. Neticeleri ise oldukça başarısız olup çoğunlukla klinik belirtilerde ağırlaşma teşekkül ediyordu. 1953 de Henson ve Croft tarafından ilk defa spinal anjiografinin kullanılmasından bu yana tetkikin geliştirilmesiyle cerrahi girişimlerde yeni yöntemler uygulanmış ve neticeleri daha iyi olmuştur. Spinal anjiografi henüz spinal kord tümörlerinde fazla miktarda kullanılmamaktadır. Myelografide büyük damarlara ait imajın veya ekstradural kemik değişikliklerinin olduğu vak'alarda vasküler lezyondan şüpheleniliyorsa yapılmalıdır. Özellikle arterio - venöz malformasyonlarla vasküler tümörleri ayırmada gereklidir. Spinal anjiografinin değeri myelografiden çok fazladır. Vasküler lezyonun yeri, uzunluğu, arterio - venöz şantın sahası, arteriel beslenimi, drenajı açık olarak gösterilir. Ayrıca lezyonun intrameduller veya pial orijinal olup olmadığı hakkında fikir verir.

Spinal anjiografi perkütan yolla femoral arterden aortaya kateter sokmak suretiyle yapılır. Servikal bölgenin incelenmesinde kateterin ucu vertebral, kostoservikal veya assenden servikal artere girmelidir. Torakal ve lomber bölgenin incelenmesinde ise lumbar veya interkostal arterlere sokulmalıdır. Biz taktim ettiğimiz vak'alarda interkostal arterleri denedik.

Spinal anjiografinin çeşitli komplikasyonları olduğu söylenmişse (1,3,9) biz yaptığımız tetkiklerde bunlardan hiçbirini görmedik. Komplikasyonları özetlersek :

- 1 — Lokal komplikasyonlar
 - A — Arter duvarındaki lezyonlar (Perforasyon, disseksiyon)
 - B — Embolizm
- 2 — Selektif anjiografi komplikasyonları
 - A — Vertebro - besiler sistem iskemisine bağlı beyin sapı belirtileri
 - B — Superior dorsal radikülomeduller artere ait parapleji veya Brown Sequard sendromu
 - C — Paroksizmal, tetanik ekstremitte adale kontraksionları.

ÖZET

Son onbeş yıldan beri medulla spinalisin vasküler incelenmesinde kullanılan spinal anjiografinin önemi, yapılma tekniği ve komplikasyonlar hakkında literatür taraması ile verilmiştir. Ayrıca Kliniğimizde yatarak tetkik ve tedavi görmüş altı hastaya denenerek taktim edilmiştir.

SUMMARY

Spinal angiography

The importance, application technic and complications of spinal angiography which had been used for 15 years in the radiological evaluation of the vascular malformations of the spinal cord is reported. Literature is searched and in addition six patients avanated in our clinic with this is presented.

L İ T E R A T Ü R

- 1 - Dichiro, G., Doppman, J. and Ommaya, A. K. Selective arteriography of arteriovenous aneurysms of spinalcord. *Radiology*, 88 : 1065 - 1077, 1967.
- 2 - Djindjian, R. Arteriography ofthe spinal cord. *Amer. Jour. of Roentgenology*, 3 : 461 - 478 1969.
- 3 - Djindjian, R. *Angiography of the spinal cord*, I. Bası, Masson Editeurs, Paris, 1970.
- 4 - Djindjian, R. *Angiography of the spinal cord*. *Surgical Neurology*, 3 : 179 - 185, 1974.
- 5 - Doppman, J. and Dichiro, G. Subtraction angiography of spinal cord vascular malformations : report of a case. *J. Neurosurg.* 23 : 440 - 443, 1965.
- 6 - Herdt, J., R., Dichiro, G. and Doppman, J. Combined arterial and arterio - venous aneurysms of the spinal cord. *Radiology*, 3 : 589 - 593, 1971.
- 7 - Houdart, R., Dichiro, R. and Hurth, M. Vascular malformations of the spinal cord : The anatomic and therapeutic significance of arteriography. *J. Neurosurg.* 24 : 583 - 594, 1966.
- 8 - Höök, O. and Lidvall, H. Arteriovenous aneurysms of the spinal cord. A ropert of two cases investigated by vertebral angiography. *J. Neurosurg.*, 15 : 84 - 91, 1958.
- 9 - Killen, D., A., Foster, J., H. Spinal cord injury as a complication of contrast angiography. *Surgery*, 6 : 969, 1966.
- 10 - Krayenbühl, H., Yaşargil, M. G., McClintock, H. G. Treatment of spinal cord vascular malformations by surgical excision. *J. Neurosurg.* 30 : 427 - 435, 1969.
- 11 - Kunc, Z., J. Diagnosis and treatment of vascular malformations of the spinal cord. *J. Neurosurg.*, 436 - 445, 1969.
- 12 - Lombardi, G. and Migliavacca, F. Angiomas of the spinal cord. *Brit. J. Radiol.*, 32 : 810 - 814, 1959.
- 13 - Merritt - H.A. *Textbook of Neurology*, 4. Bası, Lea Febiger, Philadelphia, 1969.
- 14 - Newton, T., and Adams, J. Angiographic demonstration and nonsurgical embolization of spinal cord angioma. *Radiology*, 5 : 873 - 876, 1968.
- 15 - Seldinger, I. S. Cathater replacement of the needle in percutaneous arteriography. *Acta Radiologica*, 39 : 368 - 376, 1953.

HOMOSİSTİNÜRİ : ÜÇ OLGU NEDENİYLE METİONİN METABOLİZMASI

Tomris Türmen*

Memnune Yüksel**

Gönül Öcal***

Homosistinüri, zekâ geriliği, iskelet bozuklukları, lens düşüklüğü ve deri belirtileri gösteren esansiyel sülfürlü bir aminoasid olan metioninin doğuştan metabolizma defekti sonucu oluşur. 1962 - 1963 yılında Carson ve Neill İrlanda'dan (1,2), Gerritsen ve Waisman (3) Amerika'dan ilk kez bu metabolik defekti yayınlamışlardır. Fenilketonüriden sonra en sık rastlanan doğuştan metabolizma defektidir. Sıklığının yaklaşık 40.000 canlı doğumda bir olduğu bildirilmektedir (4).

OLGULAR

Kliniğimizde 1975 - 1977 yıllarında tanı konulup, tedavi edilen ve izlenen 3 homosistinürlü hastanın bulguları özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Homosistin normalde vücutta bulunmaz; Metioninin demetilasyona uğraması ile oluşur. Homosistein, sistationin sentetaz enzimi yardımı ile serinle birleşip, önce sistationin ve daha sonra da sistein ve sistine dönüşür. Temel defekt sistationin sentetaz enzim aktivitesindedir (5). Bu enzimin yokluğunda homosisteinden sistationin oluşması engellenir. Sistationin ise beyinin en önemli aminoasidlerinden biridir ve mental gelişmede, zekânın oluşmasında rol oynar.

Sistationin sentetaz enziminin yokluğunda metionin metabolizması duraklar, kanda homosistein birikir ve hızla idrarla okside olan bir formda, homosistin biçiminde organizmadan atılır. Bu hastalarda plâzmadaki homosistein ve metionin düzeyleri yüksek, sistin düzeyleri düşük, idrarda ise aşırı homosistin atımı bulunur.

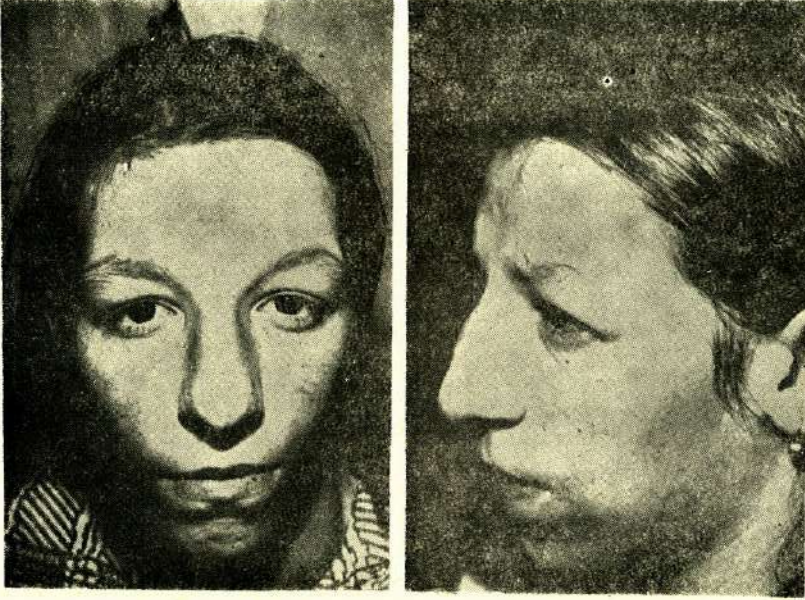
Homosistinürlü hastalarda, sistationin sentetaz enzimindeki defekttan başka,

* : A. Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. Kliniği Başasistanı

** : A. Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. Kliniği Doçenti

*** : A. Ü. Tıp Fak. Çocuk Sağ. ve Hast. Kliniği Başasistanı

I. S.Ç. (Resim 1,2,3,4)	II. S.Ü. (Resim 5)	III. N.A. (Resim 6,7)
13 yaşında kız	18 aylık, erkek	8 yaşında, kız
Anne-baba kardeş çocukları	Anne babada akrabalık yok. I. olgunun dayısının oğlu.	Akrabalık yok.
Kumral, elâ gözlü	Sarı saç, mavi göz	Sarı saç,mavi gözlü
Motor-mental gelişme geriliği.Zekâ yaşı : 6 yaş. Dengesiz yürütme sık sık düşme. İnce hareketleri yapamama	Büyüme ve gelişme- de duraklama. Yürüyebilirken şimdi yürüyememe. Ekstremitelerde ince tremorlar.	Gelişme ve zekâ geriliği. Zekâ yaşı : 4 yaş. Gelişmesi yaşıtlarına göre % 10.
Lens aşağı sublükse iridodonesis var.	Optik atrofi, retinada pigment artması.	Bilateral lens sublüksasyonu. Gözlerde akıntı, iltihap.
Osteoporoz (şiddetli)	(Yok)	(Az)
Genü valgum (var)	(Yok)	(Yok)
İdrarda : Siyanid nitroprussid testi (++++)	(++++)	(++++)
Kanda aminoasid kromatografisi : orta kalınlıkta metionin bandı	Geniş metionin bandı	Orta kalınlıkta metionin bandı
B ₆ ya klinik yanıt orta	Klinik yanıt iyi	?



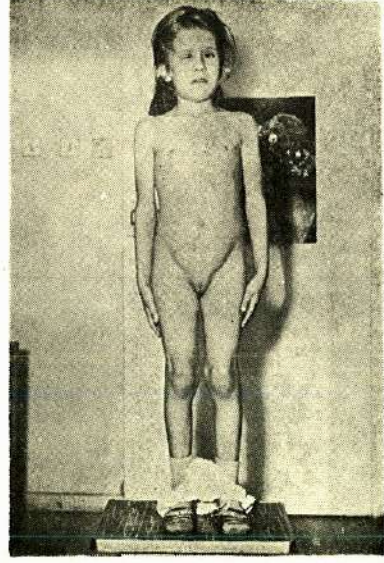
Resim 1 ve 2 : I. No. lu olgunun yüz görünümü (malar eritem)



Resim 3 ve 4 : I No. lu olgunun tipik vücut görünümü. Boy uzun, ekstremite uzun.

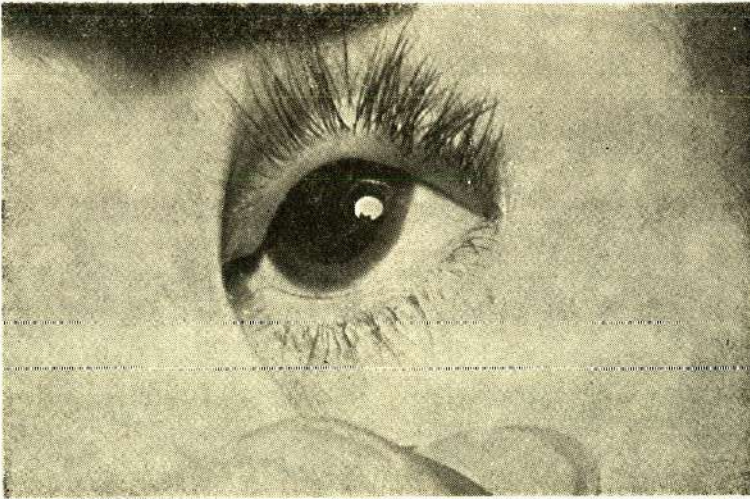


Resim 5. II No.lu olgunun görünümü



Resim 7. III No'lu olgunun vücut görünümü.

Vit. B₁₂'ye bağlı metiltetrahydrofolat metil transferaz eksikliği ve N. metilentetrahydrofolat redüktaz eksikliği de gösterilmiştir (7). Hastalardaki enzimatik defektin sistationin sentetaz yokluğuna, ya da eksikliğine mi, ya da remetilasyon bozukluğuna mı bağlı olduğu plâzma metionin düzeyinin ölçülmesi ile saptanabilir. Sistationin



Resim 6. III No'lu olguda lens subluksasyonu.

sentetaz eksikliğinde serum metionin düzeyleri yüksek, remetilasyon enzim bozukluklarında ise düşüktür.

Bu hastalarda değişik derecelerde zekâ geriliğine, konvülsiyonlara, EEG bozukluklarına sıklıkla rastlanmaktadır. Derileri açık renkli ve mavi gözlüdürler, saçlar genellikle açık renk, ince ve seyrek. Yanaklarındaki pençe pençe kırmızılık (malar flush) çok tipiktir. Yüz hatları kaba ve bakışları anlamsızdır. Ekstremitelerde livido retikularis tipiktir. İskelet sisteminde, osteoporoz, kolay kırılma, skoloz, kifoz, ön göğüs kafesi deformiteleri vardır. Boy ve ekstremiteler uzundur. El parmakları zor açılır, pes kavus, genu valgum sık görülür. Kalçada ekstansiyon fleksiyon zayıflığı sonucu gelişen, ayakları sürüyen bir yürüme biçimi (Şarlot yürüyüşü) vardır. Gözde miyopi, ektopia lentis, ikincil iridodonesis, glokom, katarakt, retina ayrışması ve optik atrofiye sıklıkla rastlanır (8). Arterial ve venöz tromboembolik fenomenlere sıklıkla rastlanır ve ölümlerin çoğu embolik komplikasyon sonucudur. Hastalarda klâsik pıhtılaşma testleri normal bulunmasına karşın, trombositlerde olağan olmayan yapışkanlık saptanmıştır. Elektronmikroskopu incelemelerinde trombosit sitoplazmalarında geniş vaküolizasyonlar görülmüştür. İn vitro olarak normal trombositlere homosistin eklenince de bu yapışkanlığın oluştuğu gösterilmiştir (9). Tromboembolik değişikliklerin dışında, aorta ve öteki damarların intimasında, fibroelastosis, fragmentasyon, elastik dokunun anormal yapımı, interselülüler bağ dokusunda genişleme, media azalması ve lümenin daralması ve karaciğerde de yaygın yağlanma gözlenmiştir (8).

Yakın akraba evliliği yapanlarda sıklıkla rastlanan homosistinüri, otosomal resessif kalıtımla geçmektedir. Heterozigotların karaciğer biopsilerinde, hücrelerde sistationin sentetaz aktivitesinin normalin yarısı olduğu gösterilmiştir.

Klinik muayenede kuşkulanan olgular özellikle büyük bir benzerlik gösterdiği Marfan sendromundan ayrılmalıdır.

Genel tarama testi olarak idrarda siyanid nitroprussid testi kullanılır. Sistin ve homosistin sodyum siyanid varlığında redüklenirler ve sistein ve homositeine dönüşürler ve nitroprussid ile reaksiyona girip mor renk verirler. Gümüş nitroprussid testi ile sistin ve homosistin birbirinden ayrılır, Plâzmadaki aminoasit kromatografisi ile kalın metionin bandı gösterilebilir. Sistatona sentetaz eksikliği en iyi karaciğer hücre biopsilerinde gösterilmektedir. Prenatal tanı ve genetik danışma yönünden karaciğer ve beyinden başka, deri fibroblast kültürlerinde (11) ve fitohe-maglutininle uyarılmış lenfositlerde (12) enzim miktarı ölçülmüştür. Son yıllarda,

2. trimesterde alınan amniotik sıvıdaki fetal hücrelerin erişkin fibroblastlardan daha çok enzimatik aktivitesi olduğu saptanmış ve amniotik sıvıdan elde edilen hücrelerde yapılan enzim ölçümlerinin daha duyarlı olduğu gösterilmiştir (13).

B₆ vitamininin ampirik tedavi olarak uygulanması, genetik heterogeniteyi ortaya koymuştur (14). Bir grup hastada B₆ verildikten sonra klinik ve biokimyasal iyileşme gözlenmiştir. Enzim eksikliği olan, B₆ ya yanıt veren bir ailenin 3 bireyinde de, B₆ tedavisinden önce ve B₆ tedavisi sırasında yapılan karaciğer biopsilerinde evvelce var olmayan sistationin sentetaz aktivitesinin giderek çoğaldığı gösterilmiştir (15).

