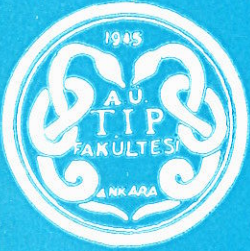


ANKARA ÜNİVERSİTESİ

Tıp Fakültesi MECMUASI

The Journal of the Faculty of Medicine
University of Ankara



Cilt : 41

Sayı : 2

1988

**YAYIN KOMİSYONU
BAŞKANI**

Prof. Dr. Hayatlı EKMEN

YAYIN YÖNETMENİ

Prof. Dr. R. Kâzım TÜRKER

ÜYE

Prof. Dr. İsfendiyar CANDAN

ÜYE

Prof. Dr. İ. Hakkı AYHAN

ÜYE

Doç. Dr. Yücel KANPOLAT

ÜYE

Doç. Dr. Nurl KAMEL

ÜYE

Doç.Dr. Abdülkadir DÖKMECİ

ÜYE

Doç. Dr. Fikri IÇLI

ÜYE

Doç. Dr. Çetin EROL

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



Tıp Fakültesi

MECMUASI

Cilt : 41

1988

Sayı : 2

İÇİNDEKİLER

ARAŞTIRMALAR :

Diz eklemine osteoartritinin tedavisinde yüksek tibial osteotomi (İlker Çetin)	175
Viral Hepatiter 810 hastaya ait klinik ve laboratuvar gözlemler (Kamil Gültaş)	183
İnsan lökosit antijenleri ve periyodik hastalık (Negüz Sümer)	195
İnsan eritrosit aldehit dehidrogenazının kısmen saflaştırılarak kinetik özelliklerinin incelenmesi (Zuhal Yurtaslanı)	211
Proksimal N. ulnaris kompresyon sindromunda M. epitrochleo-Anconaeus'un Sorumluluğu «11 olgu üzerinde» (Ülkü Güney)	223
CAPD tedavisinin trombosit fonksiyonlarına etkisi (Oktay Karatan)	243
Türkiye'de okul çağı öncesi çocuklarda laktaz yetmezliği (Ali Özden)	253
Soğuk stresi uygulanan surrenal medullası adrenal hücrelerinde ışık ve elektron mikroskobu düzeyinde gözlenen değişikliklerin incelenmesi (Yüksel Saran)	265
Koroner bakım ünitemizde akut myokard infarktüsü aritmilerinin araştırılması (Metin Özenci)	289
İdrar yolu enfeksiyonlarında izole edilen bakteriler (Hatice Özenci)	299
Türk toplumunda serum parametrelerine ait biyokimyasal referans değerlerin tesbiti (İsmail Hakkı Gökhan)	305
İnce ve kalın barsak tümörlerinde transabdominal ultrasonografinin değeri (S. Karayalçın - A. Dökmeci - N. Örmeci - A. Reşit - Ö. Uzunlifoğlu)	327
Artiküler Kondrokalsinozis (Bir olgu nedeniyle) (Ümit Ölmez - Güner Tokgöz - Huriye Sencer - Murat Duman - Ömer Kaya)	341

Safra kesesi sıvısından izole edilen klebsiella serotipler (Hatice Özenci - Mehmet Kıyan)	355
Laringoskopi ve endotrakeal entübasyon sırasında kafa içi basınç artışının lidokain ile önlenmesi (Y. Keçik - B. Saygın - N. Çanakçı - A. Uysalel)	359
Öğrencilerde ve öğretmenlerde sigara içimi ile ilgili tutum ve inanışlar (Ali Kocabaş)	365

VAK'A TAKDİMİ :

Pyelo-Kaliseal divertikül (Bir olgu nedeniyle) (Osman Özteke - Hamit Ersoy Ziya Kırkalı - Orhan Yiğitbaş - Maksut Demir)	381
--	-----

DERLEME :

Osteoartroz Etyopatogenezi (Mesut B. Atay, Ferhat Cantürk)	385
Medulla Spinalis Yaralanmalarının Sonra Görülen Heterotopik Ossifikasyon (H O) (Vesile Sepici, Nesrin Bölükbaşı)	391
İmmün Sistem Hücrelerinin Yüzey Özellikleri (Yüksel Saran)	399
Vefat Eden Hocalarımız:	I

ANKARA ÜNİVERSİTESİ



Tıp Fakültesi

MECMUASI

The Journal of the Faculty of Medicine
University of Ankara

Volüme : 41

1988

Number : 2

CONTENTS

RESEARCH WORKS :

High tibial osteotomy in the treatment of osteoarthritis of the knee (İlker Çetin)	175
Presentation of the clinical and laboratory aspects in 810 cases of viral hepatitis (Kamil Gütan)	183
The human leucocyte antigens and periodic disease (Negüz Sümer)	195
Partial purification of human erythrocyte aldehyde dehydrogenase and investigation of its kinetic properties (Zuhal Yurtaslan)	211
The role of m. epitrochleo-anconaeus in proximal nervus ulnaris compression syndrome (Analysis of 11 cases) (Ülkü Güney)	223
The effect of CAPD in platelet functions (Oktay Karatan)	243
Lactase deficiency in Pre-School Turkish children (Ali Özden)	253
The changes in adrenaline cells of adenal medulla due to cold stress. Light and electron microscopic studies (Yüksel Saran)	265
Arrhythmias in acute myocardial infarction (Metin Özenci)	289
Bacteria isolated from urinary tract infections (Hatice Özenci)	299
The establishment of biochemical reference values of serum parameters in Turkish community (İsmail Hakkı Gökhan)	305
The value of transabdominal ultrasonography in small intestine and colon tumors (S. Karayalçın - A. Dökmeçi - N. Örmeci - A. Reşit - Ö. Uzunalimoğlu)	327
Articular Chondrocalcinosis (A case report) (Ümit Ölmez - Güner Tokgöz - Huriye Sencer - Murat Duman - Ömer Kaya)	341

Klebsiella serotypes isoated from the gallbladder bile (Hatice Özenci - Mehmet Kıyan)	355
Prevention of the increase in intracranial pressure during laryngoscopy and endotracheal intubation (Y. Keçik - B. Saygın - N. Çanakçı - A. Uysalel)	359
Attitudes and beliefs of students and teachers toward smoking (Ali Kocabaş)	365

CASE REPORT :

Pyelocalyceal diverticula pyelocalyceal diverticula (Osman Özteke - Hamit Ersoy - Ziya Kırkalı - Orhan Yiğitbaş - Maksut Demir)	381
Obituary	I



Prof. Dr. Kâmile ŞEVKİ

1906 - 1987

Profesör Kâmile Şevki, 1906 yılında İstanbul'da doğdu. Avukat M. Şevki bey ile F. Rahime hanımın kızıdır. İstanbul Darülfununu Haydarpaşa Tıp Fakültesini 1930 yılında bitirdi; aynı fakültenin patoloji bölümünde uzmanlığını tamamladı. 1933 - 35 yılları arasında bilgi ve görgüsünü arttırmak için Berlin Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Bölümünde çalışmak üzere İstanbul Üniversitesince Almanya'ya

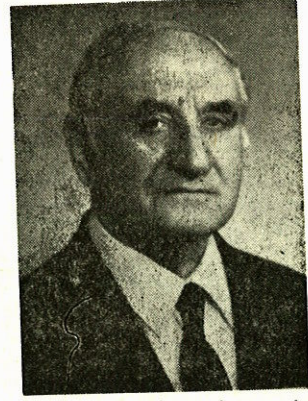
gönderildi. Profesör Hamdi Suat'ın direktörlüğünde Profesör Robert Roessle ve Profesör Robert Mayer'in laboratuvarlarında patoloji bilgisini ilerletti. 1935 - 45 yılları arasında Ankara Numune Hastahanesi Patoloji uzmanlığını üstlendi; laboratuvarları geliştirerek bütün Anadolu'ya hizmet verecek bir merkez durumuna getirdi. Ankara Üniversitesinde Tıp Fakültesinin açıldığı 1945 yılında Histoloji ve Embriyoloji Profesörlüğüne atandı. Bu kürsüyü kurup geliştirdi. 1959 - 62 yılları arasında Amerika Birleşik Devletlerinin Philadelphia kentindeki Pennsylvania Üniversitesi Anatomi Departmanında konuk öğretim üyesi olarak bulundu. Elektron mikroskobu laboratuvarında araştırmacı olarak çalıştı.

Kuruluşunda atandığı Ankara Tıp Fakültesine 1976'da yaş haddinden emekli olunca ya kadar aralıksız hizmet verdi; hocalar, öğrenciler yetiştirdi. Yarım yüzyıla yaklaşan profesyonelliğinde hep akademik çizgide ilerledi. Sağlam bilgi birikimini yetiştirdikleriyle çevresine cömertçe aktardı. Böbreküstü bezi medullası ve lenfoid doku stimülasyonu üzerindeki araştırmalarının sonucundaki yayınları dünya bilim literatürüne referanslarıyla yerleşmiş bulunmaktadır. Ders kitabıyla birlikte yurtiçi ve yurtdışı araştırma, öğretim ve mediko-sosyal konularını kapsayan kırktan fazla yayını vardır.

Profesör Kâmile Şevki 3 Ekim 1987'de Ankara'da sükûnet içinde öldü. Bir üst düzey İstanbul hanımefendisi gustosunu genç Cumhuriyet toplumuna kolaylıkla benimsetti; saygınlığı yıllarla kökleşti. Çevresinde yetişen akademisyenlerle değerleri kalıcı olacaktır.

Prof. Dr. Meral TEKELİOĞLU

1902'de Erzurum'da doğmuştur. 1926'da İstanbul Tıp Fakültesini bitirmiş ve askeri tabip olarak çalıştıktan sonra 1934'te Dahiliye ihtisasını tamamlamıştır. Daha sonra Üniversiteye ihtisap etmiş ve 1945'te Ankara Tıp Fakültesinde Profesör olmuştur. Mesleki çalışmalar yanında sosyal çalışmalarda da bulunmuştur ve 1948'de Ulusal Verem Savaş Derneklerinin federasyon



çatısı altında birleşmelerinde ve verem savaş kampanyalarının gerçekleştirilmesinde önemli çalışmalar yapmıştır. 1949'da Tıp Fakültelerinde, Fizyoloji Kürsülerinin kurulmasında önemli hizmetler vermiştir. 1952 - 1954 yıllarında Ankara Tıp Fakültesi Dekanlığı yapmıştır. Ayrıca Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı, Kızılay Derneği Başkanlığı, Yüksek Sağlık Şurası üyeliği ve Ankara Tabipler Odası Başkanlığı görevlerinde de bulunmuştur. Verem savaşında nüfus planlaması ve üniversite reformu gibi önemli konularda büyük katkıları olmuş ve sağlık hizmetleri ile ilgili olarak hekimlerin ve her düzeydeki personelin yurt içinde ve dışında eğitimlerini desteklemek suretiyle de önemli hizmetler vermiştir. Ankara Tıp Fakültesi görevinden 1973 yılında emekli olup, iki yıl öncesine kadar Verem Savaş Derneği Başkanlığı yürütmüştür. Mesleki, bilimsel, halkı eğitici ve genel kültür alanlarında 200'den fazla yayını vardır.

Ülkemizde verem savaşının planlanmasına, düzenlenmesine, gerekli izleme ve tedavi kuruluşlarının gerçekleştirilmesine, Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Ana Bilim Dalının gelişmesine ve bu alanda hekimlerin eğitimine olan katkıları nedeni ile Türkiye Bilimsel ve Teknik Araştırma Kurumu tarafından Hizmet öldüü verilmiştir.

Prof. Dr. Nusret KARASU ile ilgili bir anım

Prof. Dr. Nusret Karasu (1902 - 1987) kişiliğiyle, benim mensubu olduğum kuşağın da Ankara Ü. Tıp Fakültesindeki öğreniminde, ilkin iç hastalıkları hocası, sonra göğüs hastalıkları kliniğinin kurucu hocası ve dekan olarak, büyük bir feyiz kaynağı olmuştur. Onun seçkin kişiliğini, yılların akışı içinde yakından tanımak mutlu bir rastlantıdır. O, öğrencilerinin ve kendisini tanıyanların gözünde, az ve öz konuşan, düşünce ve eylemi tutarlı, insan yetiştirmekten zevk duyan, veremin amansız düşmanı, zengin deneyimli bir hekim-hoca, haksızlık ve görevi kötüye kullanma karşısında kesin tepki gösteren vatansever bir insan, hatta bir devlet adamı kişiliğiyle seçkinleşmiş insanlardan biriydi. Prof. Dr. Karasu, Ankara Ü. Tıp Fakültesi Morfoloji Binasının açılış günü yaptığı özlü konuşmasında, «Devletler ordularıyla savunur fakat kurumlarıyla yaşar» derken, devlet adamı kişiliğini anlamlı bir biçimde bir kez daha açıklamıştır.

Burada hocam Karasu ile ilgili bir anımı anlatmak istiyorum.

Prof. Dr. Karasu'nun emeklilik dönemine rastlayan yıllar içinde, doğa, bilim ve tıp kavramlarına ilişkin, özgün yorumları derleyerek, bir kitap halinde yayınlamayı amaçlayan bir çalışmaya girişmiştim. Bu amaçla ziyaret ettiğim hocalarım arasında Karasu da vardı. Her zamanki olgun ilgisini bir kez daha bulabilmenin güvenci içinde, kendisine amacımı anlatarak, özgün yorumunu dilemiştim. Sözüm bitince, bana başarı dileyip, kesin ve yakın bir tarih vererek, yazısını istersem kendisinden alabileceğimi, istersem adresime gönderebileceğini ifade etti. Söylediği tarihte yeniden ziyaretine gittiğimde özel yazısı hazır ve okunmasına yardımcı olur düşüncesiyle, kendiliğinden bir nüshasını da daktiloda yazdırıp imzalamış bulunmaktaydı. Onun bu yorumu, orijinal biçimiyle, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası'nda bir onur sayfası olarak yayınlandı.

Anısı önünde saygıyla eğilirim.

Ankar, Ağustos 1987

Dr. Mehmet Cemil Uğurlu

Prof. Dr. Nezihe ENACAR'ın konuşması :

1949 yılında Dahiliye asistanı olarak Hacamızın Kliniğinde ihtisasa başladım. Bir süre sonra Hocamız Göğüs Hastalıkları Kürsüsünü, o zamanki adı ile Fizyoloji Kürsüsünü kurdu. İlhan Vidinel, Orhan Öger, Hanri Nalbantoğlu ve ben ilk Fizyoloji Kliniği asistanları idik. Selahattin Akkaynak, Necdet Menemenli ve Ragıp Üner Hocalarla birlikte Dernek Hastanesinde kurulan bu küçük ünite zamanla gelişti; yıllar, yıllar sonra yetiştirdiği, bugün Türkiye'nin her yanında çalışan Uzman Doktorlar ve Öğretim Üyeleri ile örnek bir ilim yuvası haline geldi.

Sevgili Hocamızın en büyük özeliği Klinikte oluşturduğu karşılıklı sevgi, saygı anlayışı idi. Yıllar boyu, farklı karakterlerdeki arkadaşların el an sevgi dolu, ahenkli çalışmalarını sürdürmeleri değerli hocamızın yerleştiği bu geleneğin sonucudur.

Hocamız bize daima en iyi, en başarılı olmamızı ister, teşvik eder, bizlere her zaman değer verirdi. En sıkıntılı, en iyi günlerimizde arkamızda idi. Benim hayatımın çok felaketli bir döneminde gerçek bir baba şefkati ile elimden tuttuğunu hiç unutamam; yine Türkan Akyol'la Doçentlik sınavlarına girdiğimiz ve çok heyecanlı olduğumuz bir dönemde bizi yanına çağırıp «bunlar hocaların en şerefli günleridir» diyerek ikimizi de mutlu ettiğini anımsıyorum.

Bugün Ülkemizde Nusret Karasu ismi, üstün eğitici kişiliğinin yanı sıra, verem savaş alanındaki öncülüğü ve unutulmaz hizmetleri ile tükenmeyecek bir efsane olmuştur.

Onun bizlere aşıladığı insanlık sevgisi, çalışma disiplini, sürekli daha iyiye ve ileriye ulaşma azmini, bizden sonraki kuşaklara aynen ileticeğimize önünde söz veriyoruz.

Rahat uyu sevgili hocam, ektiğiniz tohumlar sürekli yeşerdikçe, anılarınız kalbimizde yaşayacak ve bizi aydınlatmayı sürdürecektir.

NUSRET KARASU'YA AĞIT

Karasu susmuş
Bitirmiş söyleyeceklerini
Dağlar da susar gizemli
Büyüttü seksen beş yıl
Yaşamında erdemi

Karasu hekimdi
Sildi ülkemizden
Yüzyıllık veremi
Kurtardı nice hastaları
Ölümden korkmazdı ki

Karasu bir okuldu
İnsanlar yetiştirdi
Sevgiyle akılla bilimle
Kurumlar yarattı yeni
Ulusumuz bilir değerini

Karsu hocamız gitti
Yanık yüreğimizde anısı
Öylesine sıcak ki.

Ağustos 1987
Mehmet Cemil UĞURLU

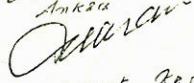
Tabii, toplumdan mespekliyor? Toplum ondan ne istiyor?

Yasayışlarımız tabii olarak bedelini ölmeye, onunda veriyoruz.
Görünüşte bu topluma rey kapattık Bayolla toplumda gezilebilir
varlık olduğuna peşinliğine çalışır. Var gelince bir varlık olduğuna
örne kendü insan, sonra da toplum içinde.

Bu arada duyulanma sağlama yöntemleri, ilaçlar, yeni cerrahi
gününlerin organ değişimlerine kadar gelince toplumun Basantur. hernele
yazık her bir ölmeye başlıca. bileceğimize inanılmaz pek çok.
Sonra yeni tıbbi cihazların gelince başlıca likler umutları karşı
Yeni basantur, yeni umutlar getirebilir

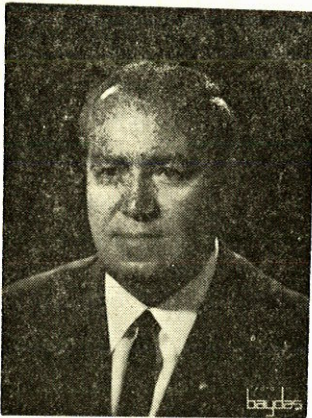
Ben bu karmaşıklik içinde insanlığın tıptan beklediğini
kayıp bir ay olarak veren bir grubun umut olduğum görecek
örnelemler

Bunlardan biri Komünist kökenlik öbürü ise tabii olan
kater olmasın her yıl ile doğrudan eli medel insanın ruhumu
daha doğrudan insanlığı ruhumunda dengede ve düzende tutarlar.
Genceliği doğrudan değişmez karallanlar kate içinde sağlıkta,
başarıda ve kayıpla olduğu kadar bunun tam tıbbi olan durumlarında
düğünleri bir olay kate içinde olduğu gibi (Dici) tutan bir
inanma verilebilir "Tıp" tıbbiyeğe büyük bir merak olur

6 Subat 1979
Ankara

Dr. Nusrat Karasu

Doğa, insan ve tıp, Britian'ın
zincirini halkaların meydana getirdikleri
Doğada insanı yarayan gelişmeler ve ilerlemeler
nein gerekli bir şey var. İnsan da zaten
doğanın bir parçası. Doğanın düzenli bir
şekilde sürüp gitmesi esastır. Bu doğanın
huzulunun insanı, kavgasının ise düğelttiğini
nein bir takım tedavilere gereksinime var
Bir takım serum insanı uygulanan bölümlerine
Tıp sanatı doğanın. Bu sanata Namluluk emekler
Doğanın bir kızıdır dömüktür. 27 2. 979

Dr. Avni Duraman
Ankara Tıp Fak. Cerrahi
Kursu Başkanı
Doğanın yeni ve tarih
1911



AVNİ DURAMAN

1911 de İstanbul'da doğdu. 1936 da İstanbul Tıp Fakültesini askeri öğrenci olarak bitirdikten sonra çeşitli askeri görevlerde bulundu. «Endertharitis'lerde Değişik Cerrahi Gelişimler» konulu tezi ile Genel Cerrahi Uzmanı olmuş ve 1942 - 1949 arasında İstanbul Deniz Hastanesi ve Ankara Mevki Hastanesi Operatörlüğünde bulunan Avni DURAMAN 1948 de «Düztabanlık ve Düztabanlığın Cerrahi Yöntemlerle Tedavisi» konulu tezini verip sınavları bitirerek ya Rossili Enstitüsüne geldi.

1958 de Profesörlüğe yükseldi. Emekli olduğu 1981 e kadar 23 sene Ortopedi ve Travmatoloji Kürsüsü (Anabilim Dalı) Başkanlığında bulundu. Bir kitap ve bir çok araştırması yayınlanan Avni DURAMAN yerli ve yabancı bir çok bilimsel dernek üyesidir.

Onu 3 Ağustos 1987 de tatilde bulunduğu Kuşadası'nda kaybettik ve dileğine uyararak Kuşadasında ebedi istirahatına teslim edilmiştir.

Avni Hocanın yukarıdaki klasik yaşam öyküsünü tamamlayan cümlelerin arası onun sevecen, insancıl, paylaşıcı, birleştirici, sanatkar ve iyilik sever meziyetleri ile dolup taşmaktaydı.

O, insanları ve olayları daima iyimser olarak yaklaşan, kötü ve kötülüğü düşünmeyen ve yetenekli elemanları toplamada büyük özveri gösteren sevgi dolu, pembe beyaz yanakları ve insanı rahatlatan yumuşak bakışlarını manâlandırđı mütebessüm Çehresi ile nazik bir İstanbul efendisiydi.

Onu kısaca tanımlamak gerekirse ailesine, görevine, mesleğine, dostlarına ve san'atına tutkulu örneği az kalan nadir insanlardandı.

Ortopedi Kliniği

Prof. Dr. Avni DURAMAN

(1911 - 1987)

M. Cemil UĞURLU*

yaşayıp gelişmesi ve ilerlemesi için her şey var. İnsan da zaten doğanın bir parçası. yaşayıp gelişmesi ve ilerlemesi için her şey var. İnsan da zaten doğanın bir parçası. Doğanın düzenli bir şekilde sürüp gitmesi esastır. Bu düzenin bozulmaması için, bozulmuş ise düzeltilmesi için bir takım tedbirlere gereksinme var. Bu tedbirlerin insana uygulanan bölümüne tıp sanatı diyoruz. Bu sanata verilecek emekler Doğanın ta kendisine dönüktür. 27.2.1979 (3).

Prof. Dr. Avni DURAMAN
Ankara Tıp Fakültesi Ortopedi
Kürsü Başkanı

Doğum yer ve tarihi :
İstanbul - 1911

Prof. Dr. Avni Duraman, 3 Ağustos 1987 tarihinde, yaşamdan sonsuza dek ayrıldı. 1911 Yılında İstanbul'da doğan, 1936 yılında İstanbul Ü. Tıp Fakültesini bitiren Dr. Duraman, 1942 yılında ortopedi ihtisasını tamamlamıştır (1). O, Ankara Askeri Mevki Hastanesinde uzman olarak çalıştığı bir dönemde, 1948 yılında, Ankara Üniversitesi Rektörlüğünce açılan Ortopedi ve Çocuk Cerrahisi doçentliği sınavını başarmış ve 29.8.1949 tarihinde Ankara Ü. Tıp Fakültesi Ortopedi Kliniği Doçentliğine atanmıştır. Onun bundan sonraki akademik yaşamı, bu klinikte yasal yaş durumundan dolayı emekli olduğu 13.7.1981 tarihine dek kesintisiz sürmüştür. O, onurlu yaşamının bu döneminde, 6.4.1958 tarihinde profesörlüğe, 27.10.1958 tarihinde aynı kliniğin kürsü başkanlığına atanmıştır.