Lens diskolasyonu, optik atrofi, mental ve motor gerilik gibi ortak bulumları olan ve klinik olarak homosistinüri düşündüğümüz 3 hastamızda da idrarda siyanid nitroprussid testi pozitif bulunmuş, kanda aminoasid kromatografilerinde metionin bandında genişleme saptanmıştır. Hücrelerde enzim aktivite tayinleri yapılamadığından, hastalar ampirik olarak Vit. B₆ ile tedaviye alınmışlardır (günde 500 mgr). I. olguda tedaviden 3 ay sonra klinik iyileşme gözlenmiş, hastanın yürüyüşü düzelmiş, sık düşmeleri azalmıştır. II. olguda tedaviden 1 ay sonra ince tremorlar kaybolmuş, hasta giderek kendiliğinden destekle yürümeye başlamıştır. III. olguda klinik iyileşme gözlenmemiştir. Bu üç olgunun ileri laboratuvar incelemeleri ve tedaviye biokimyasal yanıtları ilerde sunulacaktır.

Hafif veya orta derecede mental/motor gerilik ve lens sublükasyonu gibi bulguları olan hastalarda homosistinüri tanısı düşünülmeli ve ivedi aile tarama testleri yapılmalıdır.

ÖZET

Doğuştan metabolizma defektleri arasında en sık görülenlerden biri olan homosistinüri gösteren 3 olgu sunulmuş, metionin metabolizması ile birlikte homosistinüri tedavisi gözden geçirilmiştir.

SUMMARY

Homocystinuria : Report of three cases

Three cases of homocystinuria which is one of the most common inborn errors of metabolism are presented and methionin metabolism and therapeutic approaches in homocystinuria are reviewed.

K A Y N A K L A R

- 1 - Carson, N.A.J., Neill, D.W. : Metabolic abnormalities detected in a survey of mentally backward individuals in Northern Ireland. *Arch. Dis. Child.* 307 : 505, 1962.
- 2 - Carson, N.A.J., Cusworth, D.C., Dent, C.E. et. al. : Homocystinuria : a new inborn error of metabolism associated with mental deficiency. *Arch. Dis. Child.* 38 : 425, 1963.
- 3 - Gerritsen, T., and Waisman, H.A. : Homocystinuria, an error in the metabolism of methionine. *Pediatrics*, 33 : 413, 1964.
- 4 - Newbold, P.C.H. : The skin in genetically controlled metabolic disorders. *J. Med. Genetics*, 10 : 120, 1973.
- 5 - Mudd, S.H., Finkelstein, J.D., Irrererre, F. and Laster, L. : Homocystinuria : an enzymatic defect. *Science* 143 : 1443, 1964.
- 6 - Morrov, G. and Barness, L.A. : Combined vitamin responsiveness in homocystinuria. *J. Pediatr.* 81 : 946, 1972.
- 7 - Gaull, G.E. : Homocystinuria, Vit. B₆ and folate : metabolic interrelationships and clinical significance. *J. Pediatr.* 81 : 1014, 1972.
- 8 - Schimke, R.N., McKusick, V.A., Huang, T. et. al. : Homocystinuria : studies of 20 families with 38 affected members. *JAMA*, 193, 711, 1965.
- 9 - McDonald, L., Bray, C., Field, C., Love, F. and Davies, B. : Homocystinuria, thrombosis and the blood platelets. *Lancet* 1 : 745, 1964.
- 10 - Carson, N.A.J., Dent, C.E., Field, C.M.B., Gaull, G.E. : Homocystinuria. *J. Pediatr.* 66 : 565, 1965.
- 11 - Unlendorf, B.W. and Mudd, S.H. : Cystathionine synthetase in tissue cultures derived from human skin : enzyme defect in homocystinuria. *Science*, 160 : 1007, 1968.
- 12 - Golstein, J.L., Campell, B.K. and Gartler, S.M. : Homocystinuria : Heterozygote detection using phytohemagglutinin stimulated lymphocytes. *J. Clin. Invest.* 52 : 218, 1973.
- 13 - Fleisher, L.D., Longhi, R.C., Tallan, H.H., Beratis, N.G., Hirschhorn, K., Gaull, G.E. : Homocystinuria : Investigation of cystathionine synthase in cultured fetal cells and prenatal determination of genetic status. *J. Pediatr.* 85 : 677, 1974.
- 14 - Barber, G.W. and Spaeth, G.L. : The successful treatment of homocystinuria with pyridoxine. *J. Pediatr.* 75 : 463, 1969.
- 15 - Longlu, R.C., Fleisher L.D., Tallon H.H., Gaull, G.E. : Cystathionine B-synthase deficiency : a qualitative abnormality of the deficient enzyme modified by Vit. B₆ therapy. *Ped. Res.* 11 : 110, 1977.

ÇEŞİTLİ HASTALIKLARIN TANIMINDA ANTI-STREPTOLYSİNE-O, C-REACTİVE PROTEİNE, LATEX VE SEDİMENTASYON YÖNTEMLERİNİN KALİTATİF VE KANTİTATİF DEĞERLERİ

Muhlis Özsan*

A. Teflik Cengiz**

GİRİŞ

Streptokoklar gram pozitif, yuvarlak, zincir teşkil eden mikroorganizmalardır. Bu bakteriler biyokimyasal yöntemlerle gruplara; serolojik yöntemlerle grup ve tiplere ayrılırlar. A grubu streptokokların ve diğer B,C,C grubu streptokokların insan patolojisinde önemli yeri bulunmaktadır (10,15,22). A grubu streptokokların neden olduğu çeşitli enfeksiyonları sonucu bazı bünyelerde akut eklem romatizması, romatizmal karditis, akut glomerulonefritis, korea, Henoch-Schönlein purpurası, eritema nodosum gibi poststreptokoksik hastalıklar meydana gelebilmektedir (2,5,10,15,16,21,22).

Streptokok enfeksiyonlarının indirekt yoldan yanıtlanması için serolojik yöntemler kullanılır. Todd (2,8,9,10), 1932 senesinde streptolizin-0 toksinini elde ederek, anti-streptolizin-0 antikorlarını titreleme yöntemini açıklamıştır. Günümüzde bu testlere dayalı sayısız araştırmaların, poststreptokoksik hastalıkların, özellikle akut romatizma ve karditisin tanısında ve izlenmesinde önemli bir yeri vardır.

Pnömonokokların tipe özel olmayan C polisakkaridi ile presipitasyon oluşturan, alfa globulin özelliğinde ki C-reaktif protein, iltihabi ve nekrozla seyreden çeşitli hastalıklarda izlenmekte ve ilgili hastalığın gelişim dönemini belirlemektedir (3,4,11,17,23). Romatizma faktörü "RF" ise otoantikör özelliğinde bir gamma globulin olarak tanımlanmıştır, (3,4,11,17). Poststreptokoksik hastalıkların tanısında yardımcı testlerden birisi de eritrosit çökme hızının "sedimentasyon" belirlenmesidir (4,12).

Altı seneyi içeren (1972-1977) bu araştırmamızda; değişik sağlık sorunları ile enstitümüze ve fakültemizin diğer kliniklerine başvuran 7318 hastanın anti-streptolizin-O"A.S.O."C-reaktif protein «CRP», latex aglutinasyonu ve sedimentasyon sonuçlarını değerlendirmeyi ve bulgularımızın cinsiyet, yaş ve mevsim ilişkisini açıklamayı amaçlamış bulunuyoruz.

* A.Ü. Tıp Fak. Mikrobiyoloji ve Parazitoloji Kür. Öğ. Üyesi.

** A.Ü. Tıp Fak. Mikrobiyoloji ve Parazitoloji Kür. Uzm. Asistanı.

MATERYEL VE YÖNTEM

Ateş, boğaz ağrısı ve eklem ağrısı gibi değişik sağlık sorunları ile enstitümüze ve fakültemizin diğer kliniklerine başvuran 7318 hastanın yaşı, cinsiyeti, mesleği, yaşadığı kenti ve klinik şikayeti protokol kartlarına yazıldı. Hasta serumları aşağıda açıklanan değişik yöntemlerle incelendi.

I - Anti-Streptolizin-O titrasyonu "Liao kolorimetrik yöntemi" (7,13,18,19,20).

1 - Stok tampon solusyonları :

M 0.145 NaCl eriyiği : (500 cc damıtık suya 4 gr 240 mg)

M 0.200 NaH_2PO_4 » : (500 cc damıtık suya $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 'dan 16 gr)

M 0.200 Na_2HPO_4 » : (500 cc damıtık suya

$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 'dan 18 gr 200 mg)

2 - Tampon solusyonu (çalışma) : 100 cc için,

Stok NaCl'den 60.4 cc

Stok NaH_2PO_4 'den : 12.6 cc

Stok Na_2HPO_4 'den : 27 cc alınır ve pH : 6.8'e ayarlanır.

3 - Alsever solusyonu :

Dekstroz : 2 gr 0.50

Sodyum sitrat : 0 gr 420

Sitrik asid : 0 gr 0.55

Damıtık su : 100 cc

4 - Toksin redüksiyon maddesi (Tampon - cysteine solusyonu) :

Tampon solusyonu : 8.3 cc

Cysteine - 1 : 50 mg

Cysteine ile pH asid olacağından, karışıma bir damla N/10 NaOH eklenir ve nötrlenir. Brom timol endikatörü kullanılarak pH : 6.8 yapılır. Redüksiyon için hazırlanan bu solusyon, 30 dakika içerisinde kullanılmalıdır.

5 - Streptolizin - O (S.O) : % 3 maltozlu Hartley buyyonuna (14) A grubu (9994 nolu suş Collinocole) streptokokun 6 saatlik genç kültürü inoküle edilmiş ve 16 saatlik kültür filtratı elde edilmiştir. % 01 cysteine eklendikten sonra, test toksin doz 50 (T.T.D) 50 belirlenerek - 20°C'sinde saklanmıştır. (Test toksin doz 50 : 1 todd ünitesi antitoksin karşısında, 15 dakika bileşimden sonra, 0.5 cc standart eritrosit suspansiyonundaki eritrositlerin % 50'sini eriten toksin miktarıdır. Standart eritrosit suspansiyonu : Kolorimetrede yeşil filtre ile optik dansitesi 1.00 olan, % 5 - 6'lık tavşan eritrosit suspansiyonudur) Stok toksin : 1 cc'sinde 14 T.T.D⁵⁰ saptanmıştır.

6 - Streptolizin - O'nun redüksiyonu : Bu amaçla bir hacim S.O + bir hacim tampon cysteine karıştırılır. 12 dakika beklenir. Bir cc'de 14 T.T.D₅₀ mevcut oldu-

ğuna göre, 0.5 cc'de I T.T.D₅₀ bulunması için 5 cc tampon eklenmesi gerekecektir.

7 - Stok tavşan eritrositi : 50 cc sterilize edilmiş alsever solusyonu üzerine 5 tavşan kalbinden, 10'ar cc kan alınır. Bir gün dinlendirildikten sonra, kullanılır.

8 - Stadart eritrosit suspansiyonu : Stok eritrosit suspansiyonundan yeter miktar alınır, üç kez tamponla yıkanır. Paket eritrositlerden % 6'lık suspansiyon hazırlanır. Bu eriyiğin 0.5 cc'si 5.5 cc damıtık su ile karıştırılır. Oluşan hemoliz, Beckman kolorimetresinde yeşil filtre ile (250 mikron) 1.00 optik dansite vermek üzere tampon veya eritrosit eklenek standardize edilir.

SERUMLARIN ASO TİTRASYONU «KOLORİMETRİK LİAO DENEYİ (ESAS YÖNTEM) :

Hasta serumları 50°C'sinde, yarım saat inaktive edilir. Her serum için süporlara 5 tüp dizilir ve serumların 1/50 1/800 dilüsyonları elde edilir. Üzerlerine 0.5 cc toksin (I T.T.D₅₀) eklenir. Bileşim için 15 dakikalık enkübasyona bırakılır. Bu süre sonunda tüplere 0.5 cc tavşan eritrosit süspansiyonu dağıtılır. Benmaride 37°C'sinde 15 dakika beklenir. Hafifçe çalkalanır ve tekrar 37°C'sinde enkübasyona bırakılır. Bu sürelerin sonunda % 50 hemoliz veren sınır bulunarak, serumların ASO titresi belirlenir.

Serumlarda % 50 hemoliz sınırının tayini : % 50'den az ve % 50'den fazla hemoliz gösteren tüpler alınır. Bunlar 1000 devir/dakika'da 3 dakika süre ile santrifüj edilir. Berrak, üst sıvıdan 1 cc alınarak, 2 cc damıtık suya karıştırılır, Beckman kolorimetresinde transmittance değerleri okunur. Bu hemoliz değerleri ile probites analysis yöntemi (22) yardımı ile ve % 50 konversiyon faktörlerine bakarak (TABLO - 1) serum titreleri bulunur. Örneğin % 10 ve 70 hemoliz oluştuğuna göre ve ilk tüpün titresi 400 olduğuna göre, bu serumun ASO titresi 1.62 X 400 - 648 Todd ünitesidir (18).

TABLO - 1 : Konversiyon faktörleri

r	r+1	60	70	80	90	99,9
0.1		1.89	1.81	1.71	1.62	1.41
10		1.79	1.62	1.51	1.41	1.23
20		1.71	1.53	1.41	1.32	1.16
30		1.60	1.41	1.30	1.23	1.10
40		1.41	1.25	1.16	1.12	1.06

r : % 50 den az hemolizi olan tüp

r+1 : 50'den fazla hemolizi olan müteakip tüp

II - C - Reaktif Protein tayini (3,4,17,24) :

Difco laboratuvarı Bacto - C protein antiserumu kullanılarak kapiller pipet yöntemi uygulanmıştır.

III - Eosin - lateks test (Bacto Rheumatiod Slide test) (3,17,24) :

Bu amaçla Bacto latex 0.81 ve Bacto eosin eriyikleri kullanılmıştır.

IV - Sedimentasyon tayini :

Bu çalışmamızda Westergren makro yöntemi uygulanmıştır (12).

BULGULAR

Değişik sağlık sorunları bulunan 7318 hastanın serumu enstitümüzün serolojisi laboratuvarında incelenmiş ve ASO, CRP, Latex ve sedimentasyon sonuçları değerlendirilmiştir.

Altı seneyi içeren sürede 7046 ASO, 4273 CRP, 4773 lateks ve 1211 sedimentasyon testi yapılmış ve ASO, 4493 hastada (% 63,77) 200 Todd ünitesinin üzerinde izlenmiştir. 998 hastada (% 23.40) CRP; 2119 hastada (% 44.40) lateks test sonuçları pozitif bulunmuştur. Sedimentasyon 486 hastada (% 40.13) 10 mm//saat üzerinde tesbit edilmiştir.

Klinik sorunlara göre ASO, CRP, lateks ve sedimentasyon sonuçlarının dağılımı ve pozitiflik oranları (TABLO - 2)'de açıklanmıştır. ASO eklem ağrısı bulunan hastalarda % 79,08; eklem şişmesi olan hastalarda % 64,80 pozitif bulunmuştur. CRP eklem şişmesi olgularında belirgin olarak pozitif bulunmuştur (% 44,66). Lateks ise eklemlerinde hareket sınırlılığı bulunan hastalarda % 65.75 pozitif olarak izlenmiştir. Ateşli hastalarda ve eklemlerinde akut şişme bulunan olgularda genellikle sedimentasyon sonuçları 10 mm/saat üzerinde bulunmuştur.

ASO, CRP, Lateks testleri arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere 3031 hastadan elde edilen sonuçlar irdelenmiş ve dökümü (TABLO - 3) de gösterilmiştir. 241 olguda her üç test pozitif ve 689 olguda üç test negatif olarak izlenmiştir.

(TABLO - 4) hastaların yaş grubuna dağılımını göstermektedir. İncelediğimiz hastaların 3779'u erkek ve 3539'u kız - kadın olarak bulunmuştur. İncelenen hastaların 2251'i ilkbahar, 1555'i yaz, 1853'ü sonbahar ve 1659'u kış aylarında tetkik ve tedavi için Fakültemizin kliniklerine ve enstitümüze başvurmuştur.

TABLO - 2 : 1972-1977 yılları arasında seroloji laboratuvarında incelenen 7318 hastada (Erkek : 3779, kız-kadın : 3539) ASO CRP latex ve sedimentasyon sonuçlarının, hastaların klinik sorun-larına göre dağılımı.