Prof. Dr. Avni Duraman, otuz yılı aşkın öğretim döneminde engin bir tevazu, ciddi bir ekip çalışması içinde Ankara Ü. Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Kliniğinin gelişi-

minde, modern tıbbi izleyen ve uygulayan bir düzeye gelmesinde, saygın bir emek vermiştir. O, deneyimli ve iyi niyetli bir klinik hocası kişiliğiyle, çevresinden beklentilerini ve istediklerini, kendi yaşamıyla etkili biçimde örneklemiş uygar bir insandı. Duraman hoca, kendisiyle daha ilk karşılaşan bir insana hümanist, güven verici, deneyimli hekim kişiliğini hemen kabul ettirirdi. Burada onunla ilgili bir anıyı aktarmak isterim. Ankara Ü. Tıp Fakültesi Ortopedi Kliniğinde, fizik tedavi asistanı olarak, rotasyon çalışması dönemim sırasında, ortopedi polikliniğinde görevli bir asistan hekimin, bir hastayı, onun özel muayenehanesine göndermesi üzerine, ertesi gün, aynı asistan hekime, o hasta hakkında, açık ve kesin şu uyarıda bulunduğunu, bizzat asistanın ağzından samimi bir anı olarak dinlemiştim : «Bu hasta, hemen kliniğimize yatırılıp tedavisi gerekir bir durumdayken, muayenehaneme göndermekle, onu gereksiz bir zaman kaybına ve külfete uğratmaya hakkınız yoktur. Böyle davranışlardan üzüntü duyduğumu bilmelisiniz. Kliniğimizde bu tekrarlanmalıdır.» İşte Duraman hocanın gerçek kişiliği, bu olayda anlam kazanır. O, gerek yardımcı tıp görevlilerinin eğitiminde, gerek öğrencilerin tıp öğreniminde, gerekse kendi uğraşı alanında uzman hekim yetiştirerek, onların belirli konularda çalışmalarını yoğunlaştırarak kliniğe yenilikler getirmelerinde, içtenlikle yapıcı bir davranışı kesintisiz sürdürmüştür. Prof. Dr. Duraman, Ortopedi ve travmatoloji kliniğinde, kendi deyimiyle «sessiz sedasız iş görülmesinde, araştırmalar ve yayınlar yapılmasında, kürsünün yurt içinde ve dışında layık olduğu düzeye ulaşmasında (2), çalışma yardımcılarıyla tam bir uyum içinde, ön safta yer almıştır. Güleç fizyonomisiyle, hastalarını, çalışma arkadaşlarını ve öğrencilerini doğal biçimde etkileyen Duraman hocanın sınavlarına giren öğrenciler, başarılı olsalar da, olmasalar da, bilgilerinin isabetle değerlendirildiği bir sınavdan geçmenin güvenini duymuşlardır.

Prof. Dr. Avni Duraman'ın sıcak, güven verici, insancıl, bilgili ve deneyimli hekim ve değerbilir hoca kişiliği, kendisini tanıyanların anılarında saygın kalacak, unutulmayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Ankara Tabip Odası Bülteni, Eylül 1987, Sayfa 46.
2. Duraman, A. : Ortopedi ve Travmatoloji Kliniği Kuruluş ve Gelişmesi (Cumhuriyetin 50. Yılında Fakültemiz Kürsü ve Kuruluşlarının Gelişimi. Ankara Ü. Tıp Fakültesi Yayınlarından Sayı : 347, Başbakanlık Basımevi, 1977, Ankara, Sayfa 139 - 144).
3. Duraman, A. : Dr. M. Cemil Uğurlu'ya verdiği, 27.2.1979 tarihli özel yazısı.

AVNİ DURAMAN'A AĞIT

Sen de gittin bu dünyadan ötekine

Ölüm bir yolculuktur sonsuzluğa

Anılar kalır geride

Sessizce ulaştın ötesine zamanın

Ömrün sevgiyle dolmuş

Çocuk genç yaşlı

Bekler bunca hastaların

Artık ısıtırsın toprağın bağırını

Bir gün varırız yanına

Tutarız dost avuçlarını.

Ağustos 1987

Mehmet Cemil UĞURLU

* Ankara Ü. Tıp Fakültesi Deontoloji Anabilim Dalı Öğretim Görevlisi.

Prof. Dr. Vefik KIRÇAK

1908 tarihinde Vodina'da doğmuş liseyi Adana'da bitirmiştir. 1933 yılında İstanbul Tıp Fakültesinden mezun olmuştur. 1935 yılında Gülhane Tıp Akademisinde ve 35. Piyade alayında ilk askerlik görevini yapmıştır. 1936 yılında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği asistanlığına atanmıştır. 1941 yılı Mayıs ayına kadar bu klinikte çalışmış ve bu tarihte ikinci defa askerlik görevine çağırılmış, Ankara'da 6. Süvari Alayı tabipliğine atanmıştır. 1942



yılında İstanbul Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniğinden Sinir ve Ruh hastalıkları ihtisası sertifikasını almıştır. Aynı yılda Devlet Demiryolları Ankara Hastahanesi Sinir ve Ruh Hastalıkları şefliğine atanmıştır. 1945 yılında üçüncü defa olarak askerlik ödevini Ankara Mevkii Hastanesinde bitirmiştir. 1948 yılında Ankara Tıp Fakültesi Nöroloji Kliniği Doçentliği sınavını kazanarak bu kliniğe eylemli doçent olmuştur.

1956 Ağustos ayından 1958 Ağustos ayına kadar iki yıl süre ile 62. madde gereğince bilgi ve görgüsünü arttırmak üzere İngiltere'ye gönderilmiştir.

Londra Üniversitesine bağlı «Institute of Neurology» hastahanelerinden «The National Hospital Queen Square, London, W.C.1.» hastahanesinde 1956 Eylül ayından 1958 Temmuz ayının sonuna kadar iki yıl çalışmıştır. Buradaki çalışmaları hakkında adı geçen enstitünün Dekanı Michael Kremer imzasıyla ve 31. Temmuz 1958 tarihli bir belge dosyasında mevcut bulunmaktadır.

Londra'da yayınlanan «The Annals of Occupational Hygiene» dergisinin Türkiye muhabiri bulunmaktadır.

Prof. Dr. Vefik KIRÇAK'ın Ardından

M. Cemil Uğurlu*

Prof. Dr. Vefik Kırçak (1908-1987), 24 Ekim 1987 tarihinde sonsuzluğa gitti. O, Ankara Ü. Tıp Fakültesinin kuruluşunda ve gelişiminde onurla görev almış bir kuşağın mensubuydu. Dürüst, aydın, Kemalist kişiliği ile bilgili, deneyimli hekim kişiliği, bir yaprağın ayrılmaz yüzleri gibi, birbiriyle kaynaşmıştı. Ankara Ü. Tıp Fakültesinin kırk yılı aşkın toplumsal yaşamında, gelişim göstermesi, ülkemizin dört bir yöresinde, batısında, doğusun-

da, güneyinde, kuzeyinde yeni tıp fakültelerini ulusun ve bilimin hizmetine kazandırmakta büyük etkinlikte bulunması, temelde, fakültenin kurucu insanların bilinçli ve özverili unutulmaz çalışmalarının ortak meyvalarıdır. Bu süreçte, Kırçak hoca, ilkin doçent ve sonra profesör olarak, Nöroloji Anabilim dalında, disiplinli bir ekip çalışması içinde bir görevi, yasal yaş durumundan emekli oluncaya dek, başarıyla sürdürmüştür. O, gerek tıp düşüncelerinde, gerekse tıp dışı görüşlerinde açık, tutarlı, sistematik bilgi sahibi olarak saygınlık kazanmıştır. Yorumlarında, konuyu akılcı bir anlatımla irdelerdi. O, hastasının sağlığını baş kaygusu olarak izleyen hekim kişiliğiyle, vizitlerinde eksik kalan bir tetkikin yapılmamış olmasında, bir kusur saptamışsa, bunun çözümlenmesi ve yinelenmemesi için gerekli duyarlılığı kesin biçimde gösterirdi. Vefik hoca, akademik yaşamında, çoğu kez örnek gösterilebilecek bir titizlik içinde davranmıştır. Onun aydın kişiliğinin seçkin bir niteliği de felsefe ve şiire ilgi göstermesidir. «Her şey değişebilir, fakat hekim ile muzdarip hasta arasındaki, mücerret insanî duyguların psikolojisi değişmez» (1) diyerek, tıbbî etik bakımından önemli bir saptamada bulunan Dr. Vefik Kırçak, «Hekim paranın peşinden gitmelidir, para hekimin peşinden gitmelidir» (2) diyen bir hekim düşünürümüzün, Prof. Dr. Şükrü Yusuf Sarıbaş (1893 - 1962)'in simgelediği bir okulun mensubuydu.

Prof. Dr. Vefik Kırçak Ankara A. Tıp Fakültesi Sinir Hastalıkları Kliniğinin, özünde unutulmaz «Ş. Sarıbaş okulu»nun bir tıp hocası ve Kemalist aydını olarak kendisini tanıyanların anılarında yaşayacaktır.

Yazımı onun şiir sevgisinin bir yankısı olmak üzere, şu dizelerle bitiriyorum :

Hekimliği felsefeyi şiiri
Solumuşsun yaşamında
Yetmiş dokuz yıl
İnsan için ülken için
Kemalizm aydınlatmış düşünceni
Işık ışık
Sevgi sevgi.

1. Kırçak, Vefik : Hekimliğin ve Hekimin Yeni Yolları. 14 Mart (Dergi), Ankara Ü. Tıp Fakültesi Tıp Talebe Cemiyeti yayını, Başvekalet Devlet Matbaası, Ankara, 1955, s. 21.
2. Öge, Doğan : Bir akustik nörinom vak'ası. AÜTF 14 Mart 86 Tıp Dergisi, A.Ü. Matbaası, Ankara, 1986, s. 27.

* Ankara Ü. Tıp Fakültesi Deontoloji Anabilim Dalı.



Prof. Dr. Celâl A. SUNGUR

Yüreği insan sevgisi ve yardım duygusu ile dopdolu yaşayan Prof. Dr. Celâl A. SUNGUR 1926 yılında Yozgat'ta doğdu.

1942 de Ankara Gazi Lisesinden mezun olarak Tıp eğitimi için Viyana'ya gitti. II. Dünya harbine ilişkin Hükümet kararına uyarak 5. sönestrede yurda döndü ve eğitime İstanbul Tıp Fakültesinde devam etti.

1948 yılında Fakülteden mezun oldu, aynı yıl evlendi, Yozgat İli Yerköy Kazasında DDY Hekimliği ve çeşitli resmi görevler yaptı. Askerlik görevini ifa etti ve 3 çocuk sahibi oldu.

1956 yılında A.Ü. Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları Kliniğinde; Asistanlığa başladı. 1960 da Uzman oldu ve Doçentlik çalışmalarına başlayarak müteakip yıllar Klinik Laboratuvarlarında çalışmalarını sürdürdü.

1961 yılında Yozgat İlinden Kurucu Meclis Üyeliğine seçildi.

Daha sonra, yine aynı İlden 2 Dönem Millet Vekili seçilerek, Parlamentoda görev yaptı.

1971 Kasımında Üniversite Doçentliği imtihanını kazanarak İnfeksiyon Hastalıkları Doçenti ünvanını aldı.

1973 de, Toplum Hekimliği Enstitüsündeki Doçentlik kadrosuna atandı ve 2 Dönem Fakülte Yönetim Kurulu Üyeliği yaptı.

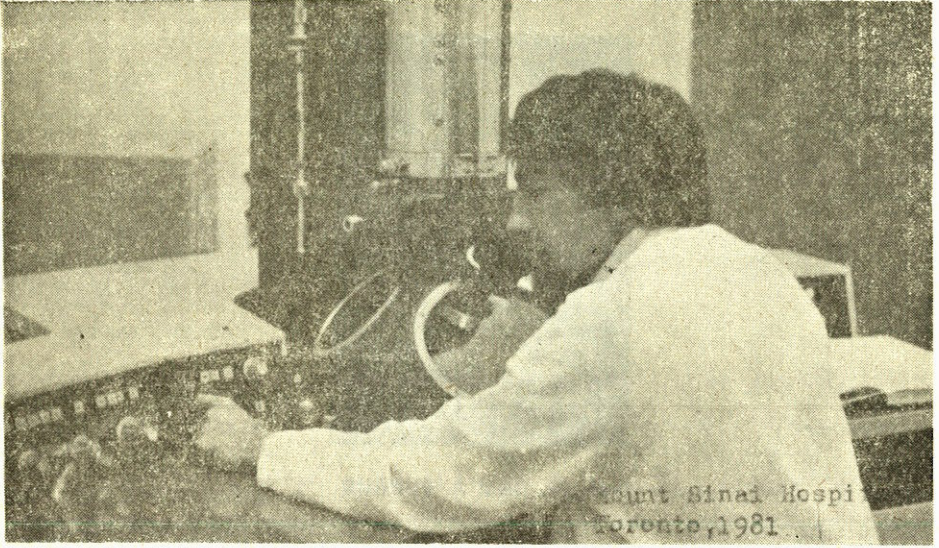
1977 de Üniversite Profesörlüğüne yükseltildi.

4 Kasım 1977 - 4 Kasım 1980 yıllarında iki defa Fakülte Dekanlığına seçildi ve görevini 1982 yılına kadar sürdürdü.

2547 Sayılı Kanun gereğince 31.8.1982 de Dekanlık görevinden ayrılıp, Halk Sağlığı Ana-bilim Dalında, bilimsel çalışmalarını sürdürmeye başladı.

Yayınlanmış 21 eseri vardır.

1985 yılı Haziran ayında hastalandı ve 3 Ekim 1987 de hayata gözlerini kapadı.



Doç. Dr. Osman Sencer, 1948 yılında Ankara'da doğmuştur. 1966 yılında TED Ankara Kolejinden, 1971 yılında AÜTF, Fizik Bölümünden mezun olmuş, 1973 yılında tezini vererek Fizik Yüksek Mühendisi olmuştur. Bu ilk araştırması, Dünyaca tanınmış bir periyodikte yayınlanmış ve reprint talepleri almıştır. 1972-74 yılları arasında Başbakanlık Atom Enerjisi Kurumu, Nükleer Araştırma Merkezinde görev almış, 1974-75 yıllarında GATA, Elektron Mikroskopi Merkezinde askerlik hizmetini tamamlamıştır. Bu süreç içinde, A.Ü. Tıp Fakültesinde kurulmak istenen «Elektron Mikroskopi ve Moleküler Biyoloji Enstitüsü»nde görev alması teklif edilmiş olup; kendisi doktora yapabilmek koşuluyla Ocak 1976'da AÜTF, Fizyopatoloji Kürsüsünde uzman kadrosuyla göreve başlamıştır. 1977 yılında, 1974 yılından beri çalışma arkadaşı olan ve sonuna kadar komplementer şekilde birlikte çalıştığı Huriye Sencer ile evlenmiştir. 1978'de kızı Göze, 1979'da oğlu Onur Dünyaya gelmiştir.

A.Ü. Tıp Fakültesinde, JEOL 100B Elektron Mikroskobunun, konuyla ilgili laboratuvar ve tekniklerin, özellikle Scanning, Analitik ve İmmuno-Transmisyon Elektron Mikroskopinin kurulup yürütülmesinde teknik ve akademik düzeyde çok önemli katkıları olmuştur. Türkiye genelinde, çeşitli dallardan birçok araştırmacının, bu ünitede ultrastrüktürel araştırmalar yapabilmelerini sağlamıştır. Çoğunluğu insan hastalıkları üzerinde olan analitik ve diğer ultrastrüktürel araştırmalarının bazıları; «American Medical Association»a mensup olan periyodiklerde yayınlanmış, pekçok reprint talebi almış, 30 kez «Science Citation Index»e geçmiş, yabancı Review'larda ve yabancı klâsik kitapta yer almıştır. Kazandığı yerli ve yabancı burslarla gittiği yabancı ülkelerde ve kongrede Türkiye'yi tebliğle temsil etmiş ve Amerika'ya davet edilmiştir.

A.Ü. Tıp Fakültesinde, ilki 1976'da olmak üzere ardarda iki kez girdiği doktora sınavlarında çok başarılı olmuş ve 1983'de doktora yapmasına izin verilmiştir. 1985'de Biyofizik Bilim Doktoru, 1986'da Fizyoloji - Biyofizik Doçenti olmuştur. Gitar, tenis, yüzme ve bric gibi hobileri olup; 1971 yılında genç bric millî takımında yeralarak, Türkiye'yi Avrupa'da temsil etmiştir.

Dürüst ve açsözlü insan, gerçek bilim adamı, müstesna baba, can dostu iş ve hayat arkadaşı olan Doç. Dr. Osman Sencer'in 25 Ağustos 1987'de vefatı ile yarattığı boşluk derindir. Allah Rahmet Eylesin.

Prof. Dr. HİLMİ AKIN

ÖZEL AİLE DURUMU : Isparta'nın Eğridir İlçesinde 1911 yılında doğdum, evli ve dört çocuk babasıyım.

ÖĞRENİM DURUMU : İlk öğrenimimi Eğridir ilkokulunda yaptıktan sonra Orta öğrenimimi İstanbul Halıcıoğlu Askeri Lisesinde 1929 yılında bitirdim. 1935 yılında, İstanbul Tıp Fakültesinden Doktorluk Diplomamı aldım.

UZMANLIK VE SONRAKİ DURUMUM : 1940 yılında Genel Cerrahi Asistanlık süremini bitirerek bu alanda uzmanlık ünvanını aldım. 1940-1945 yılında 5 yıla yakın Urfa Askeri Merkezi Hastanesinde Operatörlük yaptıktan sonra 1945 Eylül'ünde Gülhane Askeri Tıp Akademisinde, seçildiğim Profesör Yardımcılığı görevime başladım. 1948 yılında İstanbul Tıp Fakültesinde Genel Cerrahi Dalında Doçentlik sınavına girerek aynı dönemde Üniversite Doçentliği payesini kazandım. 1957'de, hocam Profesör Dr. Kamil Sokullu'nun ölümü üzerine Birinci Cerrahi Kürsü Profesörlüğüne seçildim. 18 yıl kürsü başkanlığı yaptıktan sonra 17 Temmuz 1981'de yaş haddinden emekliye ayrıldım.

BİLİMSEL DURUMUM : 1950-1952 yılları arasında iki yıla yakın Bostondaki Lahey Kliniğinde Göğüs ve Genel Cerrahi'de Fellowu olarak çalıştım. 1956-1957 yıllarında 1 yıl, PHILADELPHIA, daki Baylor Torasik Klinikte (Thoracic Clinic) Kardiyovasküler Cerrahide çalıştım. 1960 yılında Baylor Üniversitesi Tıp Fakültesinde 9 ay Damar Cerrahisinde (MIC-HEAL E. De BAKEY ve DENTONE COOLEY) yanında ve 3 ay MAYO Kliniğinde (Visiting Doktor olarak) çalıştım.

1963 yılında Amerika'daki ROCHESTER (MINN) MAYO kliniğinde Thomas TOMEYERS yanında çevresel ven Cerrahisinde PHILADELPHIA TEMPLE Üniversitesinde (HARRYE BACON) Proctoloji Kliniğinde, Boston Lahey Kliniğinde (Prof. Richard B. CATTELL) yanında safra yolları Cerrahisinde, Bostoncity Hastanesinde meme Cerrahisi üzerinde çalışmalar ve incelemelerde bulundum. Bu bilimsel gezimden Felloyu bulunduğum BOSTON OVERHOLT Thoracic Clinic'te Constrictif pericarditis'de Subtotal Pericardiostomi üzerine bir konuşma yaptım.

1971 yılında 3 ay müddetle WEST LONDON HOSPITAL'da Prof. Dr. HAROLD BURGE'nin yanında, ameliyatlara girmem suretiyle, Proscimal Vagotomy (Highly Selective Vagotomy= Yüksek Selektif Vagotomi) üzerinde çalışma yaptım.

BİLİMSEL GEZİLERİM :

1 — 18.1.1960'dan 5.2.1960'a kadar Prof. Dr. GRAFORD'un davetlisi olarak, Kalb-Akciğer makinesini görmek üzere İsveç'e gittim.

2 — 27.10.1961 tarihinden 12.6.1962 tarihine kadar, Birleşik Amerika HAUSTON-daki Baylor Üniversitesi Damar Cerrahisinde 6 ay çalıştıktan sonra, 1 ay MAYO Kliniğinde

Kalb-Damar Cerrahisinde incelemelerde bulundum. Aynı yıl Almanya'da Düsseldorf ve Hamburg Cerrahi Kliniklerinde 1 ay süre ile inceleme ve araştırmalarda bulundum.

3 — 14.9.1963 Romadaki Uluslararası Genel ve Kalb-Damar Cerrahisi Kongresine katıldım.

4 — 11.12.1962'de 15 gün süre ile Hollanda'nın DEBLT şehrinde kurulmuş N-V-Godart kurumlarında ve bu firmanın Almanya Hamburg Üniversitesi Genel Cerrahi Kliniğinde (Hypothermia) cihazlarının üzerinde çalışmalar yaptım.

5 — 1971'de Moskova'daki Genel Cerrahi Kongresine katıldım.

6 — 26 Temmuz 1973'de Londra'daki Dünya Tıp Kongresine iştirak ettim.

ORJİNAL ÇALIŞMALARIM :

1 — Türkiye'de ilk kez 27 Ağustos 1952'de Kalb Ameliyatı (Mitral darlığından) yaptım. 12 Mitral ameliyatının incelenmesi üzerine dayanan MİTRAL DARLIĞINDA CERRAHİ TEDAVİNİN DÜNÜ VE BUGÜNKÜ DURUMU adıyla bir Monografi yazdım.

83 büyük sayfa Yıldız Matbaası Ankara, 1954.

Bu ameliyatın asıl ilginç yönü kimseden görmeden kendi çalışmamla bu ameliyatı yapmamdır. (Sol varış yolu) (bu Monoğrafi ilişikte gönderilmiştir).

2— Yine aynı ameliyat 1957'de Türkiye'de ilk kez sağ varış yolu ile gerçekleştirilmiştir. (İlmi tebliğler No 9).

3— Damar Cerrahisinde ilk kez karın Aortasının Anevrizmasından bunu çıkarılarak yerine DAKRON damar tarafımdan konulmuştur.

(İlmi tebliğler No : 11)

4— 1949'da ilk lomber Sempatektomi tarafımdan yapılmıştır.

(Yayınlar No : 4)

5— Angina pektoriste Arteria mammae İnterna bağlanması 13 vak'a (Yayınlar No : 8 ilk vaka) Halil gözü yeşil 19.11.1957.

6— Kronik Konstriktif perikarditiste Total Perikardiyektomi yayınlar No : 13-21 (aynı kısım birer adet ilişikte sunulmuştur).

7— 1955'de Aorta Coartasyonu ameliyatı ilk kez tarafımdan yapılmıştır.

(Bayram Hasoğlu Protokolda 1273)

8— Çevrel Arter Hastalıkları Cerrahisi ilk kez ben başlattım.

(Yayınlar No : 18)

9— Porto-Kaval Anastomoz 29.4.1955'de (Süleyman Sözer Protokol No : 890) Spleno Renal Anastomoz 13.10.1953'de (Ali Eser Protokol No : 122) Türkiye'de ilk kez tarafımdan yapılmıştır.

10— İlk Düzenli Sol Hepatektomi 17 Haziran 1953'de ilk düzenli sağ Hepatektomi 27 Nisan 1956'da yapılmış, 26 Mayıs 1956'da Fakülte İlmi toplantısında anlatılmıştır. İlmi tebliğler No : 4 ve 8.

11— 30'u aşan çeşitli ameliyatlar sirozda Arteria Hepatike Komminis'in bağlanması, yine Sirozda sol Ductus Hepaticus bağlanması (Sebalm-Bax Ameliyatı) Yine karaciğer sirozunda NEUMANAMEL (İleo-entectomy ameliyatı, thrombo-embolileri önlemek amacıyla Vena Kava inferiorun Böbrek Venleri altından bağlanması özöfagusun tam çıkarılması ile Kolontraversunun yerine konulması radikal kolon disseksiyonu, total mide rezeksiyonu (ilmi tebliğler No : 2), Hepatitlerde Neurektomie periarterhepatike klinik'te ilk kez tarafımdan yapılmıştır.

YİTİRDİĞİMİZ BİR TIP ADAMI :

Prof. Dr. Nurhan AVMAN

(1928 - 1988)

Tıp Sanatına Adanmış bir Yaşam.