Semptomlar	ASO		CRP		Latex		Sedimentasyon					
	+	-	+	-	+	-	+	-				
		%		%		%		%				
Boğaz ağrısı ve yanması	353	419	45.72	102	357	22.22	127	388	24.65	79	114	40.93
Ateş	330	337	49.47	83	294	22.01	142	291	32.79	71	96	42.51
Deri döküntüsü	38	81	32	7	53	11.66	23	40	36.51	5	20	20
Göz kapaklarında şişmeler	116	132	46.77	38	91	29.90	41	72	36.38	17	51	25
Nefes darlığı, çarpıntı	421	311	57.51	58	343	14.48	183	335	25.33	55	88	38.46
Baş ağrısı, halsizlik, yorulma	302	238	59.26	34	259	11.60	179	191	48.38	37	63	37
Eklemlerde ağrıları	1371	360	79.08	243	881	21.66	690	602	53.40	85	145	37
Eklemlerde şişmeler	798	260	75.42	315	360	46.66	185	449	29.18	96	84	53.33
Eklemler hareketlerinde sınırlılığı	764	415	64.80	118	637	15.63	549	286	65.75	41	64	39.05
T o p l a m	7046			4273			4773			1211		

ASO(+): 200 Todd ünitesinin üzerindeki değerler

Latex (+): +, ++, +++, ++++

CRP(+): +, ++, +++, ++++

Sedimentasyon (+): 10 mm/saat üzerindeki değerler.

TABLO - 3 : ASO, CRP Latex testlerinin kombine bir şekilde uygulandığı 3031 olgudan elde edilen sonuçların, semptomlara dağılımı.

Semptomlar	LATEX	+	-	-	+	+	+	-	-	Toplam
	CRP	+	+	-	-	+	-	+	-	
	ASO	+	+	+	+	-	-	-	-	
Boğaz ağrı ve yanması		5	18	12	26	6	21	64	182	334
Ateşlenme		5	27	8	41	4	9	49	75	218
Deri döküntüsü		-	3	-	5	-	2	-	8	18
Göz kapaklarında şişme		2	19	3	14	-	6	-	16	60
Nefes darlığı ve çarpıntı		10	52	46	35	6	34	3	97	283
Baş ağrısı, yorulma		4	8	6	32	-	27	-	104	181
Eklemlerde ağrı		95	68	216	157	29	137	40	119	861
Eklemlerde hareket sınırlılığı		99	16	151	117	14	146	13	73	629
Eklemlerde şişme		21	27	168	70	7	63	76	15	447
TOPLAM		241	238	610	497	66	445	245	689	3031

* Rakamlar, test sayısını göstermektedir.

TABLO - 4 : 1972 - 1977 yılları arasında incelenen 7318 hastanın yaş grubuna dağılımı.

Yaş grubu	Hasta sayısı
0 - 4	92
5 - 9	468
10 - 14	840
15 - 19	1093
20 - 24	1327
25 - 29	962
30 - 34	812
35 - 39	568
40 - 44	455
45 - 49	337
50 - 54	134
> 55	230
Toplam	7318

TARTIŞMA VE SONUÇ

Akut eklem romatizması A grubu streptokokların enfeksiyonlarından sonra ateş, terleme, karditis, korea, deri altı nodülleri ile kendini gösteren bir hastalık olarak tanımlanmıştır (2,4,8,10,21). Hastalığın etyopatogenezesinde çeşitli faktörlerin önemi ve etkinliği açıklanmıştır (2,5,8,21). Streptokok hemolizinin streptolizin - O ısı ve asitlere dirençli; oksijene duyarlı; serbest durumda antijenik özelliği bulunan protein yapısında bir enzim olarak tanımlanmıştır. Okside durumda hemolitik etkinliği olmayan bu toksin oksijen, kolesterol ve yapı bakımından kolesterole benzeyen steroller, özgül sterpolizin - O antikorları tarafından inhibe olmaktadır. Geçirilmiş belirtili veya belirtisiz streptokok enfeksiyonları ile insanlarda ASO antikorları meydana gelmektedir. Bu antikorlar serumun gamma ve beta - 2 globulin bölümünde bulunmaktadır (2,4,5,8,10,11,23,24).

Akut eklem romatizmasının tanımlanmasında, prognozun ve rezidivlerin açıklanmasında ASO, değerli bir serolojik yöntem olarak tanımlanmış; toksin ile organizmanın karşılaşma süresine, toksinin uyarımının devam süresine ve bireyin tepkisine bağlı olarak antikor yapım ve yıkımı ile ilgili değişik süreler açıklanmıştır. Bu antikorlar değişik yöntemlerle saptanmakta ve değişik fizyolojik titreler bildirilmektedir (4,6,8,10,11,16,21,24). Gülmezoğlu (8), akut romatizmal ateşte % 92.5; akut glomerulonefritte % 89; korea tanısı konan hastalarda % 100; romatoid artrit'te % 67; akut streptokok enfeksiyonu ve deri döküntüsü bulunan hastalarda % 51 oranında ASO'yu 250 Todd ünitesinin üzerinde izlediğini açıklamaktadır. Başka bir çalışmada akut streptokoksik anjinli olgularda ASO pozitifliği % 86.9 olarak saptanmıştır (10). Çeşitli bildirilerde ASO pozitifliği değişik oranlarda izlenmiş bulunmaktadır (10,11,21).

Bizim çalışmamızda incelenen 7318 hasta klinik sorunlarına göre dokuz grupta toplanmış bulunmaktadır. Sonuçlarımızın dökümü TABLO - 2 de özetlenmiştir. ASO değerleri 200 Todd ünitesinin üzerinde pozitif olarak alınmıştır. Eklemelerde şişme, hareket sınırlılığı ve ağrı şikayeti bulunan hastalarda en yüksek ASO titreleri izlenmiştir. KBB kliniği ile birlikte yürüttüğümüz bir diğer çalışmada (1), ASO titrajındaki düşme ile klinik şifa arasında önemli derecede uyum bulunduğu görülmüştür.

Sağlam insanların serumunda bulunmayan CRP, molekül ağırlığı 7S gamma globulinden yüksek, bileşiminde fosfolipid bulunan ve 70°C'sinde inaktive olan bir protein olarak tanımlanmıştır. Akut iltihabi durumlarda izlenen CRP, tedavinin başarısını ve prognozunu saptanmasını sağlayan değerli bir tanımlama aracı olarak açıklanmıştır (3,4,11,17,24). Çalışmamızda 7318 hastada 4273 CRP testi yapılmıştır. eklem şişmesi bulunan olgularda % 46.66 oranında pozitif olarak saptanmıştır.

Primer kronik poliartritis ile akut poliartritisin ayırıcı tanısında büyük değeri

bulunan romatizma faktörü «RF», otoantikör özelliğinde ve serumun makro gamma globulin bölümünde bulunan bir faktör olarak tanımlanmıştır (4,11,17,24). «RF» çok defa immunoglobulin M, 19 S yapısında olup; serolojik sistemlerdeki 7S Ig G ile reaksiyon vermektedir (25). Bu faktör romatoid artritli hastaların bir kısmının plazma hücrelerinde ve sinovyal sıvılarında da saptanmıştır. Klasik ve kesin romatoid artritli hastaların serumunda % 70 - 80 oranında bulunduğu bildirilen bu faktör, cryoglobulin olarak tanımlanmıştır (25). Bu çalışmamızda 4773 latex testi yapmış bulunuyoruz. Sonuçlarımızın dökümü TABLO - 2'de gösterilmiştir. Eklem ağrısı, hareket sınırlılığı ile karakterize olan romatoid artritli olgularda % 65.75 oranında bu faktörün varlığını saptamış bulunuyoruz.

Çalışmamızda 3031 olguda ASO, CRP, latex testleri kombine olarak uygulanmıştır. 241 olguda her üç test pozitif ve 689 olguda her üç test negatif olarak izlenmiştir. Bu hastalardan elde edilen sonuçların semptomlara dağılımı TABLO - 3'de açıklanmıştır. Çeşitli yayınlarda hastalıklardaki pozitiflik oranları, her üç test için değişik şekillerde açıklanmıştır (4,8,21,24). Bizim çalışmamızda eklem ağrısı bulunan hastaların % 79.08'inde ASO; % 21.66'sında CRP; % 53.40'ında latex testleri pozitif olarak izlenmiştir. Eklem şişmesi olgularında bu oranlar % 75.42; % 46.66; % 29.18 olarak saptanmıştır.

Eritrosit çökme hızı fizyolojik değerleri 6 - 12 mm/saat olarak açıklanmıştır (4,12). Bu çalışmamızda 1211 sedimentasyon testi yapılmış ve elde edilen sonuçların dökümü TABLO - 2'de özetlenmiştir.

İncelediğimiz hastaların yaş grubuna dağılımı TABLO - 4'de gösterilmiştir. Cinsiyet dağılımında belirgin bir farklılık görülmemiş ve hastalarımızın 3779'unun erkek; 3559'unun kız - kadın olduğu anlaşılmıştır.

Romatizma insidansı yax, toplumsal yapı, beslenme ve konut faktörü ile mevsimlere bağlı olarak değişiklikler göstermektedir (5,8,16,25). Çalışmamızda ilkbaharda 2251 (% 30.76), yaz aylarında 1555 % 21.26 sonbahar aylarında 1853 (% 25.32) kış mevsiminde 1659 (% 22.66) hasta incelenmiş ve yaş, çevresel faktörlerle mevsimlerin etkinliği üzerinde durulmuştur.

ÖZET

1972 - 1977 yıllarını kapsayan 6 yıllık sürede enstitümüzün seroloji laboratuvarında uygulanan ASO - CRP - Latex ve sedimentasyon sonuçları değerlendirilmiş ve 4 tablo halinde dökümü yapılmıştır.

SUMMARY

Qualitative and quantitative results of Antistreptolysine-O, C- Reactive Protein, Latex tests, and blood sedimentation rates in the diagnosis of different conditions

In 1972 - 1977, during six years, ASO, CRP, latex and erythrocyte sedimentation rate results, performed in serology laboratory of our Institute have been appreciated and shown as 4. Tables.

LİTERATÜR

- 1 - Berkmen, Ş., Erkuş, S., Cengiz, A. T. : Fokal enfeksiyon ile tonsillektomi yapılan hastalığın iyileşmesi arasındaki ilişki, 14. Milli KBB kongresinde tebliğ edilmiştir (4-8 Ekim 1977).
- 2 - Birol, İ.K. : Romatizmal karditlerin teşekkülünde streptolizin-O'nun kardiyotoksik etkisi üzerine çalışmalar, Doçentlik tezi, 1967.
- 3 - Çetin, E.T. : Pratik mikrobiyoloji, 236-242, 1965.
- 4 - Demirci, A.V. : Romatizmada laboratuvar bulguları, *Dirim* 50 (7) : 312-319, 1975.
- 5 - Desticioğlu, N. : Streptolizin-o ihzarı ve anti-streptolizin-o testinin streptokok enfeksiyonlarındaki değeri, *Gül. As. Tıp. Akad. asistanlık tezi*, 1966.
- 6 - Frankel and Reitman. : Gradwohl's clinical laboratory method's and diagnosis, 773-774, 1963.
- 7 - Gooder, H. : Antistreptolysine-O; its inter action with streptolysine-O its titration and a comparison of some standart preparation, *Bull. Wld. Health Org* 25 : 173-183, 1961.
- 8 - Gülmezoğlu, E. : Çeşitli klinik tablolarda tesbit edilen ASO titreleri, *Mikrobiyoloji Bülteni* 2 : 85-87, 1967.
- 9 - Gülmezoğlu, E. : Çeşitli klinik tablolarda tesbit edilen ASO titreleri, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 6 : 90, 1963.
- 10 - Gürer, İ., Renzulman, A. : 222 streptokoksik anjin vak'asında ASO (Antistreptolizin-O) titreleri, *Gül. As. Tıp Akad. Bülteni* 2 : 91-96, 1969.
- 11 - Gürün, E. : Romatizmal hastalıkların teşhisinde serolojik testler, *Dirim* 228-231, 1975.
- 12 - İmren, A.H. : Klinik tamda laboratuvar, 134-140, 1975.
- 13 - Liao, S.J. : Modification of antistreptolysine test, *J. Lab. Clin. Medi.* 38 : 648, 1951.
- 14 - Mackie, T.J., Mc Carney, J.E. : *Handbook of practical bacteriology*, ninth ed, 151, 1953.
- 15 - Onul, B. : *İnfeksiyon Hastalıkları*, 460-519, 1972.
- 16 - Onul, M. : *Sistemik İnfeksiyon Hastalıkları*, 98-99, 1975.
- 17 - Özbek, Ş., Öz, N. : Romatizma serolojisi, 15. Türk Mikrobiyolojisi, Kongresi, 28-30 Eylül, 1972.
- 18 - Özsan, M. : Akut ve kronik glomerulonefritli ve nefrotik sendromlu hastaların kanı ve idrarlarında ASO titreleri ile laboratuvar bulguları ve arasındaki münasebetler, A.Ü. Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Parazitoloji Kürsüsü Doçentlik tezi, 1963.
- 19 - Özsan, M. : Normal kimselerde bulunan ASO titreleri, *Türk Hij. Tec. Biol. Dergisi* 24 : 327, 1964.
- 20 - Özsan, M. : Nefrotik sendromlu hastalarda ASO titreleri, *Türk Hij. Tec. Bio. Dergisi* 24 : 334, 1964.
- 21 - Tezok, Ö.F. : Birol, İ.K. : Akut ateli romatizma ve tanısında anti-streptolizin-o testinin değeri, *Deniz Tıp Bülteni* 1 : 100 - 104, 1969.
- 22 - Tinney, D.J. : *Probit analysis*, London, 1947. Cambridge Univ. Press.
- 23 - Topley, and Wilson'a. : *Principles of Bacteriology, virology and immunity*, 1 : 712 - 755, 1975.; 2 : 1908 - 1926, 1975.
- 24 - Türk-Hoechst sanayi ve Ticaret A.Ş., Behring kısmı, İstanbul : Romatizma teşhis miyarları, teşhiste anti-streptolizin-o; CRP; RF belirlenmesi.
- 25 - Yorulmaz, T. : Romatoid artritte elektroforetik ve immünoelektroforetik araştırmalar, Doçentlik tezi, 1973.

LEPTOSPIROZİS BUTEMBULU BİR VAKA

Güner Tokgöz*

Birsel Kavaklı**

Leptospirozis, bütün dünyada yaygın bir enfeksiyondur. Çeşitli memleketlerde tesbit edilen leptospiralar arasında bazı serolojik ayrıntılar vardır. Leptospiralar, kemiricilerde, genellikle tarla farelerinde doğal olarak bulunup hastalık meydana getirmemektedir. Bu hayvanlar leptospirayı, böbrek tubulilerinde taşıyarak ıtrah ederler. Su, besin maddeleri ve toprak leptospira ile bulaşır. Bu yoldan insanları infekte eder. Su en önemlisidir. Leptospira, mukozadan, hafif deri sıyrıklarından geçerek kana karışır etken hastalığın ilk haftasında kanda ve organlarda bulunmaktadır. Bundan sonra farelerde olduğu gibi idrarla dışarı çıkar.

Leptospiraların patojen ve saprofit tipleri vardır. Bunlar arasında aglutininler teşekkül eder. Patojen ve saprofit leptospiraların serogrup ve serotipleri vardır. 17 patojen serogrup içinde 113 serotip bulunmuştur. Leptospiraların ayırımında başlıca aglutinasyon-lizis, kompleman birleşmesi reaksiyonu ve presipitasyondan yararlanılır.

Bu yazımızda memleketimizde seyrek rastlanan Leptospira Butembulu bir vaka takdim edilmiştir. Hastamızda ateş, ikter, halsizlik, bitkinlik, purpura, epistaxis ve hematüri esas belirtilerdi. Hasta serumu, L. Butembu antijeni ile 1/400 pozitif sonuç vermiş, hastanın transaminazları, bilirübinemisi yükselmiş, nefrit meydana gelmişti. Hasta yüksek doz penisilin tedavisi ve semptomatik tedaviye alınmış, ancak, tedavinin 26. gününde solunum ve dolaşım yetmezliği ile ölmüştür.

OLGU :

H.Y., 19 yaşında, K., Zonguldak doğumlu ve halen aynı şehirde oturan bir hasta. Klinik Prot. No : 2097.

Şikâyeti : Halsizlik, iştahsızlık, karnında şişlik, cilt ve göz aklarının sararması, idrarının koyu gelmesi, bulantı, kusma, ateş.

Hikâyesi : Hastaneye yatışından 15 gün önce halsizlik, iştahsızlık ateş şikâyetleri başlamış, bir kaç gün içinde cildinin ve göz aklarının sarardığını farketmiş. Karnı şişmeğe başlamış. 15 gün içinde bir kaç kilo kaybettiğini ifade eden hasta,

* A.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği Profesörü.

** A.Ü. Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği Asistanı.

tabloya kanlı idrar etme, bulantı, kusma, burun kanamasının eklenmesiyle baş vurduğu hekim tarafından lökoz ön tanısıyla kliniğimize gönderilerek yatırıldı.

Öz ve Soy Geçmişi : Çocukluk hastalıkları dışında bir hastalık tarif etmiyor. Annesi, babası, 4 kardeşi sağ ve sıhhatte. Çevresinde aynı tip hastalık tarif etmiyor.