Prof. Dr. Nurhan Avman'ın yaşamı, tıp sanatına adanmış bir ömürdür, diye özetlenebilir. Onun yaşam öyküsü şöyledir :

Nurhan Avman, subay bir babanın ve öğretmen bir annenin çocuğu olarak, 24 Eylül 1928 tarihinde Tekirdağ'da doğdu. İlk öğrenimini İzmir Seferihisar'da, orta ve lise öğrenimini Samsun'da yaptıktan sonra, 1946 yılında İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne girdi ve bu fakülteyi 1952 yılında başarıyla bitirdi. Aynı yıl yedek subay olarak, İstanbul İstihkam Okulu Tabibliği görevinde askerliğini yaptı. Onun bundan sonraki bir yaşam dönemi, çağdaş tıbbın en ileri düzeyde uygulandığı tıp merkezlerinde, sistemli ve yoğun bir çalışma içinde geçmiştir. Dr. Nurhan Avman, mesleki bilgi ve deneyimini, birlikte çalıştığı tıp otoritelerinin takdir duygularını kazanmış olarak, sürekli zenginleştirmiştir. O, 1954 Ocak ayında, American Hospital of Chicago'ya girip, burada yıl genel cerrahi dalında çalıştı-

Dağa, bilim ve tıp
Dağın en gelişmiş yaratıcı İnanın anlamı,
Mudra ve uzun yaşam için bilimin kütünü
İnkâpların kullanmak bence tıp merkezinin
Öğütür

Bunun yaparken hekim her çağdaşın sorununun
yeni ufukları getirdiğini görür ve ona koşmalıdır.
Neticе daha güzel, daha uza uyan olacaktır.

Nurhan Avman
(Tekirdağ (1928))

tan sonra, Lahey Clinic'te sinir cerrahisi uzmanlık çalışmasına başlamıştır. Bu klinikte bir yıllık çalışmadan sonra, nöroşirürji uzmanlığını, Dartmouth Medical School'da iki buçuk yıl kalarak, tamamlamıştır. Dr. Nurhan Avman, 1959 Mayıs'da Amerika'da nöroşirürji uzmanlık sınavını (The American Board of Neurological Surgery) başarmıştır. Uzmanlıktan sonra bir sene süreyle, Harvard Tıp Fakültesi (Harvard Medical School) araştırma laboratuvarında araştırmacı ve öğretim (research fellow ve associate professor) olarak çalışmıştır. 1960 Ağustosunda Türkiye'ye dönen Dr. Nurhan Avman, Hacettepe Çocuk Sağlığı Hastanesi'nde, o tarihteki uzmanlık tüzüğü gereğince, nöroşirürji uzmanlığı sınavına girmiş ve başarmıştır. Adı geçen sağlık kurumunda görev alan Dr. Nurhan Avman, burada nöroşirürji kliniğini kurmuş, 10 Kasım 1964 tarihinde nöroşirürji doçenti olmuş ve 1965 Ağustosuna değin sürekli olarak çalışmıştır. Doç. Dr. Nurhan Avman, 1965 Ağustosunda Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroşirürji Kürsüsü Doçentliğine seçildi. Onun bu tarihten sonraki tüm yaşam dönemi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde modern sinir cerrahisini kurmakla yetinmeyen fakat aynı zamanda bu bilim dalını ülkemizde «okul»laştıran, örnek bir etkinlikle geçti. 20 Ocak 1970 Tarihinde profesörlüğe yükselen Nurhan Avman, aynı fakültede nöroşirürji anabilim dalı başkanlığı görevini, ölümüne değin en saygın biçimde sürdürdü.

Tıp Sanatının Bir Devi.

Prof. Dr. Nurhan Avman, yalnız Türkiye gibi gelişme sürecindeki bir ülkede değil fakat aynı zamanda çağdaş uygarlığı yansıtan toplumlarda da az karşılaşılan bir insanlık devini signelemektedir. O, bilimsel çalışmalarıyla birlikte dürüst karakteri, üstün görev bilinci sistemli çalışması, araştırmacı, öğretici ve yetiştirici nitelikleri, alçak gönüllülüğü, çalışma arkadaşlarıyla verimli ve sürekli işbirliği yeteneği, mediko-sosyal etkinlikleriyle seçkinleşmiştir. O, yardımcılarının yetişmelerinde, ayrımcı düşünüş ve davranış göstermeksizin, aynı özverili ilgi ve yardımı sürdürmüştür. Nurhan Avman hoca, asistanlarının yetişmelerinde orijinal deneysel araştırmalara ve ortak yayın yapmalarına sürekli önem vermiştir. Sinir cerrahisine ilişkin yayınları dikkatle izler, kahvaltı sırasında bile, elinin altında bulunduğu son periyodikleri, yabancı dile ve konuya güçlü vukufuyla en kısa sürede değerlendirirdi. O, kuramsal bilgisini yenilerken, yeni tekniklerin kliniğinde, olanaklar elverdiğince çabuk uygulanmasında da bilinçli bir emek vermiştir.

Prof. Dr. Nurhan Avman'ın mesleki başarısı, kendisine, daha orta yaş dönemindeyken, haklı bir ün kazandırmış, ellerinin cerrahlık becerisi, «virtüzlük» olarak nitelendirilmiştir. Onun ulusal ve uluslararası on mesleki kuruluşa aktif üye oluşu, çeşitli tıp dergilerinde, altmış iki adet Türkçe, yirmi üç adet İngilizce bilimsel yayını, uluslararası nöroşirürji kongrelerinde on üç adet İngilizce tebliği (2) etkinliklerini ve saygınlığını belgelemektedir.

Onun en belirgin niteliklerinden biri de Atatürkçü olmasıdır. Türkiye Cumhuriyeti'nin doğuş gerçeğini, yetiştiği ortamda çok iyi kavramış ve bilimi hayatta en gerçek yol gösterici saymış Nurhan Avman gibi yurtsever ve aydın bir insanımızın bilinçli Atatürkçü olması doğaldır.

Prof. Dr. Nurhan Avman'da insan sevgisi, kişiliğinin en güçlü özelliklerinden biriydi. O, hümanist ve sevecen kişiliğini muhatabına, daha ilk görüşmesinde, doğal biçimde çoğu kez kabul ettirirdi. Onun orta öğrenim döneminden beri en yakın dostlarından biri olan Prof.

Dr. Kâzım Türker, birlikte İstanbul'da askerlik görevlerini yaparlarken, Nurhan Avman'ın, kimi hasta erleri erken tanı ve tedavilerine yardımcı olmak üzere, hastaneye beraberinde getirdiğini ve sonuca değin yakından izlediğini anılarında belirtmektedir (4). Karmaşık tıp olgularını çözümlmek Dr. Avman için bir tutku gibiydi. Pek çok nöroşirürji hastaları, başka uzmanlar tarafından muayene edilseler bile, bir kez de onun tarafından muayene olunca dek kararsızlıklarını sürdüre gelmişlerdir.

Prof. Dr. Nurhan Avman'ın yakın çalışma arkadaşlarından Prof. Dr. Hamit Ziya Gök-alp, onun seçkin kişiliğini anlatırken, «Nurhan Avman'ın tek kusurunun sağlığına hiç dik-kat etmemesi» olduğunu belirterek, ölümünden önceki günlerde, bir ameliyattan sonra, Avman hocaya rastlayıp kendini çok yorgun hissettiğini söyleyince, onun açıklanamaz bir önsezi ile, «Tabii bu kadar olacak, biz bu koşmacanın son turunu koşuyoruz» dediğini yaz-maktadır (3). Gerçekten Prof. Dr. Nurhan Avman, sanki sözünü doğrularcasına, 19 Şubat 1988 tarihinde, aniden, yaşamdan sonsuza değin ayrıldı.

Bu yazımı o büyük tıp adamıyla ilgili iki anımı anlatarak bitirmek istiyorum.

Doğa, bilim ve tıp kavramlarına ilişkin ve özgün yorumları içeren bir kitap hazırla-mayı kararlaştırdığımda, Prof. Dr. Nurhan Avman da özgün yorumunu sağlamak amacıyla başvurduğum insanlardan biri oldu. O, başvurumun özel nedenlerini öğrenmek istediğin-de bunun iki nedeni bulunduğunu ifade ettim. Prof. Dr. Gazi Yaşargil gibi, uluslararası ünlü nadir sinir cerrahlarımızdan birinin de kendisi olduğunu belirterek, ilkin bu nedenle başvurduğumu söyledim. «İkinci neden şudur» diye ekledim : «Modern sinir cerrahisini fakültemizde kuran, ülkemizde «okul»laştıran sizsiniz».

Bu açıklamam üzerine, unutulmaz etkileyici sıcak kişiliğiyle şöyle dedi : «Sana ya-zımı üç gün içinde ulaştıracağım.» Gerçekten öyle oldu. 12.4.1979 Tarihli özgün yorumu-nu, kapalı bir zarf içinde bana ulaştırdı. Adının altına, dileğim üzerine, doğum yeri ve yı-lını da belirtmişti. Bu veciz yazısı aynen şöyledir :

Doğa, bilim ve tıp

Doğanın en gelişmiş yarattığı İnsan'ın anlamlı, mutlu ve uzun yaşamı için bilimin bü-tün imkânlarını kullanmak bence tıp mesleğinin özüdür.

Bunu yaparken hekim her çözdüğü sorunun yeni ufukları getirdiğini görür ve ona koş-malıdır. Netice daha güzel, daha iyi insan olacaktır.

Nurhan AVMAN

(Tekirdağ 1928)

Prof. Dr. Nurhan Avman ile ilgili ikinci anım, onun güçlü hekim kişiliğini, engin hu-mour anlayışıyla yansıtır.

1988 yılında hastalığım (solda talamik sendrom) sırasında, ilk kez karşılaştığımızda, hasta olduğumu öğrenince, tüm sevecenliği ile şöyle dedi : «Sen benim haberim olmadan nasıl hasta olabilirsin?».

Prof. Dr. Nurhan Avman'ın 19 Şubat 1988 tarihinde, mesleğinin en verimli dönemindeyken, aniden ölümüyle, Dünya tıbbı, özellikle Türk hekimliği, kökenini temel tıba dayadığı cerrahlık tutkusu, çağdaş uzmanlık bilgisi, doğmaya ve spekülasyona yer vermeyen rasyonel ve bilimsel yetkin düşüncüsü, zengin deneyimi, virtüöz elleri, engin insan sevgisi, insan yetiştirmedeki özverisi ile, adını ülkemizde modern sinir cerrahisinin bir simgesi haline getirebilmiş, üstün örnek bir İnsan'ını yitirmiştir.

Büyük anısı toplumumuza bir esin kaynağı olacaktır.

KAYNAKLAR

1. Doç. Dr. Nurhan Avman'ın nöroşirürji profesörlüğüne yükseltilmesine ilişkin, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi özel komisyonunun 2.12.1969 tarihli raporu.
2. Prof. Dr. Nurhan Avman'ın Tesbit Edilebilen Yayınları, Uluslararası Tebliğleri. Ankara Tıp Bülteni, Sayı 4, Cilt 9, Sayfa V-VIII, 1987.
3. Gökalp Hamit Ziya : Prof. Dr. Nurhan Avman. Ankara Tıp Bülteni, Sayı 4, Cilt 9, Sayfa III-IV, 1987.
4. Türker Kâzım : 18 Mart 1988 tarihinde kişisel görüşme.

NURHAN AVMAN'A AĞIT

Ey hekimlik devi
Nöron mimarımız
Görkemli sevecen İnsan
Sensin «son turunu» erken tamamlayan
Saygı duruyorlar sana
Tüm hayranların
Meslektaşların
Öğrencilerin
Hastaların
Ağlıyor bisturin
Ağlıyor kalemin
Suskun mor menekşeler
Ve sümbüllerin.

Mehmet Cemil Uğur'lu

DİZ EKLEMİNİN OSTEOARTRİTİNİN TEDAVİSİNDE YÜKSEK TİBİAL OSTEOTOMİ

İlker Çetin*

Son yirmibeş yılda varus deformitesiyle birlikte görülen dizin degeneratif osteoartritinin tedavisinde yüksek tibial valgus osteotomisi etkili bir yöntem olarak benimsenmiştir. Bu ameliyat için hastaların seçiminde klinik ve radyografik kriterler esas alınmıştır (1,2,4, 5,7,9,11,12).

Coventry ve diğer yazarlar yüksek tibial osteotomi yapılacak hastaların seçiminde lateral kompartmanın değerlendirilmesinin önemi üzerinde durmuşlardır 1,2,4,5,7,9,11,12. Coventry subkondral kemiğin açığa çıktığı vakalar valgus osteotomisi için kontraindikasyon teşkil eder demiştir 2.