Klinik Bulgular : Genel durumu düşkün. Kan basıncı : 110/70 mm. Hg. Nabız : 120/dak., düzenli, Ateş : 38-39°C. Cilt ve mukozalar ikterik. Boyunda mikrolenfadenopati vardı. Toraks muayenesi normal, kalbte takikardi dışında patolojik bulgu mevcut değildi. Karın bombe, karaciğer üst sınırı perküsyonla normal sınırlarda; alt sınırı kosta kenarını ön koltuk altı çizgisinde ve midklaviküler hatta 3 cm. epigastriumda 5 cm. geçiyordu, sert, ağrılı ve kenarı muntazam idi. Dalak, kosta kenarını 5-6 cm. geçiyor, travbe kapalı idi. Her iki axiller bölgede fındık büyüklüğünde, ağrılı, hareketli lenfadenopati mevcuttu. Ödem tesbit edilemedi.

Laboratuvar Bulguları : KK : 2010000, BK : 12600, Hemogloblin : % 40. Sedimentasyon : 82 mm/1 saatte (kontrolde 140 mm). Trombosit : 136000. Lökosit formülü : Eo : % 2, Bazo : % 1, parçalı : % 69, lenfo : % 63, mono :- Kanaama zamanı :5,5 , pıhtılaşma zamanı : 7', protrombin zamanı : 23". İdrar muayenesinde eser protein ve bilirübin, 20-25 eritrosit bulundu. NPN muhtelif kontrollerde normal olup, bir kez % 95 mg'a yükseldi. AKŞ normaldi. Bilirübinemi, KCFT, transaminazlar muhtelif kontrollerde farklılık gösterdi (Tablo : 1).

TABLO : I

Hastalık günü	Bilirübinemi			Timol Bul.	Takata-Ara	Çinko Sulfat	Kadmiyum	SGOT	SGPT
	T.	D.	İnd.						
15. gün	1,99	0,19	1,80	10	1-4	10	++	45	45
20. gün	7,27	1,00	6,27	-	-	-	-	80	120
28. gün	13,20	2,00	11,20	4	-	9	+	45	60

Kan proteinleri normal, protein elektroforezinde gama globulin yüksek idi.

Kemik iliği yapıldı. Normal kemik iliği elemanları bulundu. Atipik ve blastik hücreye rastlanmadı.

Karaciğer - dalak taraması : 1) Hepatomegali ve fonksiyon bozukluğu,

2) Splenomegali,

3) Karaciğer üst kenarında şüpheli hipoaktivite

bulundu.

Leptospira serotiplerinin standart suşları ile Refik Saydam Merkez Hijyen Enstitüsünde yapılan mikroaglutinasyon sonuçları şöyledi : Hastalığın 15. gününde L. Butembu antijeni ile hasta serumu 1/40 oranda müsbet reaksiyon verdi. 25. gün yapılan kontrolde aynı sonuç elde edildi.

Seyir ve tedavi : Hasta kliniğimize lösemi ön tanısı ile gönderilmişti. Bir yandan hematolojik tetkikler (tam kan, lökosit formülü, kemik iliği) yapılırken, öte yandan bir infeksiyon mevcudiyeti dikkate alınarak ve bu infeksiyonun ikter, hemoraji, hematüri gibi klinik bulgularla birlikte bulunması leptospirozis infeksiyonunu düşündürdüğünden yüksek doz penisilin tedavisine başlandı. Kalevileştirilerek alınan idrar nümunesi sedimentinde karanlık saha mikroskopisinde leptospira görülmedi. (R.S.M. Hıfzıssıha Enstitüsü, Prot. no : 19). Kemik iliği ile lösemi ihtimali ortadan kaldırıldı. Hastalığın 15. gününde yapılan mikroaglutinasyon testi L. Butembu ile müsbet reaksiyon verince L. Butembu infeksiyonu tanısı kesinlik kazandı. Penisilin Kristalize 5 milyon Ü ((X6, IV, yavax olarak), penisilin prokain 800.000 J 2X1, IM devam edildi. Ayrıca % 5 serum dextroz içinde B grubu vitaminler, kalsiyum, K vit. verildi. Anterior ve posterior tampon gerektirecek miktarda burun kanaması oldu. Kliniğimize yatışının 16. gününde perikard frotmanı teşekkül etti. Taşikardi ve hipotansiyon meydana geldi. Şokla mücadeleye rağmen hasta tedavinin 20. gününde exitus oldu.

Otopsi Bulguları : A) Makroskopik bulgular : Yaygın ikteri olan bir kız çocuğu. Göğüs boşluğu açıldığında sol akciğerin hafif yapışık olduğu izlendi. Perikard yapraklarında fibrin çöküntüsü olduğu görüldü. Bütün karın organlarının yapışık olduğu ve safra renginde yer yer pürülen karakterli odaksal sıvı toplanmaları yanı sıra omentumun karaciğer ve peritona yapışıklığı tesbit edildi. Beyin damarları ikterik görünümlü. Akciğerler ödematö. Karaciğer oldukça sert ve çöküntüler göstermekte, kesitte karaciğer içi safra kanallarında genişleme ve içinde kondanse safra tıkaçları bulunmakta. Dalak yumuşak ve çamur kıvamında.

B) Mikroskopik bulgular :

Karaciğer : Normal lobulasyonun ortadan kalktığı, bağ dokusu şeritleriyle parçalandığı, ayrıca portal mesafelerde aşırı hyalinize bağ dokusu artımı ve arada yaygın iltihabi hücre infiltrasyonu izlenmektedir. Portal mesafelerde safra kanalları duvarında fibroz kalınlaşma, lümenlerde yer yer genişleme ve epitelde deskuamasyon görülmektedir. Parankim hücreleri normal dizilişlerinde bozulma, ekserisinde vakuoler ve granuler degeneresans yanı sıra odaksal nekroz, yağlanma, yer yer sitoplazmada yoğun safra pigmenti ve arada safra tıkaçları bulunmaktadır (Bilier siroz).

Böbrekler : Glomerül yumağında selülerite ve proliferasyon, tüp epitellerinde parçalanma ve deskuamasyon, Lümeninde genişleme ve amorf eozinofilik tıkaçlar görülmüştür. Stromada ödem, damarlarda dolgunluk, yaygın iltihabi hücreler dikkati çekmiştir.

Pankreas : Otolizis tesbit edildi.

Akciğerler : Alveol boşluklarında ödem mayi, fibrin ve makrofaj histiositler

yanısıra nötrofil lökositler, alveol septumlarında kalınlaşma, interstisiyel dokuda kanama ve nötrofil lökositlerden zengin iltihabi elemanlar bulunmaktadır (Pnömoni).

Sürrenal : Otolitik değişiklikler göstermektedir.

Kalp : Myokardta yaygın ödem, adele liflerinde striasyon kaybı, damarlarda çok sayıda nötrofil lökositler bulunmaktadır. Perikardda kalın fibrin çöküntüsü ve perikard altında yaygın bağ dokusu artımı, yaygın ve yoğun löko - lenfo - plazma - histiositer iltihabi elemanlar mevcuttur. (Fibrinöz Perikardit).

Dalak : Sinuzoidlerde genişleme, lenfoid folliküllerde azalma, damarlarda dolgunluk yanısıra eozinofil ve nötrofil lökosit toplulukları izlenmektedir.

'Karaciğer ve böbrek lezyonları Weil Hastalığındaki bulgularla bağdaşır'.

TARTIŞMA

Bu yazımızda memleketimizde seyrek rastlanan bir L. Butembu vakasından bahsedilmektedir. Dr. M. Aktan'ın 1300 insan serumu ile yaptığı çalışmasında % 1,5 vakada L. Butembu ile pozitif sonuç alınmıştır.

Vaka ateş, ikter, kanama nedeniyle bize müracaat etmiş, lösemi ön tanısı ile tetkik edilen hastada lösemiye ait hematolojik bulgular negatif bulunmuştur. Vakada ateş, ikter ve nefrit bulgularının olması bir leptospirozis infeksiyonunun düşündürmüştü, R.S. Merkez Hijyen ve Hıfzıssıha Enstitüsü Leptospira Kürsüsü'nde leptospira antijenleriyle yapılan aglutinasyon - lizis testi hasta serumu ile yüksek titrede pozitif sonuç vermiştir. Hasta yüksek doz penisilin tedavisine alınmış, ayrıca semptomatik tedavi de yapılmış olmasına rağmen tedavinin 20. gününde exitus olmuştur. A.Ü. Tıp Fakültesi Patoloji kürsüsünde vakanın otopsi yapılmış ve otopsi bulguları klinik tanıyı kanıtlamıştır.

ÖZET

Bir vaka dolayısıyla Leptospira Butembu infeksiyonu ve infeksiyonun yayılması hakkında bilgi verildi. Lökoz ön tanısı ile kliniğimize gönderilen hastada ateş, ikter, hematüri, purpura, epistaxis bulguları dikkatimizi çekerek Weil hastalığı şüphesi ile yaptığımız aglutinasyon sonuçları yüksek titrede pozitif bulundu ve kesin tanıya götürdü. Ancak hasta tedavi altında iken kaybedildi.

SUMMARY

A case Infected With Leptospira Butembu

The leptospiral infections of man comprise a group of syndroms. Many different strains of leptospirae have been recognised by serologic methods.

Here is a case infected with Leptospira Butembu; a girl, 19 years old, with fever, icterus, albuminuria and hematuria, purpuric lesions of the skin. The agglutinin titer was 1/400. Death has occurred despite administration of large doses of penicillin.

A. SEREBRİ MEDİA EMBOLEKTOMİSİ

Nurhan Avman*

Ertuğ Özkal**

Intrakranial tıkaçıcı damar hastalıklarında tedavi ister trombotik, ister embolik olsun klasik olarak medikalı. Ancak son yirmi seneden beri cerrahi tekniği ilerlemesi ve özellikle mikroşirurjinin gelişmesiyle medikal tedavinin yanında cerrahi tedavide yer almıştır. 1956 senesinden bu yana serebral arterler üzerine direkt müdahale hakkında 36 vak'a rapor edilmiştir. Kliniğimizdede 1974 - 1976 seneleri arasında yazarlardan biri tarafından (N.A.) 3 vak'ada A. serebri media embolektomisi yapılmıştır.

VAK'ALAR :

Vak'a 1 : 35 yaşındaki kadın hasta konuşamama ve sağ tarafının tutmaması şikayetleri ile kliniğimize müracaat etti.

Hikayesinden, şikayetlerinin 3 gün önce aniden başladığı öğrenildi. Yapılan fizik muayenesinde, sistemler haricen normaldi.

Nörolojik Muayenesinde ise total afazi, sağ santral facial paralizi ve sağ hemipleji tesbit edildi.

Sol karotis anjiografisinde, sol A. cerebri media'da başlangıcından itibaren tam obstrüksiyon olduğu gözlemlendi.

Hasta geçirdiği vasküler ataktan 20 gün sonra ameliyata alınarak sol fronto-temporal kraniotomi ile A. cerebri media başlangıcındaki trombüs temizlendi.

Post - operatif devrede hastanın nörolojik tablosunda bir değişiklik olmadı. Yapılan kontrol anjiografisinde obstrüksiyonun devam ettiği tesbit edildi. Kontrol gelmediği için hastanın daha sonraki durumu izlenemedi.

Vak'a II : 30 yaşındaki erkek hasta; konuşamama, sağ tarafının tutmaması, idrar kaçırma şikayetleri ile geldi.

Hikayesinden, şikayetlerinin 4 gün önce aniden başladığı öğrenildi. Fizik Muayenesinde, sağ bacakta tromboflebit olduğu tesbit edildi Nörolojik Muayenesin-

* A. Ü. Tıp Fak. Hast. Nöroşirurji Kliniği Profesörü

** A. Ü. Tıp Fak. Hast. Nöroşirurji Kliniği Uzman Asistanı

de, afazi, sağ hemipleji, sağ hemihipoestezi saptandı. Yapılan sol karotis anjiografisinde, A. cerebri media'da obstrüksiyon mevcuttu (Resim 1 - 2). Hasta aynı gün ameliyata alınarak pterional kraniotomi ile A. cerebri media'daki organize trombüs temizlendi.



(Resim - 1)



(Resim - 2)

Post - operatif devrede bacakta minimal hareketler başladı. 23. günde yapılan kontrol anjiyografide obstrüksiyon aynen devam ediyordu. Post - operatif 10. ayda yapılan nörolojik muayenesinde motor tipte disfazi, sağda yürümesine engel teşkil etmeyecek kadar spastik hemiparezi dışında nörolojik bulgusu yoktu.

Vak'a III : 52 yaşındaki erkek hasta sağ tarafında kuvvetsizlik ve konuşma bozukluğu şikayetleri ile geldi.

Hikayesinden şikayetlerinin 6 ay önce başladığı ve giderek arttığı öğrenildi. Fizik muayenesinde sistemler haricen normaldi.

Nörolojik muayenesinde disfazi, sağda spastik hemiparezi ve pyramidal arazlar tespit edildi. Sol karotis anjiyografisinde A. serebri mediada obstrüksiyon olduğu görüldü.

Bu bulgularla hasta ameliyata alınarak sol temporal kraniotomi ile A. serebri mediadaki organize trombüs temizlendi. Ancak distal dallarında tıkalı olduğu için

retrograt kan akımının olmadığı görüldü. Temporal adale kortex üzerine getirilerek sekonder vaskularizasyon teminine çalışıldı.

Postoperatif devrede ikinci gün hastanın şuuru kapandığı için tekrar ameliyata alındı ve epidural hematoma bulunarak drene edildi. Ancak genel durum düzelmedi ve postoperatif 4. gün exitus oldu.



(Resim - 3)



(Resim - 4)

TARTIŞMA

Serebro - vasküler hastalık yetişkinlerde en sık görülen nörolojik bozukluktur. Toplam otopsilerin yaklaşık olarak % 25 inde bulunur. ABD inde yapılan bir istatistiğe göre bu hastalığın % 70 i ateroskleroza, % 20 si çeşitli tipte kanamalara ve % 10 u embolizme bağlıdır (5). Özellikle kronik atrial fibrilasyon arteriosklerotik ve romatizmal kalp hastalıkları önemlidir. Kardiyak menşeyli embolinin bir sebebidir infarktüsler olup genellikle 3. ve 10. günler arasında husule gelirler. Son senelerde sık rastlanan bir sebeptir kalp cerrahisidir.

Kalp hastalıkları haricinde görülen sebepler daha nadir olarak embolilere sebep olurlar. Bunlar karotis ve baziler arter gibi büyük damarlardaki atheromatöz plaklardan kalkan emboluslar, enfeksiyöz akciğer hastalıkları, alt ekstremitelerindeki trombozlar, neoplazmlar, yağ embolileri, hava embolileri gibi etyolojik nedenlerdir

Serebral embolizmin mortalite ve morbiditesi oldukça yüksektir ve sıklıkla emboli A. serebri media'da yerleşir. CARTER'in (1) 34 vak'lık serisinde mor-

talite oranı ortalama % 36'dır. Lascelles ve Burrows'un (3) 59 vak'alık A. cerebri media tıkanıklığı serisinde % 42 oranında ileri derecede sakatlık ve ölüm görülmüştür.

A. cerebri media ve dalları muhtemel olarak A. carotis interna dışında diğer serebral damarlardan daha sık tıkanır. Ana gövdenin tıkanması serebral hemisferin geniş bir bölümünün yumaşmasına sebep olur ve kontrateral hemipleji, hemianestezi, homonyum hemianopsi ile sonuçlanır. Dominant hemisfer yakalanırsa afazi de ilave olur. Lhermitte (4) ve arkadaşlarına göre A. cerebri media iskemik lezyonlarının % 40'ı emboli nedeniyle.



(Resim - 5)

Cerrahi Teknik : A. cerebri media embolektomisi vak'alarında biz kliniğimizde Yaşargil'in (7) tarif ettiği pterional giriş yoluyla yaklaşım uyguladık. Dura mater açılıp asıldıktan sonra mikroteknik yardımıyla silvian fissürün ön bölümü de açılır. A. carotis interna, A. cerebri media ve A. cerebri anterior ortaya çıkarılır. A. cerebri media'nın ekspoza edilen 2 cm.'lik kısmının proksimal ve distal bölümü klipe edilir. Damar aksına paralel bir arteriotomi ile emboli çıkarılır. Daha sonra 8/0 atrovmatik ipekle açılan kısım sütüre edilir (Resim: 3,4,5). Burada dikkat edilicek nokta sütür arasına fazla damar dokusu almamaktır. Klipler çıkarıldıktan sonra açılan kraniotomi usulüne uygun kapatılır.

Post - operatif erken devrede yapılan anjiyografilerde arterdeki obstrük siyonun devam ettiği tesbit edilmiş ve nedeni spazma bağlanmıştı.

Birinci ve ikinci vak'amızda post - operatif anjiyografilerde biz ve aynı olayı gözledik. Ortalama olarak beş - altı ay sonra yapılacak kontrast çalışmalarla spazmın ve obstrüksiyonun düzeldiği gösterilebilir.