MATERYAL ve METOD

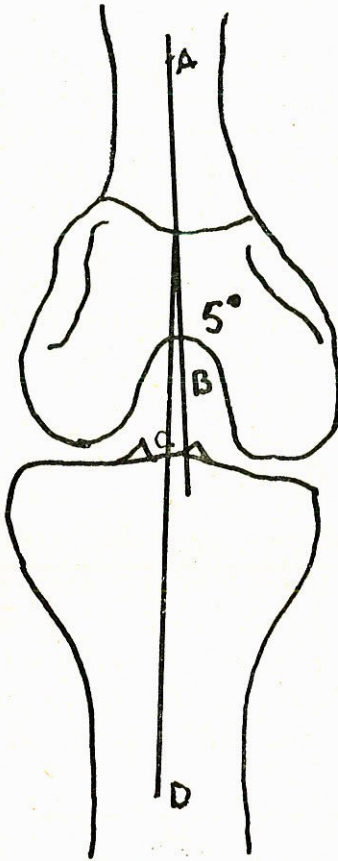
1983-1987 yılları arasında, dizinde degeneratif osteoartriti olan yetmişüç hastaya yüksek tibial osteotomi uygulandı. Bu hastalardan altmışı belli aralıklarla kontrole geldi. Geri kalan onüç hastadan biri öldü onikişi ile ise bağlantı sağlanamadı. Böylece bu çalışmanın konusunu oluşturan altmış hasta enaz iki yıl takip edilmiş oldu. Bu grupta otuzsekiz erkek, yirmiiki kadın hasta vardı. Yaş ortalamaları elli yedi idi (44-64 yaşlar arası).

Osteotomi öncesi değerlendirme

Bütün hastaların dizleri ameliyat öncesi ağırlık bindirerek çekilen filimlerle değerlendirildi. Femoral-Tibial açı Coventry² tarafından tarif edilen metoda göre hesaplandı. (Şekil 1).

* A.Ü. Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

Bir çizgi femur cisminin (A noktası) orta noktasından, interkondiller fossanın orta noktasına (B noktası) çizilir. İkinci çizgi ise tibianın spinalarının ortasından (C noktası) tibia cisminin orta noktasına (D noktası) çizilir. Femoral-tibial açı bu iki çizginin kesişmesi ile oluşur. Varus pozisyonu pozitif valgus pozisyonu ise negatif açı dereceleri olarak kaydedilmiştir. Tibianın lateral sublüksasyonu ise şekil 2 de görüldüğü gibi lateral femoral kondilin en lateral noktasından



Şekil 1 : Femoral-tibial açı AB ve CD çizgilerinin kesişmesi sonucu ortaya çıkar.



Şekil 2 : Lateral femoral kondilin lateralinden çizilen bir çizgi ile lateral tibial kondilin lateralinden buna paralel çizilen ikinci bir çizginin arası mm. cinsinden ölçülerek sublüksasyon hesaplanır.

çizilen çizgi ile, lateral tibial kondilin en lateral noktasından çizilen iki paralel çizgi arasındaki mesafe mm. olarak ölçülerek kaydedildi.

Dizlerin ameliyat öncesi klinik değerlendirilmesi ise İnsall ve arkadaşlarının 6 tarif ettikleri metoda göre yapıldı. Bu metodla değerlendirme altı klinik bulguya verilen puanlarla yapılmaktadır.

Ağrı	(30 puan)
Fonksiyon	(22 puan)
Hareket genişliği	(18 Puan)
Adele kuvveti	(10 Puan)
Fleksiyon Deformitesi	(10 Puan)
İnstabilite	(10 Puan)

Böylece elde edilen toplam puan normal bir dizde 100 olmaktadır.

Turnike altında tibianın proksimal kısmına antero lateral kesi ile girilir. Fibula ise ikinci bir kesi ile orta 1/3 kısmından bir cm. rezeke edildi, bazı vakalarda ise eğik olarak kesilerek bırakıldı. Bütün osteotomiler tabanı lateralde tepesi medialde olan kemik rezeksiyonları yapılacak şekilde uygulandı. Üst kemik kesisi tibianın eklem yüzünün iki cm. altından ve eklem yüzüne paralel olacak şekilde yapıldı. Distal kesi ise Tüberositas Tibianın proksimalinden yapıldı. Lateraldeki tabanın yüksekliği ise ameliyat öncesi basarak çekilen antero-posterior röntgenogramlardan hesaplandı. Her korreksiyon derecesi bir mm. lateral tibial kortekse tekabül edecek şekilde planlandı. Fragmanları tesbit etmek için bazı vakalarda basamaklı «U» çivileri kullanıldı. Ameliyat sahasına dren konarak tabakalar kapatıldı. Kasıktan ayak bileğine kadar silindirik alçı yapıldı. Dren çıkarıldıktan sonra (48 saat), hasta ameliyalı tarafına tolere edebileceği kadar yük bindirerek iki koltuk değneğiyle yürütülmeye başlandı. Altı hafta sonra ise alçı çıkarılarak hastalar desteksiz yürütüldü.

Ameliyat sonrası değerlendirme

Bütün hastalar kontrole 1.5, 3., 6., ve onikinci ayda çağırıldılar, daha sonra ise yıllık kontrollara tabi tutuldular. Kontrollarda femoral-tibial açı ve lateral sublüksasyon ölçüldü. Klinik değerlendirmeler ise İnsall⁶ ve arkadaşları tarafından tarif edilen metoda göre yapıldı.

SONUÇLAR

Altmış dizinin klinik değerlendirilmesi, ameliyat öncesi klinik puanlamayla ameliyattan sonra iki yıl veya daha fazla takip sonrasındaki klinik puanlamaların karşılaştırılmasıyla elde edildi. Ameliyat öncesinde puanlama ortalaması altmış idi (23-87). İki yıllık takip sonrasında ortalama puan yetmişdokuza yükselmişti (41-98). Ortalama puan kazancı ondokuz olarak bulundu. İki yılın sonunda, Insall ve arkadaşlarının 6 kriterlerine göre (85 ve daha üstü çok iyi, 70-84 iyi, 60-69 orta 60 puanın altı ise fena) 28 (% 47) çok iyi, 19 (% 32) iyi, 7 (% 11) orta ve 6 (% 10) fena sonuç bulundu.

Femoral-tibial açının değerlendirilmesi

Ameliyat öncesi ortalama femoral-tibial açı üç derece varus idi (5° valgus ile 15° varus). İki yıl sonunda ortalama femoral-tibial açı ise 4° valgus idi (15° varus 14° valgus). Açı değerlendirmelerine göre altmış diz iki grupta incelendi I. guruptaki dizler 5°-13° valgusta idi. II. guruptaki dizler ise 5° nin altında veya 3° nin üstünde valgus açısı gösterenlerdi. Bu iki gurubun sonuçları tablo I de özetlenmiştir.

TABLO I : İki yıl takipte ortalama valgus açısı ve klinik puanlama.

Gurup	Diz Sayısı	Valgus Açısı (derece)	Klinik Puantaj	Klinik Kazanç
I	32	5-13	85 (41-98)	22 (-7-44)
II	28	< 5 veya > 13	74 (43-98)	16 (-9-75)

I. Gurupta bulunan otuziki dizinin iki yıllık takibinde ortalama 85 puanda oldukları görüldü (ortalama 22 puan kazanç), ondokuz (% 59) diz çok iyi, onbir (% 34), iyi, bir (% 3) orta ve bir (% 3) fena olarak değerlendirildi. II. gurupta bulunan 28 dizinin iki yıl takibinde puanları ortalama olarak 74 idi. (Ortalama 16 puan kazanç). Dokuz (% 32) çok iyi, (% 29) iyi, 6 (% 21) orta, ve 5 (% 18) fena olarak değerlendirildi.

Lateral tibial sublüksasyonun değerlendirilmesi

Ameliyat öncesi ortalama lateral tibial sublüksasyon 5 mm. idi. (0-15 mm. arası). Osteotomiden önce lateral tibial sublüksasyonun klinik sonuçlarını tayin etmek için Coventry'nin ortaya koyduğu kriterlere uygun olarak altmış diz iki gruba ayrıldı, ve iki gurup

karşılaştırıldı, Tablo II. Birinci grupta onbir dizide ameliyat öncesi 10 mm. ve daha fazla lateral tibial sublüksasyon postoperatif ortalama 85 puanları vardı. İkinci gruptaki 49 dizinin ameliyat öncesi lateral sublüksasyonu 0-9 mm. ve ameliyat sonrası puanları ise 79 idi.

Osteotomiye takip eden iki yılda ortalama lateral tibial sublüksasyon 4 mm. olarak bulundu (0-22 mm.). Altı dizde lateral tibial sublüksasyon 10 mm. veya fazla idi ve bunların ortalama puanı 74 idi. Diğer 54 dizde lateral tibial sublüksasyon 0-9 mm. arasında ve ortalama puanları ise 80 idi.

TABLO II : Ameliyat öncesi ve ameliyattan iki yıl sonraki lateral tibial sublüksasyon ile klinik sonuçların karşılaştırılması.

Gurup	Diz sayısı	Lateral tibial sublüksasyon (mm)	Klinik puan
Ameliyat öncesi			
I	11	> 10	85 (43-92)
II	49	0-9	79 (41-98)
Ameliyat sonrası			
I	6	> 10	74 (43-92)
II	54	0-9	80 (41-98)

Böylece lateral tibial sublüksasyon ile klinik puan arasında bir korelasyon kurulamayacağı görülmüştür.

TARTIŞMA

İki yıl sonunda korunabilen valgus korreksiyonu ile ameliyat öncesi femoral-tibial açının karşılaştırılması sonunda 5-12 derecelik valgus açısını koruyabilenlerin çok iyi ve iyi sonuçlar gösterdiği izlenmiştir. Lateral kompartmanın durumu göz önüne alınmaksızın 5-12 derece valgus korreksiyonu gösteren dizlerde sonuçlar % 93 oranında çok iyi ve iyi olarak değerlendirildi. Üç yıl takibedilebilen 21 dizden lateral kompartmanı iyi olan 18 diz ile lateral kompartmanı iyi

olmayan üç diz arasında belirgin bir fark bulunamadı. Bulgularımıza dayanarak Coventry'nin «Yüksek tibial valgus osteotomisi tek kompartmanlı olgularda uygulanmalıdır» 2 sözünü şüphe ile karşılıyoruz.

Hastalarımızda, az olan üç yıllık takiplerde ameliyat öncesi lateral kompartmanında orta ve ileri derecede degeneratif osteoartriti olan vakaların ameliyat sonrası lateral kompartmanlarındaki bu durumun zamanla kötüye gitmediği izlenmiştir.

Diz eklemine degeneratif osteoartritinde uygulanan yüksek tibial osteotomilerden sonra yeterli valgus derecesini elde etmenin çok iyi ve iyi sonuçların alınmasında en önemli rolü oynadığı hususunda Coventry² ve diğer otörlerin 4,5,7,9,11,12, fikirlerine katılıyoruz.

Hernekadar klinik sonuçlar ameliyat sonrası valgus korreksiyonu ile orantılı isede ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası lateral sublüksasyonla orantılı olmadığı gözlenmiştir. En az bir cm. sublüksasyonu olan vakalarda daha az lateral sublüksasyonu olan vakaların iki yıl sonunda karşılaştırılmalarında belirgin bir fark bulunamamıştır.

ÖZET

Altmış osteoartritlik diz radyografik ve klinik olarak (Insall diz değerlendirme sistemi) ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası minimum iki yıl değerlendirilmeye tabi tutulmuştur. İki ve üç yıllık ameliyat sonrası takiplerde, unikompartmental ve bikompartmental dizlerin klinik değerlendirilmelerinin benzer olduğu görülmüştür. İki yıllık takipte 5-12 derece valgusta olan dizlerin sonuçlarının beş derecenin altında valgus angulasyonu gösterenlerden daha iyi olduğu görülmüştür.

SUMMARY

High Tibial Osteotomy In The Treatment Of Osteoarthritis Of The Knee

Sixty osteoarthritic knees that were evaluated by radiographic, and clinical (Insall knee-rating scale) examination prior to high tibial valgus osteotomy were re-evaluated radiographically and clinically after

a minimum follow-up of two years. After two and three years, the clinical scores of the knees with bicompartamental and tricompartmental osteoarthritis were the same as the scores of the knees with unicompartmental disease. The scores of the knees with 5 to 13 degrees of valgus alignment at two years were higher than the scores of the knees with less than 5 degrees of valgus angulation.