Cerrahi müdahale ile embolinin oluşu arasında geçen süre hastanın prognozu için çok önemlidir. Maymunlarda yapılan eksperimental çalışmalarda oklüzyondan sonra serebral infarktüsün hemen gelişmediği tesbit edilmiştir (6). Infarktüs yavaş yavaş ve saatler boyu gelişir. Serebral ödeme sebep olan iskemi tekrar iskemiye agreve eder ve kollateral kan akımını azaltır. Genellikle ilk bir kaç saat içinde yapılan cerrahi girişim neticelerinin daha iyi olduğunda çeşitli müellifler birleşmişlerdir. Bu süre de 8 saat geçmemelidir. İngilizce literatürde emboli veya tromboz nedeniyle 36 intrakranial arteriotomi rapor edilmiştir (2). Bunlardan sekizi eksitus olmuş olup mortalite oranı % 20'dir. Serebral embolizmin yüksek mortalitesi ve morbiditesi göz önüne alınarak uygun vak'alarda mikroteknikle yapılacak embolektominin hastanın prognozu yönünden çok önemli olduğu kanısındayız. Ayrıca geç vak'alarda klinik tabloda düzelme gâözlendiğinde ekstrakranial - intrakranial arteriyel şant yapılmalıdır.

ÖZET

Yetişkinlerde en sık rastlanan nörolojik bozukluk serobro - vasküler hastalıklardır. Bunların etiolojisi % 10 embolisme bağlıdır. En çok A. serebri mediada yerleşen embolizm vak'alarında erken devrede yapılan embolektomilerin neticeleri oldukça yüzgüldürücüdür. Bu makalede Kliniğimizde yapılan 3 A. serebri media embolektomisi literatür gözden geçirilerek rapor edilmiştir.

SUMMARY**Embolectomy of the Arteria Cerebri Media**

The most commonly encountered neurological disorder in adults is cerebrovascular diseases. Among them, cerebral embolism with 10 % incidence takes apriority for the benefit gained by surgical treatment. The embolism most oftenly located in A. cerebri media can be treated effectively by early embolectomy. To stress this point, 3 cerebri media embolectomies done in our Clinic is reported with the review of the literature.

L İ T E R A T Ü R

- 1 - Carter, A.B. : Prognosis Cerebral Embolism. Lancet, 2 : 514-519, 1965.
- 2 - Garrido, E., Stein, B.M. : Middle Cerebral Artery Embolectomy. J. Neurosurg., 44 : 521-1976.
- 3 - Lascelles, R.G., Burrows, E.H. : Occlusion at the middle cerebral artery. Brain, 88 : 85-96, 1965.
- 4 - Lhermitte, F., Gautter, J.C., Derouesne'c, at all. : Ischemic accidents in the middle cerebral artery territory. A study of causes in 122 cases. Arch. Neurol. 19 : 248-256, 1968.
- 5 - Merritt, H. : A Textbook of Neurology. 5. basi, 157-309, Lea and Febiger, philadelphia, 1973.
- 6 - Sundt, T.M., Grant, W.L., Garcia, J.H. : Restoration of middle cerebral artery flow in experimental infarction. J. Neurosurg., 31 : 311-322, 1969.
- 7 - Yaşargil, M.G., Fox, J.L. : The microsurgical approach to intracranial aneurysms. Surg. Neurol. 3 : 7, 1975.

ON AYLIK BEBEKTE GÖRÜLEN BİR TAŞSIZ KOLESİSTİT VAKASI

Bülent Timlioğlu* Nusret Aras** Ertuğrul Karahüseyinoğlu** Semih Baskan**
Kadri Bacacı***

Çocukluk ve bebeklik çağlarında kolelitiazis ve kolesistit sık rastlanan hastalıklardan değildir. Bunların içinde taşsız kolesistit vakaları ise daha nadirdir. 1974 yılına kadar literatürde 14 günlükten 14 yaşına kadar olan periodu kapsayan 74 vaka bildirilmiştir. (4-5). İlk vaka bir otopsi bulgusu olarak Hasson'a aittir (2). Şimdiye kadar memleketimizde yayınlanmış, Gürses ve Kalaycıoğlu'na ait bir vakaya rastladık.

Vakayı bulunduğu yaş grubu içinde çok ender olması ve klinik bulgu olarak özellik göstermesi bakımından takdim ediyoruz.

VAKANIN TAKDİMİ :

S.D. 10 aylık erkek çocuğu. Müracaatına kadar gelişmesi, doğum ve doğum öncesi normal olarak geçmiş. Müracaatından dört saat önce başlayan karın ağrısı, ishal, kusma şikâyetleri ile kliniğimize başvurdu.

FİZİK MUAYENE : Ağırlık 8 kg. boy 65 cm. ateş 37.8 C derece nabız 130/D.

Karında orta derecede distansiyon mevcut, sağ hipokondriumda 4x5 cm. boyutlarında kitle vardı. Barsak sesleri normal olarak alınıyordu. Solunum sesleri normal, tuşe rektalde ampulla rekti boş bulundu.

LABORATUAR BULGULARI : Hb : % 12 g. Lökosit : 13 600, İdrar tetkiki : normal. Direkt batın grafisi : Sol üst kadranda gazla ileri derecede gerilmiş barsak ansları bulundu. Lavman yoluyla yapılan kolon grafisinde sol kolon flekstrasında komplet tıkanıklık görüldü.

Resim 1'de direkt batın grafisi, Resim 2'de ise kolon grafisi görülmektedir.

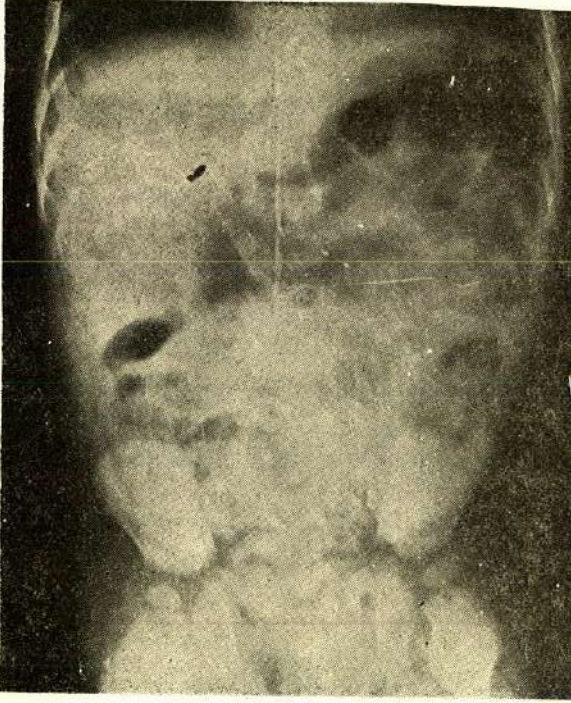
Bu bulgularla hasta invaginasyon ön tanısı ile ameliyata alındı.

AMELİYAT : Genel anesteziden sonra göbeğin dört cm. üstünden başlayan sol transvers kesi ile girişilerek karına girildi. Gözlemde sarı renkli berrak sıvı ile karşılaşıldı. Transvers kolon mezosu ve ince barsak mezosunda çeşitli büyüklük-

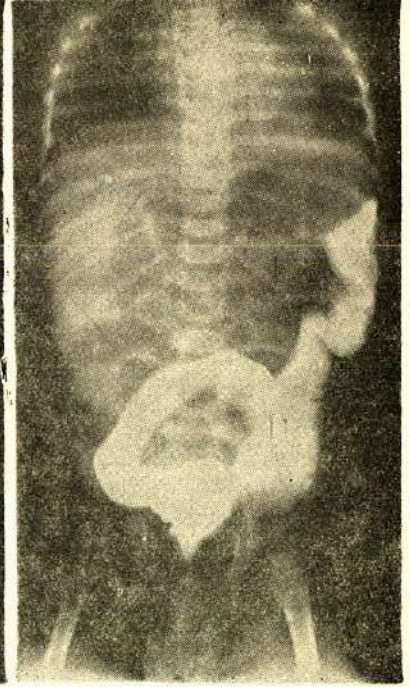
* A.Ü.T.F. Genel Cerrahi Kürsüsü Profesörü

** A.Ü.T.F. Genel Cerrahi Kürsüsü Uz. As.

*** A.Ü.T.F. Patoloji Kürsüsü Profesörü



Resim : 1



Resim : 2

te (1-1,5 cm), beyaz görünümlü adenopatiler vardı. Eksplorasyona devam edildiğinde kolon grafilerinde saptanan obstrüksiyonun radyolojik yanılma olduğu anlaşıldı. Safra kesesinin hidrops halinde ve üzerinin kızarıklık, serozasının ekstrasözözözöz olan safra boyaları ile boyandığı ve serum sızdığı görüldü. Palpasyonla safra kesesi ileri derecede sert bulundu. Diğer karın organları normal görünüşte idi. Koledok ve çevresinde patolojik bulgu yoktu.

Akut kolesistit nedeni ile kolesistektomiye karar verildi. Safra kesesi fundusundan gidilerek kese yatağından ayrıldı. A. sistika bağlandı, kesildi. Sistik kanal da normal görünümde idi. Koledok'a döküldüğü yerden bağlandı, kesildi. Kese yatağı peritonize edildi. İnce barsak mezosundan lenf biopsisi alındı. Winslow'dan bursa omentalis'e bir adet penrose dren kondu, karın tabakaları sıra ile kapatıldı.

Hastaya postoperatif beş gün ampicillin 150 mg./kg. günlük olarak verildi. Postoperatif dokuzuncu gün hiç bir komplikasyon olmaksızın şifa ile taburcu edildi.

Postoperatif ikinci ay sonunda yapılan kontrol muayenesinde sistemler normal olarak bulundu. SGOT, SGPT, serum amilazı, KCFT normal sınırlarda, alkalen fosfataz normalinin iki katı olarak bulundu.

SAFRA KESESİNİN PATOLOJİK TETKİKİ :

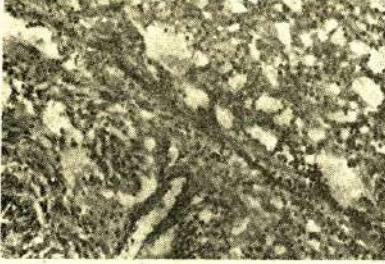
MAKROSKOPİ : 6x2 cm. boyutlarında açılarak gönderilmiş safra kesisi. Duvarının en kalın yerde 3 mm.'ye ulaştığı izlendi.

Ayrıca 0.5 cm. çapında lenf bezi takibe alındı.

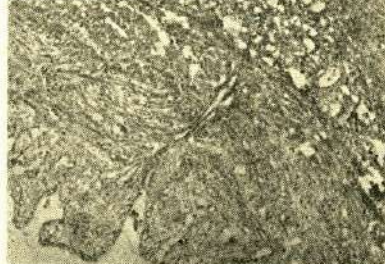
MİKROSKOPİ : Kese duvarında alınan kesitlerde mukozada dökülme, kese duvarında ödem, kanama, yoğun iltihabi infiltrasyon izlendi. Genişlemiş damar kesitleri tespit edildi. İltihabi infiltrasyonun histiosit ve lökositlerden çok zengin olduğu saptandı. Lenf bezinde patolojik bulgu tespit edilemedi.

HİSTOPATOLOJİK TANI : Akut kolesistit - Normal lenf bezi.

Resim üç ve dörtte mikroskopik preparatlar görülmektedir.



Resim : 3



Resim : 4

TARTIŞMA

Hastalığın etyolojisi hakkında birçok neden ileri sürülmüştür. Konjenital anomalilerin, duktus sistikus taşlarının çocuklarda bu tip hastalıklara neden olduğu Chamberlain (1) ve Pieretti (3) tarafından kabul edilmektedir. Bununla beraber aksi fikirde bulunan yazarlar da vardır. Nedenler arasında akut infeksiyonlar, oddi sfinkteri spazmı, az sıvı alınması, hatta ağrı kesici narkotiklerin tatbikinden sonra görülen vakalarda vardır (2-3). Bizim vakamızda da olduğu gibi safra yolları üzerinde obstrüksiyon yapabilecek lenf bezlerinin bulunduğu bildirilmiştir. (3-4). Fakat hangi hadisenin primer olduğu münakaşalıdır.

Ternberg literatürden topladığı ve kendi yedi vakasını da ilâve ettiği 74 vaka da kolesistiti provoke eden bir hastalığın % 60 oranında bulunduğunu saptamıştır.

Hastalık bir aylık ile 15 yaş arasında, erişkinlerdekinin aksine erkek çocuklarda daha sık görülür. Hastaların hemen hepsinde abdominal hassasiyet ve ağrı bildirilmiştir (1-2-4-5). Hassas bölge daha çok epigastrium ve sağ hipokondriumdur (1-3-5). Bunun yanında gastrik kusma (1-2-3), palpe edilen kitle (1), abdominal distansiyon gibi bulgular beraberinde 37-38 C derece ateş ve 12 000 ile

24 000 arasında değişen bir lökositoz görülebilir (1-23-4). Vakaların % 30'unda sarılık bulunabilir.

Vakamızda diğer yazarların bildirdiği bulguların hemen hepsi, (karın ağrısı, bulantı, kusma, sağ hipokondriumda kitle, hafif abdominal distansiyon, lökositoz, ateş) ve ilaveten diare bulunmakta idi. İntestinal bozukluğun Ternbergin dediği gibi provoke edici bir faktör olup olmadığı hakkında kesin bir fikire varamadık.

Hastalık en çok invaginasyon, volvulus, malrotasyon, appendiks abseleri, nedeni saptanamayan ileuslar veya peritonitler ile karışabilir (1-2-3-4-5). Çok defa bu tanılardan biri ile ameliyat edilirler. Vakaların % 30'unda akut kolesistit tanısı konulabilmektedir (5). Radyolojik tetkiklerde ileus, malrotasyon, invaginasyon en çok konulan tanılardandır. Bizim vakamızda genişlemiş ince barsak ansları yanında, kolon grafisinde sol kolonda tam tıkanıklık görülmesi, invaginasyon tanısını koydurmuştur.

Tedavide basit aspirasyon ve kolesistostomiden kolesistektomiye kadar değişen tedaviler yapılmaktadır (1-2-3-4-5). Kanımızca operasyon sırasında nasıl gelişeceği önceden kestirilemeyen bir akut kolesistit vakasında kolesistektomi yapılması daha seçkin bir cerrahi tedavi yöntemidir. Literatürde bildirilen vakaların bir tanesinde ameliyat bulguları arasında kolesistite yandaşlık eden Meckel divertikülü ve kısmî malrotasyon bulunmuştur. Kolesistostomi yapılan 3 vaka 4-10 sene sonra yapılan kolesistografik kontrollarda normal olarak bulunmuştur (1).

ÖZET

10 aylık bir bebekte görülen akut taşsız kolesistit vakası sunuldu ve konu ile ilgili kısa literatür incelemesi aktarıldı.

SUMMARY

Acalculous cholecystitis in a ten-months-old baby

A case of acute acalculouse cholecystitis was presented of a ten months old baby. A brief literature concerning the subject has been reviewed.

L İ T E R A T Ü R

1. Chamberlaine, J.W., Donald, W.H. Acute hydrops of the galbladder in childhood. *Surgery*, 68 : 899, 1970.
2. Gürses, N., Kalaycıoğlu, M., Dört yaşında bir çocukta ameliyat esnasında teşhis edilen bir akut taşsız kolesistit vakası. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*, 16 : 279, 1973.
3. Pieretti, R., Auldish, W.A., Stephens, C.A., Acute Cholecystitis in children. *S.G.O.* 140 : 16, 197.
4. Sharma, M.P., Primary Gangrenous cholecystitis in Childhood. *J.R. Coll. Surg. Edinb.* 18 : 373, 1973.
5. Ternberg, J., Keating, J., Acute Acalculouse Cholecystitis. *Arch. Surg.* 110 : 543, 1975.

KANSER YAPAN KİMYASAL MADDELER

Fahrünnisa Pamuk*

Son yıllarda kanser olaylarının artışı, kanserle çevresel sorunlar arasındaki ilişkinin araştırılmasına yol açmıştır. Kanser çeşitlerinin bölgelere ve ülkelere göre farklı bir dağılım göstermesi ve çevre kirliliğinin fazla olduğu bölgelerde artış hızının fazla olması, kanserin çevre koşullarına çok yakından bağlı olduğunu göstermiştir. Yapılan araştırmalara göre kanser % 80 - 90 oranında çevresel sebeplerle meydana gelmektedir. Çevredeki en büyük potansiyel ise kimyasal kanserojenlerdir.

Çevre koşullarının kanserde ne derece etkili olduğunu gösteren birçok çalışmalar vardır. Haenszel ve Kurihara (1) yaptıkları bir araştırmada Amerika'ya göç eden Japonların durumlarını incelemişler ve çok ilginç sonuçlara varmışlardır. Bilindiği gibi Japonya'da mide kanseri, Amerika'da ise barsak kanseri daha yaygındır. Amerika'ya göç eden Japonlarda her iki kanser tipine aynı oranda rastlanmakta, fakat aradan bir iki kuşak geçtikten sonra göçmen Japonların çocuklarında tıpkı Amerikalılar gibi barsak kanserlerine daha sık rastlanmaktadır.