KAYNAKLAR

1. Coventry, M.B. : Osteotomy about the knee for Degenerative and Rheumatoid Arthritis. Incidacitons, Operative Technique, and Results. *J. Bone and Joint Surg.*, 55-A, 23-48, Jan. 1973.
2. Coventry, M.B. : Upper tibial osteotomi for gonartrosis. The Evaluation of the operation in the last eighteen years and long term results. *Orthop. Clin. North America*, 10 : 191-210, 1979.
3. Fujisava, Yosiyuki, Masluhara, Kenji, and Shiomi, Shunji : The effect of high tibial osteotomy on osteoarthritis of the knee, An Arthroscopic study of fifty-four knee joints. *Orthop. Clin. North America*, 10 585-608, 1979.
4. Harris, W.R., and Kostuik, J.P. : High tibial osteotomy for osteoarthritis of the knee. *J. Bone and Joint Surg.* 52-A : 330-336 March 1970.
5. Insall, J.N., Shoji, Hiromu, and Mayer, Victor : High Tibial osteotomy. A five Year Evaluation. *J. Bone and Joint Surg.*, 56-A : 1397-1405. Oct. 1974.
6. Insall, J.N., Ranawat, C.S., Agletti, Paolo, and Shine, John, A cmoparison of four models of total Knee-Replacement Prosthesis. *J. Bone and Joint Surg.*, 58-A : 754-765, Sept. 1976.
7. Jackson, J.P., Waugh, W., and Green, J.P. : High tibial osteotomy for osteoarthritis of the knee. *J. Bone and Joint Surg.* 51-B : 88-94 1969.
8. Kettelkamp, D.B., Leach, R.E., and Nasca, Richard : Pitfaalls of proksimal tibial Osteotomy. *Clin. Orthop.*, 106 : 282 241, 1975.
10. Outerbridge, R.E. : The etiology of Chondromalacia Patella. *J. Bone and Joint Surg.* 43-B : 752-757, 1961.

11. Torserson, W.R., Jr., Kettelman D.B., IGON, R.R., Jr., and LEACH, RE : Tibial ostectomy for the treatment of Degenerative arthritis of the knee Clin. Orthop, 101 : 46-52, 1974.
12. Vainionpaa, Seppo, Laike, Erkki, Kirves, Pekka, and Tiusanen, Pentti : Tibial Osteotomy for Osteoarthritis of the knee. A five to ten year Follow-up study. J. Bone and Joint Surg., 63-a : 938-946, July 1981.

VİRAL HEPATİTLER

810 Hastaya Ait Klinik ve Laboratuvar Gözlemler

Kamil Gültan*

Viral hepatitler kişi ve toplum sağlığı ile ülkelerin ekonomilerini olumsuz etkileyen, çok yaygın hale gelmiş bir hastalık grubudur. Yetişkinlerde ve çocuklarda viral hepatitlerin en sık rastlanan şekilleri hepatit A ve hepatit B dir. Bu ikisinden başka Non A - Non B hepatiti ve Delta hepatiti ile diğer virusların etken olabildiği hepatit türleri bildirilmiştir (2). Viral hepatit etyolojisinde Epstein-Barr virusu (EBV), Herpes simplex virusları (HSV), Cytomegalovirus (CMV), Cocksackie virusları, Varicella-Zoster virusu (VZV), Rubella virusu ve Sarı humma virusunun yer alabileceği biliniyor. Fakat viral hepatit etyolojisinde hepatit A (HAV) ve hepatit B (HBV) virusları ilk sıralarda yer alırlar (2,3,5,6).

Son yıllarda dünyanın hemen her bölgesinde hepatit A ve hepatit B yaygın olarak görülen ve en sık karşılaşılan hastalıklardır. Dünyada 200 milyonun üzerindeki insanın hepatit virusları ile ilişki içinde olduğu bilinmektedir. Bundan dolayı bu hastalıkların teşhisi, komplikasyonları, tedavi ve korunma tedbirleri önem kazanmıştır (11, 12,15). Özellikle HBV akut hepatit dışında kronik hepatit, siroz ve hepatosellüler kanser oluşmasındaki rolü ve fulminan bir gidişle hepatik koma ve ölüm sebebi olmasından dolayı daha da önem kazanmıştır (1,4,8,11).

Viral hepatitler ülkemiz için de önemli sağlık sorunlarından biri haline gelmiştir. 1982 - 1986 yıllarını kapsayan 5 senelik süre içerisinde Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı'na her yıl yaklaşık 25.000 - 32.000 viral hepatit vakası ihbar edilmektedir. Son 15 yılda kliniğimizde yatarak tedavi gören hastaların çoğunluğu viral hepatit vakalarıdır. Viral hepatitlerin sebebi viruslar olduğu için etkene yönelik etkili bir

* A.Ü.T.F. Klinik Bakteriyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

tedavi uygulanamamakla beraber kanda bilirubin miktarları ve/veya aminotransferaz (SGOT, SGPT) enzim düzeyleri çok yüksek bulunan hastaları bir süre için yatırarak takip etmek kliniğimizin bir görüşü haline gelmiştir. Bu sayede viral hepatitin epidemiyolojisi ve etyolojisindeki değişiklikleri izlemek, hayatı tehdit edebilecek komplikasyonlara fazla gecikmeden gereken müdahalede bulunabilmek ve hastanın çevresine hastalığın yayılmasını bir dereceye kadar önlemek mümkün olmaktadır.

Son 4 yılda kliniğimizde yatırarak izlediğimiz erişkin popülasyona ait viral hepatitli hastaların bazı özellikleri araştırılmıştır. Bu tür değerlendirmelerin 4 - 5 yılda bir yapılarak yayınlanmasının bu hastalık grubu için alınması gereken önlemleri daha iyi saptamaya yardımcı olacağı kanısındayız.

MATERYAL ve METOD

a) Hastalar :

Çalışmamız 1984 - 1987 yılları içerisinde A.Ü. Tıp Fakültesi Klinik Bakteriyojoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde yatırılarak tedavi edilen 810 viral hepatitli hastayı kapsamaktadır. Hastalar ikter, ateş, halsizlik, iştahsızlık, bulantı, kusma, idrar renginde koyulaşma yakınmaları ile polikliniğimize başvurmuş ve viral hepatit ön tanısı ile yatırılarak tetkik ve tedavisi uygun görülmüş hastalardır. Bu hastalar içerisinde epidemiyolojik ve anamnestik veriler, fizik muayene bulguları, hematolojik, biyokimyasal, ürolojik, koprolojik, immünolojik, gerektiğinde radyolojik ve ultrasonografik tetkiklerin sonuçları ile viral hepatit tanısı konulmuş bulunan vakalar seçilmiştir. Başka hastalıklara ve etyolojik nedenlere bağlı ikterli veya hepatitli hastalar değerlendirmeye alınmamıştır.

Bu çalışma sadece viral hepatit tanısı konulan hastaları kapsar. Ancak kliniğimize çocuk hasta kabul edilmediğinden toplam 810 vaka 15 yaşından büyük hastalardan oluşmaktadır. Bu hastaların 39'u sağlık kuruluşlarında çalışan doktor, hemşire, hastabakıcı, öğrenci ve benzeri sağlık personelidir.

Hastaların klinikte yatma süreleri değişik olup 15 - 60 gün arasında veya daha fazladır. Serum transaminaz düzeyleri ileri derecede düzelme gösteren hastalar, bir sürede evinde istirahat etmek ve diyet uygulamak kaydıyla taburcu edilmişlerdir. Enzim aktiviteleri normale düşmeyen hastalar ile kronikleşme eğilimi fark edilen hastalar tabur-

cu edildikten sonra da iki hafta aralıklarla kontrole çağrılmış ve bunların serumlarında hepatit B antijen ve antikorları, kan bilirubin seviyeleri, SGOT ve SGPT aktiviteleri araştırılmıştır.

b) Hastaların tanısında yararlanılan laboratuvar yöntemleri :

1. Rutin kan tetkikleri (lökosit sayımı ve formülü, hemoglobin, hematokrit, sedimentasyon).
2. Rutin idrar tetkiki (özellikle bilirubin, ürobilinojen, albumin, idrar sedimenti).
3. Ateşli hastalarda kan kültürü ve gereken diğer kültürler.
4. Aminotransferazlar (SGOT, SGPT) ve alkalen fosfataz.
5. Kan bilirubinleri
6. Dışkının makroskopik ve mikroskopik tetkiki.
7. Kanda HBsAg ve Anti-HBs (ELISA yöntemi ile).
8. Karanlık alan mikroskopisi ve aglutinasyon-lizis (Weil hastalığı şüphesinde).
9. Paul-Bunnell Testi (İnfeksiyöz mononükleoz düşünüldüğünde).
10. Total kan proteinleri ve protein elektroforezi (gerekli görül - düğünde).
11. Üst abdomen ultrasonografisi ve karaciğer sintigrafisi (ge - rekli görüldüğünde).
12. Ayırıcı tanı için gerekli görülen diğer bakteriyolojik ve sero - lojik tetkikler.

BULGULAR

Kliniğimize 1984 - 1987 yılları içerisinde yatırılıp viral hepatit ta - nısı alan 810 hastanın yıllara göre dağılımı tablo 1'de, yaş gruplarına göre dağılımı tablo 2'de, cinsiyete göre dağılımı tablo 3'de gösterilmiş - tir.

Tablo 1 : Viral hepatitli hastaların yıllara göre dağılımı

Yaş (yıl)	Vaka Sayısı	Dağılım %
1984	187	23,1
1985	212	26,1
1986	220	27,2
1987	191	23,6
Toplam	810	100,0

Tablo 2 : Viral hepatit olgularının yaşa göre dağılımı

Yaş (yıl)	Vaka Sayısı	Dağılım %
15-20	178	22,0
21-30	239	29,5
31-40	176	21,8
41-50	113	13,9
>50	104	12,8

Tablo 3 : Viral hepatit olgularının cinsiyete göre dağılımı

Cinsiyet	Vaka Sayısı	Dağılım %
Erkek	455	56
Kadın	355	44

Kliniğimizde yatarak tedavi gören 810 hastanın meslekleri incelendiğinde risk grubu kabul edilen sağlık personeli sayısının 39 olduğu belirlendi. Viral hepatitli vakalarımızın % 4'ünü oluşturan bu hastalar hastanelerde görevli çeşitli personel ve öğrencidir.

Hastaların sosyo-ekonomik durumu ile insidans arasındaki ilişki tablo 4'de gösterilmiştir.

Tablo 4 : Viral hepatitli hastaların sosyo-ekonomik durumlarına göre dağılımı

Sosyo-ekonomik Durum	Vaka Sayısı	Dağılım %
İYİ	230	28,3
ORTA	550	67,9
KÖTÜ	30	3,8

Hastalarımızdan bazıları düzelerek taburcu edildikten bir süre sonra aynı hastalık tablosu ile kliniğimize tekrar başvurmuşlar ve yatırılarak yeniden tetkik ve tedavileri yapılmıştır. 810 hastanın 45'ini yani % 5,5'i ikinci kez yatırılmıştır.

Hastalarımızın anamnezi alınırken parenteral bulaşma olasılığı bulunup bulunmadığı araştırılmıştır. Bu amaçla son altı aylık süre içerisinde ameliyat, diş ve diş eti tedavisi, doğum, kürtaj, kan transfüzyonu, laboratuvar tetkiki için kan alınması, her türlü enjeksiyon ve benzeri girişimlerin yapıp yapılmadığı soruldu. Böylece bir pa-

renteral bulaşma olasılığı bulunan vaka sayısının 200 (% 24,7), parenteral yolla bulaştığı belirlenemeyen vaka sayısının ise 610 (% 75,3) olduğu tespit edildi.

Hastalarımızın hepsinde HBsAg aramak mümkün olamamıştır. Pek azında ise diğer hepatit markırları belirlenebilmiştir. Hepatitin tipinin tayininde önemli bir kriter olan HBsAg 452 hastanın kanında araştırılmış ve sonuçları Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5 : HBsAg araştırılabilen 452 hastanın sonuçları

HBsAg Sonucu	Vaka Sayısı	Oranı %
Pozitif	312	69
Negatif	140	31

HBsAg aranan 452 hastadan 140'ında sonuç negatif olduğu için bunların B hepatiti olmadığı söylenebilir. Diğer taraftan 312 pozitif hastadan 200'ünde (% 64) parenteral bulaşma olasılığı tespit edilmiştir. B tipi hepatit olması muhtemel 312 hastadan 112'sinde (% 36) enfeksiyonun ne yolla alındığını belirleyecek veriler bulunamamıştır.

Viral hepatitli 810 hastanın kan bilirubin değerleri Tablo 6'da belirtilmiştir. Bilirubinemi normal sınırlarda kalan hastalar anikterik formda seyreden viral hepatit kabul edilebilir.