İçinde yaşadığımız havada, aldığımız bazı besin maddelerinde, sigarada, toprakta ve günlük yaşantımızda çok sık karşılaştığımız çeşitli maddelerde kansere sebep olabilen bir çok kimyasal bileşikler bulunmaktadır. Bazen yapılan araştırmalar yıllarca zararsız olarak bilinen ve kullanılan bir maddenin kanserojen olabileceğini göstermektedir. Bunun en son örneği sakkarindir. Yıllardan beri şeker yerine kullanılagelen sakkarinin kanserojen olduğu gerekçesi ile bazı ülkelerde piyasadan kaldırılması en azından bir çok insanı tedirgin etmiştir.

Bilinen yüzlerce kanserojen maddeden pek azı insanlara olan etkileri ile bulunmuştur. Büyük bir çoğunluğu deneme hayvanları üzerindeki tesirlerinden tanınmışlardır. Kuvvetli kanserojenleri tanımak oldukça kolaydır. Ancak zayıf kanserojenler çok uzun bir sürede etki ettiklerinden bunların anlaşılması çok güç olmaktadır. Öte yandan bunlar çevrede bulunuyorlarsa etkileri ihmal edilemez.

Uygun testlerle hayvanlar için kanserojen olduğu anlaşılan bir madde büyük bir olasılıkla insanlar için de kanserojendir. Fakat bazı maddelerin biyolojik davranışları farklı olabilir. Örneğin önemli bir kanserojen olan 2 - naftil amin insan-

* A.Ü. Tıp Fakültesi, Biyokimya ve Kimya Kürsüsü Öğretim Görevlisi

larda ve köpekte mesane tümörü, farelerde karaciğer tümörü, bir çeşit sıçanda göğüs tümörü meydana getirmekte; tavşanlarda ise etkisiz kalmaktadır (2).

Biyolojik olarak kanser oluşması genellikle çok yavaş bir olaydır. Bir kanserojene maruz kalma ile tümör meydana gelmesi arasında 5 ile 40 sene gibi uzun bir zaman geçebilir. Küçük bir hayvanda bile en kuvvetli bir kanserojenin etkisi ancak bir kaç ay sonra gözlenebilmektedir. Bu nedenle özellikle genç insanlar için kimyasal kanserojen maddelerden korunmak çok önemlidir.

Kimyasal kanserojenleri çeşitli gruplar altında toplamak mümkündür.

Polisiklik Aromatik Hidrokarbonlar : Bilinen 500 kadar kanserojen madde-den yaklaşık 200 tanesini aromatik hidrokarbonlar ve homologları oluşturmaktadır. Bu gruptaki bileşikler organik maddelerin tam yanmaması sonucu pirolitik koşullarda meydana gelirler. Başlıca kaynakları katran ve istir. Havada, sigara dumanında ve islenmiş gıdalarda buldukları bilinmektedir (3,5). Floresan özellik gösteren maddelerdir ve bu özellikleri, bulunmalarında yardımcı olmuştur. Biyolojik etkileri ilk defa baca temizleyicilerinde kurumun kansere sebep olması ile anlaşılmıştır. Ayrıca kömür katranı, petrol yağı ve mineral yağlarla çalışanlarda ve pamuk endüstrisinde çalışan işçilerde görülen kanserlere bu gruptaki maddeler sebep olmaktadır.

Kimyasal kanserojen olarak ilk tanınan madde bu gruptan 3,4 - Benzo piren'dir ve kömür katranından izole edilmiştir. Dibenzatrasen ise sentez yoluyla yapılmıştır. Bu sınıftan kanserojen maddeler 4 - 6 halkalı aromatik düzlemsel bir yapıya sahiptirler (şekil 1). Biyolojik aktiflikleri yapıdaki küçük değişmelere çok hassastır. Hidroksil grupları genellikle biyolojik aktifliği bozmakta, metoksil grupları ise arttırmaktadır. Metil gruplarının etkisi bağlı olduğu yere göre değişmektedir.

Havada bulunan polisiklik aromatik hidrokarbonların fiziksel, kimyasal ve biyolojik özellikleri ve tayin yöntemleri U.S. National Academy of Science tarafından bir kitapta toplanmıştır (6).

Bazı süstitüe benzakridin ve benzkarbazol bileşikleri heteroksilik kanserojen maddelerin örnekleridir.

Aromatik Aminler : Birden fazla halkalı birçok aromatik amino bileşiklerinin kuvvetli kanserojen maddeler oldukları anlaşılmıştır (7). Kimyasal kanserojenler arasında bu grubun özel bir önemi vardır, çünkü büyük çoğunluğu laboratuarlarda ve endüstride çok sık kullanılan maddelerdir. Örneğin benzidin kan tayininde, sülfat ve metallerin tayininde, süt ve su analizlerinde, diğer aminler spot testlerde çok kullanılırlar. Ayrıca aromatik aminler lastik ve kablo imalatında antioksidan olarak kullanılmaktadırlar.

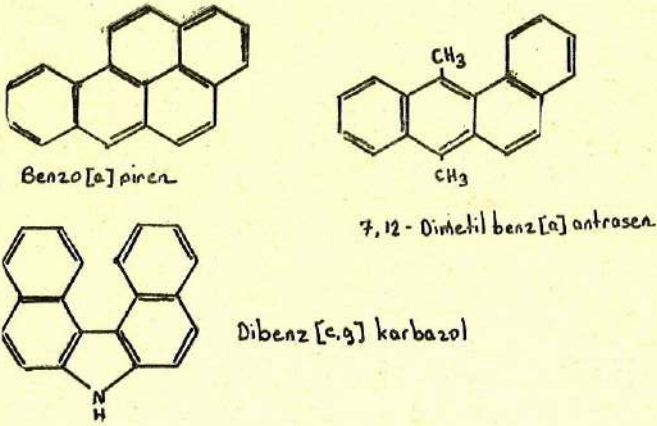
Kimya endüstrisinde magenta, naftilamin ve benzidinle çalışanların mesane kanserine yakalandıkları uzun zamandan beri söylenmekle beraber deneysel olarak

ilk defa 1938 yılında 2 - naftilaminin mesane tümörüne sebep olduğu bulunmuştur.

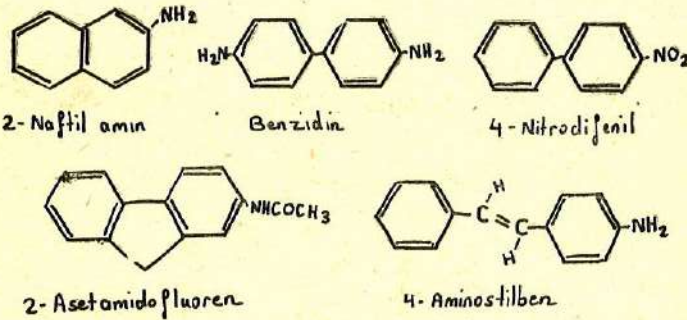
Kanser yapan çeşitli aromatik aminlerin formülleri şekil 2'de gösterilmiştir. Bunların metabolizmaları ile ilgili yoğun çalışmalar yapılmakta ve aktif metabolitin oluşmasında n - hidroksillenmenin önemli rol oynadığı sanılmaktadır. Meydana gelen süstitüe hidroksil amin canlı bünyesinde nitro bileşiklerinin indirgenmesi sonucu meydana gelebileceğinden aromatik aminlere tekabül eden nitro bileşiklerinin de kanserojen olduğu söylenebilir. Örneğin nitro bi fenil gibi. Şekil 2. Ancak nitro bileşikleri amino bileşiklerine oranla daha az ilgi çekmiştir.

Aromatik aminler laboratuvarlarda endüstriye oranla daha küçük miktarlarda kullanılmakla birlikte bu küçük miktarların bile tehlikeli olabileceğini unutmamak gerekir (8).

Azo boyaları : Bu sınıftan maddelerin de kanserojen olabilecekleri 1932 yılında uzun süre O - Amino azotoluen verilen sıçanlarda karaciğer kanserine rast-



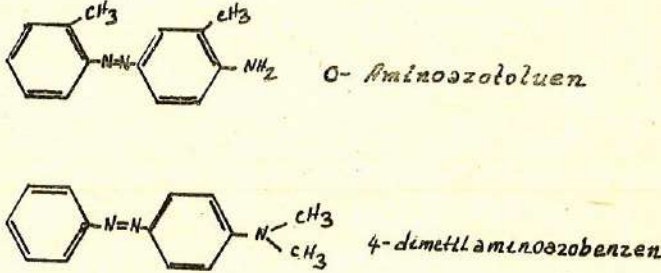
Şekil 1. Bazı polisiklik aromatik hidrokarbonlar



Şekil 2. Kanserojen aromatik aminler ve türevleri

lanması sonucu anlaşılmıştır. Bundan sonra diğer azo boyalarının kanserojen etkileri olup olmadığını araştırmak için yoğun çalışmalar yapılmıştır. Özellikle gıda maddelerini boyamakta kullanılan ve tereyağı sarısı olarak bilinen 4 - Dimetil amino azobenzen (DMAB) üzerinde durulmuştur. Bu tip boyar maddelerin insanlar için de kanserojen olduğunu kanıtlayan kesin sonuçlar olmamakla beraber hayvanlar için kanserojen olmaları endişe yaratmıştır. Gıda maddelerini boyamak için DMAB yerine kanserojen olmayan dietil amino türevi kullanılmaktadır. Azo boyaları kozmetik sanayiinde de kullanılmaktadır.

Azo boyar maddelerinin özellikle serbest amino grupları içerenleri (amino azotoluen gibi) çok etkindir. Bu bileşiklere 3 - metoksi gruplarının süstitü edilmesi aktifliklerini arttırmaktadır. Kanserojen azo bileşiklerinden bazıları şekil 3'de gösterilmiştir.



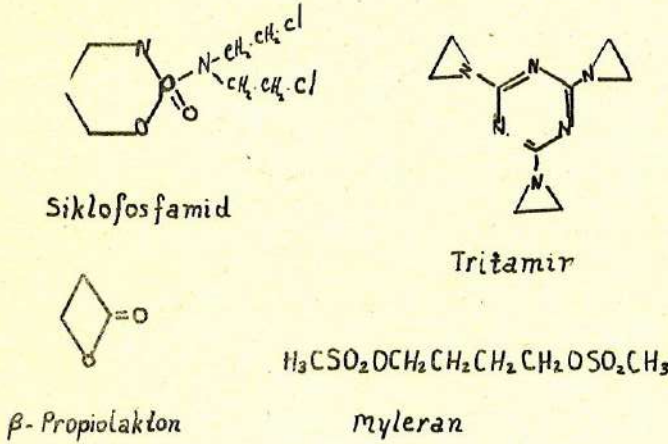
Şekil 3. Bazı azo boyalarının formülleri

Biyolojik Alkilyici Maddeler : Bazı organik bileşikler fizyolojik şartlarda protein ve nükleik asitlerdeki aktif noktaları alkillendirebilir. Bunların bir kısmı bu yolla tümörlerin büyümesini engellediği için kanser tedavisinde ilaç olarak kullanılmaktadır. Ancak araştırmalar bu ilaçların bazılarının kanserojen etki de gösterebileceğini ortaya koymuştur (9 - 10). Bu tip kanserojenlerin biyolojik etkilerini metabolik değişmelere uğramaksızın direkt olarak gösterdikleri sanılmaktadır.

Kanser tedavisinde kullanılan ilaçların bir kısmı harpte kullanılan ve -N((CH₂-CH₂Cl)₂) gruplarını içeren zehirli gazlardan elde edilmektedir. Diğerlerinde ise kararsız etilenimin ve etilen oksid halkaları vardır. Myleran ise metan sülfonik asid esteridir. Bütün bu maddelerde molekülde iki veya daha fazla aktif merkez vardır ve bunlar makromoleküllerle çapraz bağlar yaparlar. Bir tek fonksiyonel grup içeren alkillendirici bileşikler de kanserojen olabilir. Örneğin β -propiolakton ve diazo metan gibi. Şekil 4.

Alkillendirici maddelerin aynı zamanda toksik etkileri de olduğundan bunlarla çalışırken dikkatli olmalıdır.

N-Nitrozo Bileşikleri : Bu gruptaki kanserojenler R-N (NO) R' genel yapı-



Şekil 4. Biyolojik Alkillelendirici Maddeler.

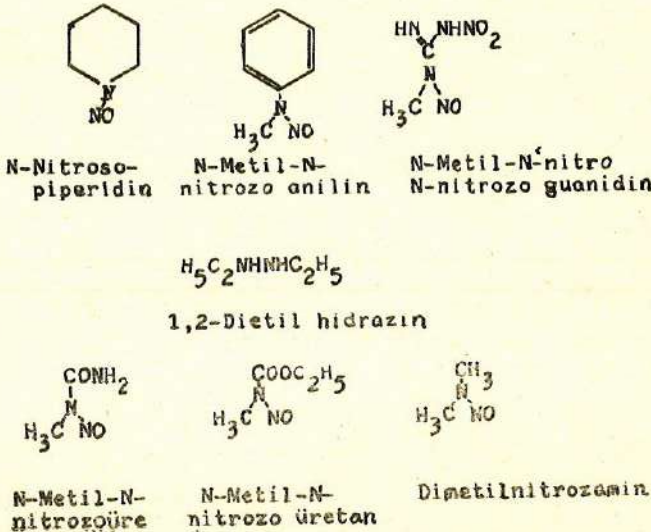
sına sahip nitrozaminlerle, daha az sayıda fakat çok etkin olan nitroz amidleri RN (NO) COR' içerirler. Bunlar da biyolojik alkillelendirici maddelerdir, ancak bir önkükilerden farklı olarak önce metabolik değışmelere uğrarlar. (Yan zincir oksitlenerek uzaklaşır.) R ve R' grupları n - alkil, izopropil, s - bütül, vinyl veya siklohegzil olduğu zaman kuvvetli kanserojenler oluşur. Fakat tersiyer bütül grupları için bu etki gözlenmemektedir. Şekil 5'de bu gruptan çeşitli kanserojen maddeler gösterilmiştir.

Nitrozo bileşiklerinin özellikleri, uygulandıkları bölgenin çok uzağında ve çeşitli tiplerde kanser tümörleri oluşturmalarıdır. Bileşiğın yapısına ve canlıya verilışine bağılı olarak karaciğer, böbrek, mesane, mide, beyin ve sinir sistemi gibi değışik organ ve dokularda kanser görülmektedir.

Sekonder alifatik aminlerin asidik ortamda sodyum nitritle reaksiyona girmeleri sonucunda nitrozaminlerin meydana geldiği anlaşılmıştır (11). Lijinsky ise bazı ilaçlarda bulunan tersiyer amin gruplarından da dimetilnitrozaminleri oluşabileceğini bulmuştur (12). Nitrozaminler fizyolojik şartlarda (pH ve sıcaklıkta) meydana gelmektedirler (13). Nitrozo bileşiklerinin oluşma hızı düşük pH larda yüksek olmakla birlikte formaldehitin katalizörlüğünde nötral ve bazik ortamlarda da oluşmaktadır. Bu durum nitrozaminlerin insanlar için kanserojen olarak büyük bir potansiyele sahip olduğunu göstermektedir. Çünkü tabiatta çok bulunan nitratlar enzimatik olarak nitritlere dönüşebilir. Ayrıca nitritler yeşil sebzelerde de bir miktar bulunmaktadır. Öte yandan sekonder aminler balıkta, şarapta, tütünde, diş macununda v.s. buldukları gibi, gıda maddelerindeki diaminlerden

pişme sırasında pirolitik koşullarda da meydana gelebilirler. Bu nedenle besin maddelerinde nitrozaminler dikkatle araştırılmaktadır (14).

Japonya'da mide kanserlerine sık rastlanması ve çok fazla balık ve et yenmesi nedeniyle nitrozaminler üzerinde durulmuş ve gerçekten yapılan araştırmalar sonucunda Japonya'daki besin maddelerinde çok yüksek miktarlarda sekonder aminler, nitritler ve nitrozaminler bulunmuştur (11). Laboratuvarlarda diazometan elde etmekte kullanılan metil nitrozo üre ve metil nitrozo üretanın kanserojen etkileri göz önünde tutularak bunların yerine daha kararlı olan N - metil - Nitrozo - p - toluen sülfonamidin kullanılması önerilmektedir.



Şekil 5. N - Nitrozo Bileşikleri

Doğal Kanserojen Maddeler, İnorganikler ve Bazı İlaçlar :

Son yıllarda birçok doğal kanserojen maddeler izole edilmiştir. Şekil 6. Bunlardan bir tanesi cycasin dir. Bir glikozid olan bu madde hidroliz sonucu aktif aglikona (metil azoksimetanol) dönüşmektedir. Metilazoksimetanol ise dimetil nitrozamin gibi davranarak metillendirici bir metabolit oluşturmakta ve deney hayvanlarında karaciğer ve böbrek tümörleri meydana getirmektedir.

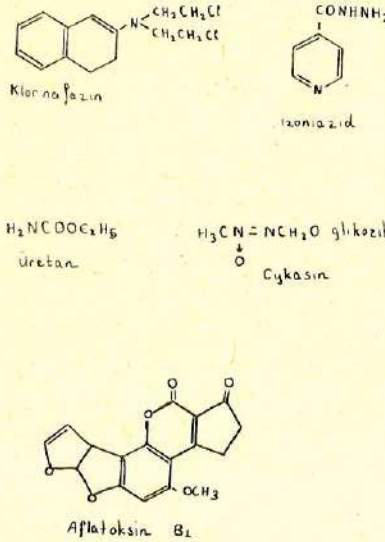
Diğer önemli bir doğal kanserojen grup aflatoksinlerdir. Bunlar kompleks lakton yapısında maddelerdir. Bu gün için bilinen en etkin kanserojenlerin aflatoksinler olduğu kabul edilmektedir (15).

Birçok pirolidin alkaloidlerin de kanserojen özellik gösterdikleri bilinmektedir (16). Öte yandan ilaç olarak kullanılan bazı maddelerin de kanserojen oldukları anlaşılmıştır. Örneğin tüberküloz tedavisinde kullanılan izoniazid fareler üze-

rinde yapılan bazı deneylerde akciğerde tümör meydana getirmiştir (2). Fakat insanlar için de aktif olduğu kanıtlanamadığı için ve tüberküloz tedavisinde çok etkili olduğundan kullanılmaya devam edilmektedir. Yalnız koruyucu olarak verilmesi tartışılmaktadır.

Yeni yapılan her ilaç piyasaya çıkarılmadan, diğer etkileri yanında kanserojen özellik bakımından da denenmektedir.

Kanserojen etki yalnız organik bileşiklere özgü bir durum olmayıp, birçok inorganik maddenin de kanserojen olduğu bilinmektedir. Bunların arasında asbest, krom bileşikleri, arsenik bileşikleri ve nikel bileşikleri sayılabilir (17 - 18). Ayrıca belirli bir dozun üzerinde iyonlayıcı ışınların da kanser yaptıkları bilinmektedir.



Şekil 6. Bazı doğal kanserojenler ve ilaçlar.

SONUÇ

Son yıllarda kimyasal kanserojen maddeler ve metabolizmaları ile ilgili olarak yoğun çalışmalar yapılması ve çok sayıda kitap ve diğer yayınlar konunun önemini yansıtmaktadır. Çeşitli ülkelerde kanserojen olduğu ileri sürülen maddelerin üretimi ve kullanılması yasaklanmaktadır. Ancak bunların sayısı çok sınırlıdır ve genellikle endüstriyel sahada kalmaktadır. Kimya, Biyoloji, Tıp ve diğer ilgili konularda araştırma ve eğitim yapanlar için yasaklayıcı veya koruyucu önlemlere pek rastlanmamaktadır. Bu nedenle kimyasal kanserojenleri kullananların bu maddeleri tanımak suretiyle gerekli önlemleri kendilerinin alması gerekmektedir.

SUMMARY

Chemical Carcinogens

It is well known that chemical carcinogens play an important role in cancer incidences. To decrease their hazards, several preventive and prohibitive legislations have been imposed relating to their manufacture and use. However such legislations generally cover Industrial aspects only. So for the scientists and other stuff who deal with chemical carcinogens it is very important to take necessary precautions.

L İ T E R A T Ü R

1. Haenszel, W., Kurihara, M. J. Nat. Cancer Inst. 40 : 43 - 68, 1968.
2. Searle, C. E. : Chemical Carcinogens and Their Significance for Chemists. Chem. in Britain., 6 (1) 5 - 10, 1970.
3. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risk of the Chemicals to Man, 3 : 271, 1973. Lyon.
4. Badger, M. et. al. : Mode of Formation of Aromatic Hydrocarbons in Human Environment. Nature, 187 : 663, 1958.
5. Vural, N. : Ankara Havasında ve Sigara Dumanında Benzo (a) piren ile Benz (a) antresen, Piren ve Antrasenin Spektroflorimetrik Metodla Tayini. Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu Yayınları 1973.
6. Biological Effects of Atmospheric Pollutants, Particulate Polycyclic Organic Matter. Nat. Acad. Sci. Washington DC. 1972.
7. Scott, T. S. : Carcinogenic and Toxic Hazards of Aromatic Amines. N. Y. : Elsevier, 1962.
8. Miller, E. C., Miller, J. A. Ann. Rev. Biochem. 28 : 291. 1959.
9. Ross, W. C. J. Biological Alkylating Agents. London. Butterworth, 1962.
10. Truhaut, R. (ed) : Potential Carcinogenic Hazards from Drugs, UICC Monograph. No. 7. Berlin. Springer. 1967.
11. Heidelberger, C. : Chemical Carcinogenesis. Ann. Rev. Biochem. 44 : 79, 1975.
12. Lijinsky, W. et. al. Nature. 239 : 165, 1972.
13. Lijinsky, W. et. al. J. Nat. Cancer Inst. 49 : 1239. 1972.
14. Preussmann, R., Eisenbrand, G. : Topics in Chemical Carcinogenesis. Tokyo Univ.-Tokyo Pres. 323. 1972.
15. Wogan, G. N., Newberne, P. M. Cancer Res. 27 : 2370. 1967.
16. Schoental, R. Nature 227 : 401. 1970.
17. Doll, R. et. al. Brit. J. Cancer 24 : 623, 1970.
18. IARC : Biological Effects of Asbestos, IARC Sci Publ. No. 8. Lyon 1973.

KİMYASAL KANSERİJEN MADDELERİN ETKİ MEKANİZMASI

Mustafa Akpoyraz*

Günümüzde birçok kimyasal maddelerin kanserijen oldukları kesinlikle bilinmektedir. Bunların sayısı oldukça fazladır. Kimyasal kanserijen maddelerin etki mekanizması, modern bilim dünyasının tam anlamıyla açıklanamamış önemli sorunlarından biridir.

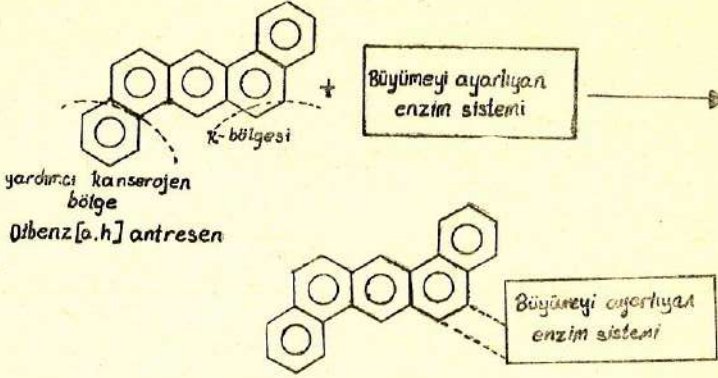
Son literatürler, kimyasal kanserijen maddelerin ya kuvvetli elektrofilik reaktifler olduğunu, ya da canlıda metabolik aktivasyona uğradıklarını ileri sürmektedir (1). E.C. Miller ve J.A. Miller'in (2) kanserijen maddelerin veya metabolik olarak aktif duruma gelmiş türevlerinin elektrofil olarak etkidikleri hipotezleri, birçok çalışmalarla destek görmüştür.

Bu görüşü, kanserijen maddelerin önemli bir sınıfını oluşturan polisiklik arenler (polinükleer aromatik hidrokarbonlar), açısından inceleyeceğiz (3).

Polisiklik arenlerin hücre sel makromoleküllere kovalent olarak bağlanabilmeleri için önce metabolik olarak aktiflenmeleri gerekir. Boyland (4) polisiklik aren molekülünde bir kanserijen bölgenin bulunduğunu ve bir de bu kanserijen bölgenin aktifliğini etkileyen bir yardımcı kanserijen yerin var olduğunu ileri sürmüştür. Bu yapı şekil 1 de, dibenz (a, h) antresen'in molekülünde gösterilmiştir.

Pulman - Dandel (4) teorisine göre K - bölgesi, molekül üzerindeki π elektronlarının yoğunluğunun en fazla olduğu yerdir. Bu teori, hidrokarbonların aktifliği ile K - bölgesinin aktifliği arasındaki ilişkiyi belirler. K - bölgesinden bağlanma, hücre transformasyonu için yeterli bir neden olduğu ve bağlanma için esas hedefin DNA olduğu tahmin edilmektedir. Deney sonuçları, polisiklik arenler içinde aren oksitlerinin en kuvvetli kanserijen maddeler olduğunu göstermiştir. Arenlerin, aren oksitlerine çevrilmesi membrane - bound cytochrome p - 450 monooxygenases'ler tarafından yapılır. K - bölgesi aren oksitlerine, sıra ile fenantren - 9,10 - oksit, benz [a] antresen - 5,6 - oksit, dibenz (a,h) antresen - 5,6 - oksit ve 3 - metil kolantren - 11,12 - oksit örnek olarak verilebilir. Bu oksitlerin yapı formülleri aşağıda gösterilmiştir.

* A.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya ve Kimya Kürsüsü Asistanı

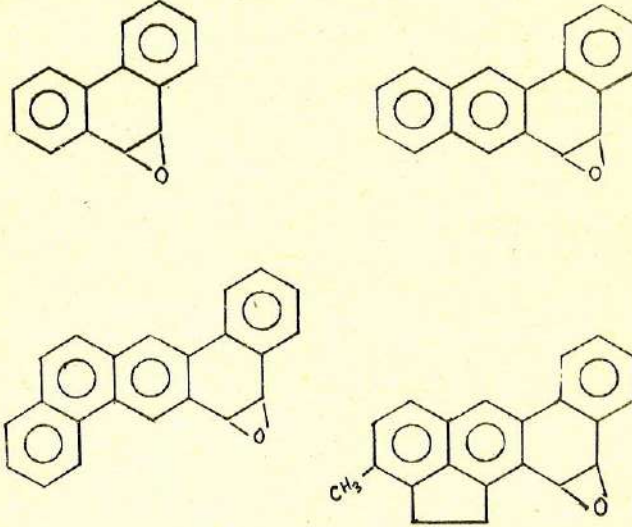


Şekil : 1

Şekil 1. Büyüme kontrol eden enzim sistemi bileşenleri ile kanserijen madenin bağlanmasının şematik gösterilişi.

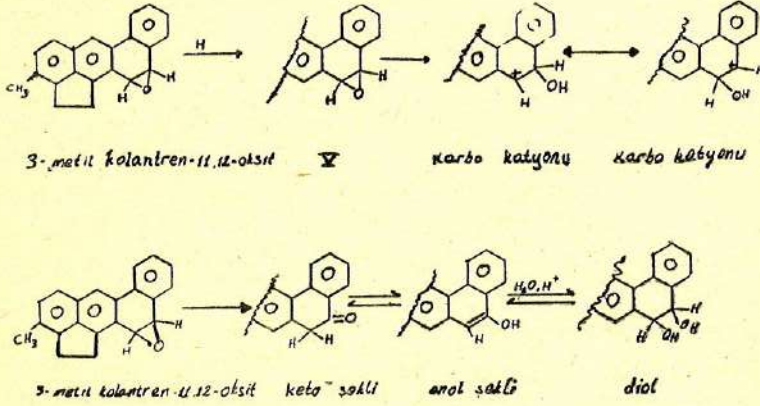
Bu oksitlerin, özellikle III ve IV ün, memelilerin hücre kültüründe kanserijenk transformasyona yol açan ana arenlerden çok daha aktif olduğu gösterilmiştir. Aren oksitler için 36,8°C de yapılan asit - katalizli halka açınımlı kinetik çalışmalarına göre reaksiyonların şu basamaklar üzerinden yürüdüğü anlaşılmaktadır.

V nolu ara üründe C - O bağ açılması, alkillenmemiş benz (a) antresen oksitin bağ açılmasından 70 kere daha hızlıdır. Buna göre K - bölgesi aren oksitlerinin düzenlenmesinin ara ürünleri ya karbo katyonlar, yada K - bölgesi dihidro-



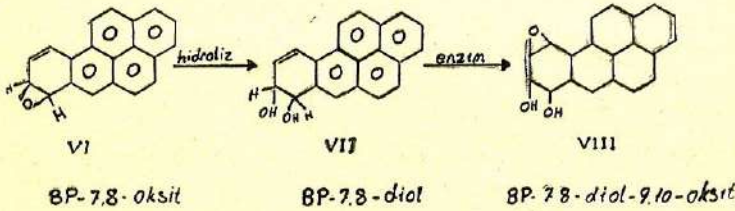
Şekil : 2

diollerdir. Gerçekten polisiklik arenlerin önemli metabolitlerinin fenoller olduğu bilinmektedir. Özellikle K - bölgesi karbo katyonları çevredeki çözücüyle rahatlıkla reaksiyon verirler. Buradan şu sonucu çıkarabiliriz. Metabolik olarak oluşan aren oksitlerinin hücredeki ara ürün karbo katyonları, makromoleküllerin hetero atomlarıyla SNI mekanizmasına göre reaksiyon verirler. Çünkü, hücresel makromoleküllerin çoğu zayıf nükleofil grupları taşırlar. Bu cins gruplar DNA ve RNA daki hidroksil, fosfat, amino ve proteinlerde ise tiyo, hidroksil ve amino grupları olabilir (3).



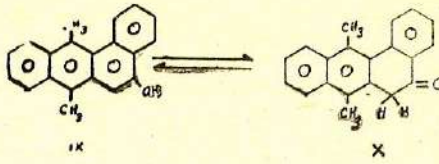
Şekil : 3 Şekil : 4

Bu görüşü destekleyen daha birçok çalışma vardır. Örneğin benzopyren (BP), için yapılan çalışmalarda Borgen (5) trans - 7,8 - dihidroksi - 7,8 - dihidro - benzopyrenin VII, benzopyrene göre ileri metabolizmada DNA ya çok daha yaygın bağlı olduğunu göstermiştir. BP yapısındaki maddelerin neden olduğu kanser mekanizması için önerilen hipotez şöyle özetlenebilir. Bu grubun en etkin metaboliti BP - 7,8 - oksittir.



Şekil : 5

Buna göre, BP - 7,8 - oksit önce diol VII ara ürününe hidratlanır. Kanser olayının başlamasından önce diol, oksit VIII'e dönüşür. Diol VIII, vücutta kararlı bir ön kanserojen fonksiyon sürdürürken, DNA'yı çevreleyen enzimler tarafından,

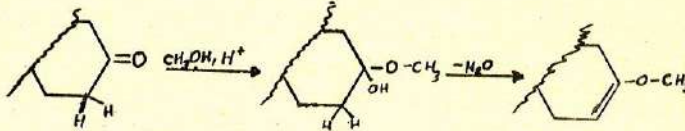


5-hidroksi-7,12-dimetil benz(a) antresen \rightleftharpoons 7,12-dimetil benz(a) antresen-5(6H)-on

Şekil : 6

aynı ortamda daha yüksek etkinliği olan kanserojen diol oksit VIII, üretilir. Bu son madde ile yapılan çalışmalar bunun, BP - 4,5 - oksitten 40 kere daha aktif olduğunu göstermiştir (5).

Bu konuda ileri sürülen önerilerden biride şudur : Çalışmalar bazı fenolik bileşiklerin DNA ve RNA'ya bağlandıklarını göstermektedir. Aren oksitlerin fenollere dönüşümü hızlı bir olaydır. Bunun tersi, yani fenolik maddelerin aren oksitlere dönüşümü termodinamik olarak pek tercih edilmez. M. S. Newman ve D. R. Olson'a (6) göre, 5 - hidroksi - 7,12 - dimetil benz (a) antresen, 7,12 - dimetil benz (a) antresen - 5 (6 H) - on ile fenolik tautomer halindedir. Yani IX maddesinin keto halinde bulunma eğilimi, 12 - metil grubundan dolayı sterik etkiden ileri geldiği düşünülmektedir. Keto - şeklinin çok daha aktif olması, bunu metabolik süreçlerde kanseri başlatıcı olduğu anlamı çıkarılabilir. Örneğin, keto şekli, oda sıcaklığında zayıf asidik ortamda CH_3OH ile yarı ketallere dönüştüğü, bunun da bir H_2O kaybederek metil eter verdiği gözlenmiştir.



Şekil : 7

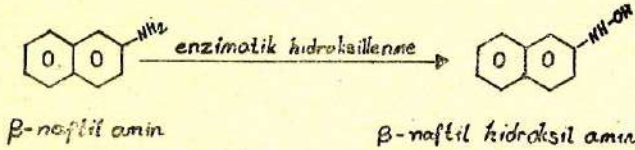
Bu araştırmacılar, 5,6 - dihidro - 7,12 - dimetil benz (a) antresen - 5,6 - oksit'in kanserojenik metabolizmada etkili olduğu görüşüne katılmamaktadır. Onlara göre dimetil benz (a) antresinin ketonik yapısı daha etkilidir. Çünkü bu madde, oksitlerden kolaylıkla elde edilebilmektedir.

AROMATİK AZOT BİLEŞİKLERİ

Bu gün birçok aromatik ve alifatik amin, amid ve N - hidroksi metabolitlerin ön kanserojen olarak etdikleri bilinmektedir. (7,8). Bunlar sıra ile N - hidroksi - 4 - asetil amino stilben, N - hidroksi - 4 - amine stilben, ∞ - naftil amin,

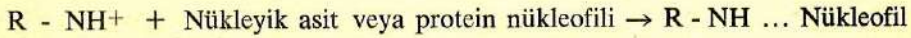
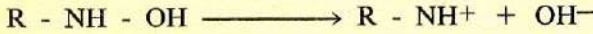
β - naftil amin, benzidin, 4 - amino difenil, o - toluidin ve füksin, auramin, p - di metil amine benzen gibi sentetik boyar maddeleridir.

Bu konuda, β - naftil aminin kansorejen etkileri ayrıntılı olarak incelenmiş ve kansere sebep olan maddenin kendisi değil vücutta enzimatik olarak hidroksillenmesi sonunda oluşan β - naftil hidroksil amin olduğuna inanılmaktadır.

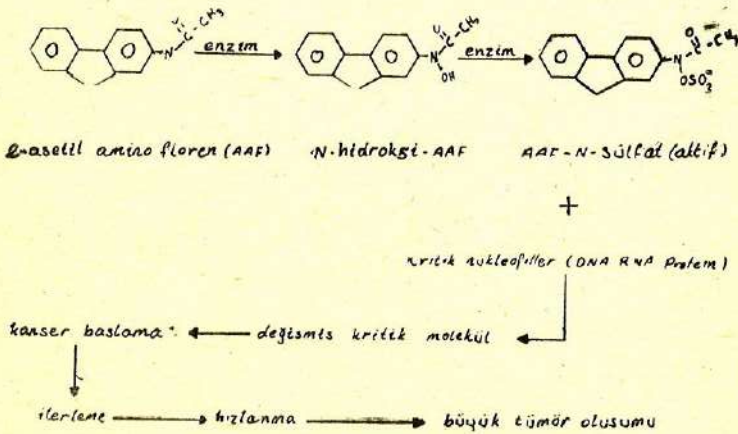


Şekil : 8

Buna göre, N - hidroksi metabolitler ana bileşiklerinden çok daha kanserojen maddelerdir (8). Bunların RNA, DNA ve proteinlerin önemli beş nükleofilik bileşenleri olan metiyonin, sistein, triptofan, tyrosin ve guanin ile bağlandıkları önerilmektedir. Mümkün görülen mekanizma şu şekilde yazılabilir.



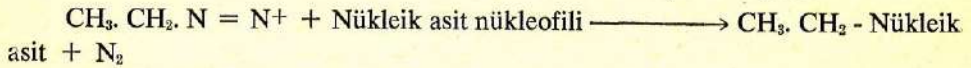
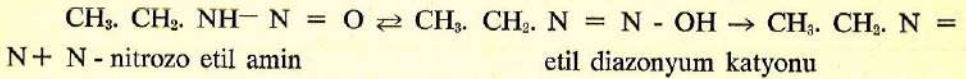
Bu bölümde, kimyasal kanserojenler arasında metabolik aktivasyonu en iyi anlaşılması olan 2 - asetil amino floren, başka bir örnek olarak incelenebilir. Asetil amino floren (AAF), metabolizma sonucu N - hidroksi - 2 asetil amino floren'e dönüşür. Bu ara ürün, ana bileşikten çok daha etkindir. Önerilen mekanizma şöyledir (10).



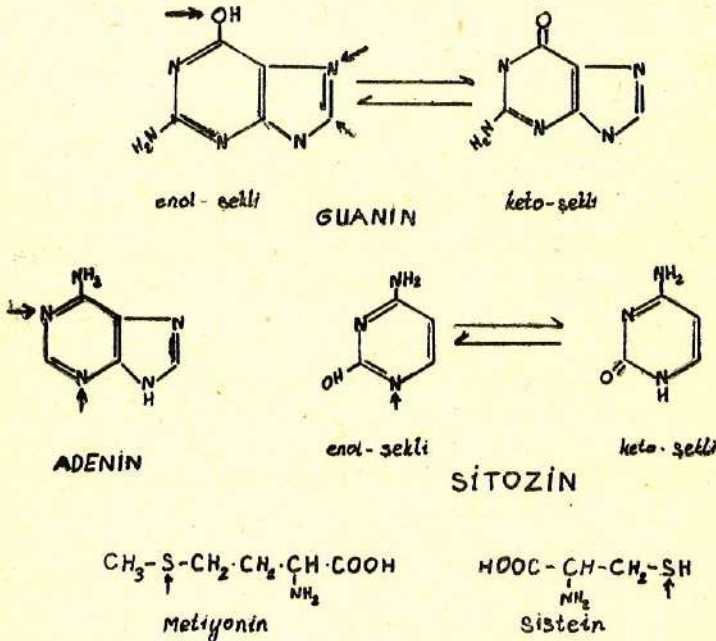
Şekil : 9

ALKİLLEYİCİLER VE N - NİTROZO BİLEŞİKLERİ

Dimetil nitroz aminin $(CH_3)_2N - NO$ karaciğerdeki kanserojen özelliğinin keşfi ile bu tür bileşiklerden birçoğunun kanserojen olduğu görüldü (7). N - nitrozo bileşiklerin kanserojen etkisi, diazo alkanların ara ürün olarak oluşmasına bağlanmaktadır. Bu ara üründen azot ayrılır. Ve geriye kalan karbonyum iyonu, nükleik asitleri alkiler. Buna göre kanserojen madde olan N - nitrozo etil amin için mekanizmayı şu şekilde gösterebiliriz.



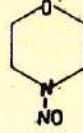
Görüldüğü gibi, neoplastik transformasyona yol açan kimyasal maddelerin elektrofil olarak etkimleri önemli özelliklerini teşkil etmektedir. Bu elektrofiller, guanin molekülündeki C - 6 oksijeni ile ve N - 7, C - 8 deki nükleofil atomlarla bağlanırlar. Ayrıca elektrofiller, adenine göre N - 8 ve N - 1 üzerinden, sitozine N - 3 yerinden ve proteinlerdeki metiyonin, sistein moleküllerinin nükleofil kükürt atomlarına bağlandıkları önerilmektedir. Adı geçen bileşiklerdeki aktif yerler oklarla gösterilmiştir.



Şekil : 10



N-nitrozo piperidin



N-nitrozo morfolin



N-nitrozo piperazin

Şekil : 12

metabolik kontrol içinde makromoleküllerin parçalanmasına dayanır. Çünkü, nitroz aminler ve dioksan çok kuvvetli hidrojen iyonu bağlama ve proteini bozma yeteneğine sahiptirler. Buna göre, adı geçen maddeler makro moleküllerin dizilişini, endoplazmik zarların morfolojisini ve enzimlerin konformasyonunu değiştirirler. Bütün bu değişimler, kanser oluşumunu indükleyici yönde rol oynarlar (7).

LİTERATÜR

1. Harvey, R.G., Goh S.H. and Cortez C. :
«K - region» oxides and Related Oxidized Metabolites of Carcinogenic Aromatic Hydrocarbons.
J. Am. Chem. Soc. 97 : 3468, 1975.
2. Beland, F.A. and Harvey, R.G. :
Reactions of «K - Region» oxides of Carcinogenic and Related Polycyclic Hydrocarbons with Nucleophiles.
J. Am. Chem. Soc. 98 : 4963, 1976.
3. Keller, J.W. and Heidelberger, C. :
Polycyclic «K - Region» Arene Oxides. Product and Kinetics of Solvolysis. J. Am. Chem. Soc. 98 : 2328, 1976.
4. Busch, H : Biochemistry of The Cancer Cell.
pp. 197, New York - London, 1962.
5. Yogi H., Hernandez O., Jerina D.M. :
J. Am. Soc. 97 : 6881, 1975.
6. Newman, M.S. and Olson D.K. : A new hypothesis Concerning the Reactive Species in Carcinogenesis by 7,12 - dimethyl benz (a) anthracene. J. Am. Chem. Soc. 96 : 6207, 1974.
7. Harris R.J.C. : Proceeding of the 9 th International Cancer Congress. pp. 35, Tokyo, 1966.
8. Busch, H. : Methods in Cancer Research. Vol. VI. pp. 222, New York - London, 1971.
9. Argus; J Nat. Cancer - Ins. 35 : 949, 1965.
10. Busch, H : Molecular Biology of Cancer pp. 377, New York, 1974.

YAYINLANACAK YAZILARDA DİKKATE ALINMASI GEREKEN HUSUSLAR

1 - Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası, Ankara Tıp Fakültesinin yayın organıdır. Tıbbi orijinal yazılar, tercüme tıbbi yazıları, yerli ve yabancı tıbbi yayın referatlarını, tıp dünyasından haberleri, Fakülte yayınlarının yazılarını, tıp kongre ve toplantılarını yayınlar.

2 - Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası iki ayda bir çıkar; altı sayı bir cilttir.

3 - Başka yerde yayınlanan yazılar mecmuaya alınmaz. Tercüme eser sahibinin müsaade belgesi bulunmadıkça mecmuaya konulmaz. Negredilen yazıların telif hakkı Ankara Tıp Fakültesine ait olup Fakültenin müsaadesi olmadıkça tamamı bir mecmuaya alınmaz.

4 - Makale sahiplerine ücretsiz olarak 50 adet ayrı baskı verilir. Ücret karşılığında dahi olsa fazlası yapılmaz.

5 - Mecmuaya gönderilen yazılar yayınlansın yayınlanmasın iade edilmez.

6 - Orijinal yazılar ve delemeler 15. Observasyonlar 5 daktilo sahifesini geçmemelidir. Daha uzun yazıları tertip heyeti kısaltmakta serbesttir. Metinler daktilo ile 21x30 cm. lik standart daktilo kâğıtlarına ve sahifenin bir yüzüne iki satır aralıklı olarak yazılmalı, sahifenin sağ ve solunda ikişer cm. aralık bırakılmamalıdır. Pelür kâğıdına yazılmış nüshalar kabul edilmez.

7 - Çalışmanın yapıldığı yer bir müesseseye ise o müessesenin adı yazı başlığının üstüne yazılmalıdır. Başlıklar metne uygun kısa ve açık ifadeli olmalıdır. Yazarın adı başlığın alt ve ortasına konmalı, yazarlar birden fazla ise isimler yan yana yazılmalıdır. Yazarın akademik titri ve adresi, adının sonuna konulacak bir yıldız işareti ile birinci sahifenin altında not halinde bildirilmelidir.

8 - Metin içinde kapital veya espase yazı kullanılmamalıdır. İtalik kelimelerin altı çizilmelidir. Yazı sonunda 10 satırdan az olmamak üzere Türkçe özet bulunmalı ve bu kısım ve makalenin başlığı Almanca, Fransızca, İngilizce dillerinden birine veya arzu edilirse her üçüne çevrilmelidir. Yazıların fikir ve muhteva mesuliyeti yazarlara aittir. Metinde literatür numaraları parantez içinde satırla aynı sırada gösterilmelidir. Yazıların bölümleri aşağıdaki sıraya uygun olmalıdır. Giriş, Materyal ve Metod, Bulgular, Tartışma, Özet Yabancı dilde özet ve literatür. Yabancı dildeki özetler aynı dilde başlık ihtiva etmemelidir.

9 - Resimler net olmalı ve parlak fotoğraf kâğıdına basılmalıdır. Diyagram ve şemalar çini mürekkebi ile beyaz parlak kâğıda veya kartona çizilmelidir. Bunların arkasına yazar adı, makale başlığı ve şekil numarası yazılıp ayrı bir zarf içinde yazıya eklenmelidir. Klişelerin konulacağı yerler müsveddede işaretlenmelidir. Şekil altı yazılar metin dışında ayrı bir sahife kâğıdına yazılmalıdır.

10 - Kongre ve toplantı tebliğlerinde, yer tarih, münakaşaya katılanların adları bulunmalıdır.

11 - Literatür ya metindeki referans sırasına veya otörün soyadına göre alfabetik olarak düzenlenmeli ve numaralanmalıdır. Literatürün tertibi aşağıdaki sıraya göre olmalıdır :

a) Mecmualar : Yazarın soyadı, adının ilk harfleri, yazının başlığı, derginin kısaltılmış adı, volüm numarası (altı çizilmelidir) referansın ilk sayfa numarası, yıl. Mecmua isimleri (Index Medicus) ta verilen listeye göre kısaltılmalıdır.

b) Kitaplar : Yazarın soyadı, adının ilk harfleri, kitabın ismi, kaçınca baskı olduğu, tâbibin adı, bulunduğu şehir, yıl.

Literatürde kullanılacak punto, yazı işaretleri ve noktalama aşağıdaki örneklere uygun olmalıdır :

1 - PALMER, H. D. : Stroptococcus viridans bacteriemia following extraction of teeth : J. A. M. A., 113 : 1788, 1934.

2 - WILBUR, D. L. : WOOD, D. A. : Primary carcinoma of the liver : Ann. Int. Med 20 : 453. 1944.

3 - BALLEY, P. : Intracranial Tumors. s : 424-430, 2. ed., Charles Thomas, Springfield, Illinois, 1948.

12 - Mecmuaya gönderilecek yazılarda imlâ ve terminoloji yönünden aşağıdaki noktalar dikkate alınmalıdır. Anatomî isimlerinin Lâtinceleeri kullanılmalt ve bunlar orijinal imlâsi ile yazılmalıdır. (Pelvis renalis. Ductus thoracicus gibi). Tıp dilimizde muhtelif sinonimleri mevcut olan hastalık isimleri ve terimlerde mevcutsa Lâtinceleeri yaşayan dillerdeki sinonimlerine tercih edilmelidir (Erytheme nouveau yerine Erythema nodosum, otite moyenne yerine otitis media kullanılmaltır). Gündelik tıp dilimize yerleşmiş terimler telâffuzlarına uygun şekilde Türkçe imlâları ile yazılmalıdır (Tansiyon, siyanoz, şok gibi). Sifat ve izafet terimleri Türk dili kurallarına uygun hale getirilmeye çalışılmalıdır (peritonit tüberküloz yerine periton tüberkülozu, túbaj duodenal yerine duodenum túbajı gibi). Yazar tarafından yabancı dildeki imlâsi ile dizilmesi lüzumlu görülen terim ve terkipler tırnak içine alınmalı ve italik dizilebilmesi için müsvedde de altları çizilmelidir („Target cell", „petit mal", „früh infiltrat" gibi).

Mecmua ile ilgili yazıların Ankara Tıp Fakültesi (Sihhiye - Ankara) Yayın Komisyonu Başkanlığına hitaben yazılmış bir yazıya ekli olarak iki nüshasının gönderilmesi ve bu yazıda makaledeki şekillerden orijinal olanların bildirilmesi rica olunur.

A. Ü. TIP FAKÜLTESİ TARAFINDAN

1977 ve 1978 YILINDA YAYINLANAN KİTAPLAR

GASTROENTEROLOJİYE GİRİŞ

(Prof. Dr. Zafer Paykoç Prof. Dr. Hamdi Aktan) 192 Sayfa 25 TL.

SİNDİRİM FİZYOLOJİSİ

(Prof. Dr. Fikri Özer) 144 Sayfa 30 TL.

SİNİR HASTALIKLARI SEMİYOLOJİSİ

(Prof. Dr. Sami Gürün - Prof. Dr. Adnan Güvener,-
Prof. Dr. Doğan Öge, - Prof. Dr. Vefik Kırçak,-
Prof. Dr. İsmet Çağlar, - Doç. Dr. Kemal Bilgin) 592 Sayfa 60 TL.

AKCİĞER KİST HİDATİKLERİ

CERRAHİ YÖNTEMLERİ

(Prof. Dr. Erdoğan Yalav, - Op. Dr. İ. Ökten) 88 Sayfa 15 TL.

PROPEDEÖTİK (KADIN DOĞUM)

(Prof. Dr. Ş. Çanga, - Prof. Dr. İ. Önder) 532 Sayfa 60 TL.

DERİ VE ZÜHREVİ HASTALIKLAR

(Prof. Dr. A. L. Tat, - Prof. Dr. A. Akçaboy,-
Prof. Dr. N. Erbakan, - Prof. Dr. A. N. Or,-
Prof. Dr. A. Taşpınar, - Doç. Dr. A. Gürler) 430 Sayfa 55 TL.

KIRIK VE ÇIKIKLARIN TEDAVİSİ

(Prof. Dr. Rıdvan Ege) 552 Sayfa 70 TL.

DENEYSEL FİZYOLOJİ

(Prof. Dr. Mehmet Akçay) 96 Sayfa 25 TL.

FİZİK II

Prof. Dr. Ziya Güner 308 Sayfa 35 TL.

PLAZMA MEMBRANININ YAPISI

VE FONKSİYONLARI

(Prof. Dr. Rüknettin Tanalp) 36 Sayfa 12 TL.

GENEL HİSTOLOJİ

(Prof. Dr. Aliye Erkoçak) 318 Sayfa 75 TL.

HAREKET SİSTEMİ TRAVMATOLOJİSİ

(Prof. Dr. Rıdvan Ege) 693 Sayfa 70 TL.

PSİKOSOMATİK TIP

(Prof. Dr. Abdülkadir Özbek) 317 Sayfa 35 TL.

DOĞUM OPERASYONLARI

(Prof. Dr. Ali Gürgüç) 549 Sayfa 60 TL.

Yukarıdaki Kitaplar A. Ü. Tıp Fakültesi Kitap Satış
Bürosundan Temin Edilebilir.