Tablo 6 : Viral hepatitli hastalarda bilirubinemi

Bilirubinemi	Vaka Sayısı	Oran %
% 1 mg'dan fazla	746	92
Normal düzeyde	64	8

810 hastanın klinikte yatış sürelerine göre dağılımı tablo 7'de verilmiştir. Bunların 17'si ölümlerle sonuçlanmıştır.

Tablo 7. Viral hepatitli hastaların klinikte yatış süreleri.

Yatış süresi	Vaka Sayısı	Oran %
15 günden az	174	21,9
16 - 30 gün	494	60,5
31 - 60 gün	120	14,8
60 günden çok	22	2,8

Viral hepatitli 810 hastaya ait prognoz bilgileri tablo 8'de belirtilmiştir.

Tablo 8. 810 Viral hepatitli hastada prognoz.

Hepatit Tipi	Vaka Sayısı	İyileşen	Düzelen	Kronikleşen*	Fulminan Seyir ve EX
B hepatiti	312	146	83	69	14
A hepatiti** ve tipi belirsiz	498	423	72	0	3
Toplam	810	596	155	69	17

* Kronik başlığı altında gösterilen 69 hasta hastalığının başlangıcından itibaren 3 ay geçtiği halde klinik ve laboratuvar bulguları değişmeyen hastalardır. Kronikleşmeye eğilimli kabul ettiğimiz bu uzamış hepatitli vakaların daha sonraki aylarda yapılan kontrollerinde 48'inin düzeldiği belirlenmiştir. Geriye kalan 21 hastanın 3'ü exitus olmuş 18'inde ise kronik aktif hepatit gelişmiştir.

** HBsAg negatif olan hastalar ile Anti-HAV IgM antikorları yüksek bulunan hastalardır.

TARTIŞMA

Viral hepatitler bütün dünyada olduğu gibi ülkemizin de önemli sağlık sorunlarından biri haline gelmiştir. Özellikle B hepatiti son 10 yıl içerisinde tüm ülkelerde giderek yaygınlaşmış olup 200 milyon üzerindeki insanın sağlığını etkileyen bir duruma gelmiştir (11,12,15). A hepatitinden farklı olarak ülkemizde yaşayan insanlarda % 3-7 civarında B virus taşıyıcılarının bulunması, kronikleşme olasılığının varlığı, karaciğer sirozu ve nadir olsa da hepatomalara neden olması, fulminan bir seyir göstererek ölümlere sebep olması diğer viral hepatitler arasında B hepatitinin ayrı bir önem kazanmasına neden olmuştur (4,6,11,14).

Viral hepatit olguları ile ilgili olarak Sağlık ve Sosyal Yardım Bakanlığı'na yapılan yıllık vaka ihbarları sayısı 1982 - 1986 yıllarında yaklaşık 25.000 - 32.000 arasında değişmektedir. 1984 - 1987 yılları içerisinde kliniğimizde yatırılarak tedavi edilen viral hepatitlilerin sayısında da yıllar itibarı ile büyük bir fark bulunmamakta olup 187 - 220 arasında değişmektedir. Dört yılda yatırılan 810 hastanın yıllara göre dağılımı % 23 - % 27 civarındadır. Bu bulgular hastalığın insidansının incelemeye konu olan yıllarda ülkemizde sabit bir düzeyde kaldığını veya yıllara göre artış hızının yavaşladığını düşündürmüştür.

Hepatit - A olguları daha çok çocuk ve genç erişkinler arasında yaygın olmakla beraber hepatit-B her yaşta görülmesi mümkün olan bir hastalıktır (5,6,12). İncelediğimiz vakaların yaş gruplarına göre dağılımı da genç erişkinler arasında, 21 - 30 yaş grubunda yoğunlaşmıştır (% 29,5). Kliniğimizde çocuk hasta yatmadığı için 15 yaşın altındaki grubun durumu belirlenememiştir. Ancak 15 - 40 yaşlar arasında hastalığın insidansında çok büyük farklılık görülmemektedir. 40 yaşın üzerindeki vaka sayısı küçümsenemeyecek miktarlarda olup dağılım oranı % 13 civarında bulunmuştur. Biz vakalarımızı hepatit tiplerine göre gruplandırmadan tümünü birlikte yorumladığımız için ileri yaşlardaki insidansı yüksek bulduğumuz kanısındayız. 40 yaşın üzerindeki hastalarımızın çoğunun B hepatiti olması kuvvetle muhtemeldir. Vakaların cinsiyete göre dağılımında önemli bir farklılık bulunmamıştır. Esasen viral hepatitlere duyarlılık bakımından her iki cins arasında bir farklılık bulunmadığı bilinmektedir (5,6,12).

Çalışmamıza konu olan hastaların meslekleri incelendiğinde risk grubu kabul edilen sağlık personeli sayısının 39 olduğu görüldü. Sağlık personeli sayısı diğer meslek gruplarından olan hastalara göre % 4 gibi küçük bir oranda kalmıştır. Ancak bunlar yatırılarak tedavi edilen manifest vakalardır. Abortif veya inaparan olguların bu sayıdan çok daha fazla olması gerekir. Nitekim yapılan çeşitli araştırmalarda manifest bir vakanın yakın çevresinde bulunan insanlardan enfeksiyonu abortif, anikterik veya inaparan geçirenlerin sayısının 3 - 30 arasında olduğu bildirilmiştir (7,12). Tedavi ettiğimiz viral hepatitli sağlık personeli sayısı her ne kadar % 4 (39 vaka) gibi küçük bir oranda ise de bu kişilerin hastanelerde görev yapan personel olmasından dolayı konu önem taşımaktadır. Sağlık kurumlarında daha etkin korunma önlemleri alınması gerektiğini bu durum vurgulamaktadır.

Hastalarımızın çoğunluğu (% 67,9) sosyoekonomik durumlarını orta derece olarak sınıfladığımız gruptandır. A hepatiti çoklukla fekal-oral yolla bulaşır. Bu insanlar memleketimizde A hepatitinin bulaşıp yayılmasını kolaylaştıran her türlü koşulun bulunduğu ortam ve çevrede yaşamaktadırlar. Bu durum viral hepatitlerin sosyoekonomik koşulları orta olan sınıfta yüksek oranda bulunmasının nedeni olabilir. B hepatitinin genellikle yapılan çeşitli girişimler sonucu parenteral yolla bulaştığı bilinen bir husustur (6,7,8,12). Yatırılarak tetkik ve tedavisi yapılan 810 viral hepatitli hastanın sorgulamasında son altı ay içerisinde parenteral bulaşmaya neden olabilecek bir mü-

dahale yapıp yapılmadığı araştırıldı. Böylece parenteral bulaşma olasılığı bulunan vaka sayısının 200 (% 24,7), parenteral bulaşmaya yol açabilecek herhangi bir müdahale yapıldığı belirlenemeyen vaka sayısının 610 (% 75,3) olduğu tespit edildi.

Hastalarımızdan 452'sinde HBsAg araştırması yapılabildi. Hepatit tipinin tayininde önemli bir kriter olan HBsAg 452 hastanın 312'sinde (% 69) pozitif bulundu. HBsAg pozitif olan hastalardan 200'ünde parenteral bulaşma nedeni olabilecek bir müdahale yapıldığı tespit edilmiş olduğundan bu 200 hastanın B tipi hepatit geçirdiği kanısına varıldı. HBs pozitif bulunan ve dolayısıyla B hepatiti olasılığı büyük olan 312 hastadan 112'sinde (% 36) hastalığın hangi yolla bulaştığını belirleyecek veriler bulunamadı. Ancak parenteral yolla bulaşmayan B hepatitlerinin bulunduğu bildirilmektedir (2,6,8). Bu nedenle bizim vakalarımızın 312'sinin B tipi hepatit geçirmiş olduğu kanaatine varmış bulunuyoruz. Diğer taraftan HBsAg negatif olan 140 hastanın B tipi hepatit olmadığı, çoğunluğunun A tipi ve bir kısmının da diğer tiplerden viral hepatitler olduğu söylenebilir.

Viral hepatitli hastalarımız içerisinde hepatit B'nin oranı yaklaşık % 69'dur. Bu küçümsenemeyecek bir orandır. İyimser bir düşünüş ile bu sonuca bakarak hepatit-A insidansının azalmakta olduğunu, hepatit-B insidansının ise relatif olarak artmış görüldüğünü söyleyebiliriz.

Viral hepatit vakalarının bir kısmı anikterik formda seyreder (5, 6,7,8,13). Çalışmamızın konusu olan 810 hastanın kan bilirubin değerleri incelenmiştir. Hastalarımızın 64'ünde bilirubinemi normal düzeyde bulunmuştur. Buna göre yatırılarak tedavi edilen hastalarımız arasında anikterik formda seyreden viral hepatitlerin % 8 oranında olduğu tespit edilmiştir.

Viral hepatit geçirmekte olan hastalar uzunca bir süre yatak istirahati yapmak zorunda kalırlar. Nitekim bizim hastalarımızın hastanede kalma süreleri en az 15 gün olup 60 günden fazla yatanlar da vardır. Hastalarımızın 614'ü (% 75,3) 15 ile 60 gün arasında yatmıştır. Ayrıca bu hastalara hastaneden çıktıktan sonrada 20-60 gün arasında değişen bir süre daha istirahat önerilerek rapor verilmektedir. Hastaneye yatırılmadan istirahat önerilerek ayaktan izlenen vakalar da dikkate alındığında viral hepatitlerin ne derecede büyük bir iş gücü kaybına sebep olduğu ortaya çıkar. Bu durum ülke çapında düşünüldüğü takdirde konunun ekonomik yönden ne kadar önemli olduğu anlaşılmaktadır.

Hastalarımızın prognozu ile ilgili veriler incelendiğinde 810 vakadan 596'sının iyileştiği, 155'inin ileri derecede düzeldiği görülür. 312 B hepatiti vakasından 69'unda hastalığın başlangıcından itibaren 3 ay geçtiği halde klinik ve laboratuvar bulguları değişmemiştir. Bu uzamış görünen hepatitli vakalar kronikleşmeye eğilimi olan hastalar olarak kabul edildi. Ancak bunların daha sonraki aylarda yapılan kontrollerinde 48'inin düzeldiği geriye kalan 21 vakadan 18'inde kronik hepatit geliştiği 3 hastanın da vefat ettiği tespit edilmiştir. Böylece B hepatitinde kronikleşme oranının bizim serimizde % 5,8 olduğu anlaşılmıştır. Bu konudaki kaynaklarda B hepatitinde kronikleşme oranının % 10'a kadar çıkabileceği bildirilmiş olup (6,8,11) bizim hastalarımızdaki kronikleşme oranı literatürle uyumlu bulunmuştur. A hepatitli hastalarımızda kronikleşen vakaya rastlanmamıştır.

Fulminan seyirli hepatit formu sadece 14 B hepatitli vakamızda görülmüş olup bunların hepsi de exitus olmuştur. Bizim B hepatitli hastalarımızda fulminan hepatit ve ölüm oranı % 4,5 olup literatür verileri ile uyumludur (1,14). Buna karşın A hepatitinde fulminan seyir ve ölüm sayısı 3 olup ölüm oranı % 0,3 dür. Bu sonuçlar gerek kronikleşme gerekse fulminan seyir ve ölüm olasılığının hepatit-B'de hepatit-A'ya nazaran çok daha yüksek olduğunu göstermekte ve insan sağlığını tehdit bakımından hepatit-B'nin önem ve tehlikesini vurgulamaktadır.

SONUÇ

810 viral hepatitli hastanın çeşitli yönlerden yapılan inceleme ve analizleri sonucu literatür verileri ile birlikte yorumlandığında :

1. Viral hepatitlerin küçümsenmemesi gereken önemli bir sağlık sorunu olduğu,
2. Son yıllarda ülkemizde hepatit-B olgularının hepatit-A ya göre relatif bir artış gösterdiği,
3. Viral hepatitlerin 21 - 30 yaş grubunda daha yoğun bulunduğu,
4. Hastalarımızın % 4'ünün sağlık personeli olduğu, hastanede çalışan kişiler olmaları nedeniyle konunun önemli bulunduğu,
5. Viral hepatitlerin sosyoekonomik durumları orta derecede olan insanlar arasında daha yaygın olduğu,

6. Viral hepatitli hastalarımızın % 8'inde hastalığın anikterik formda seyrettiği,
7. B hepatiti olarak kabul edilen hasta oranının % 69'a ulaştığı,
8. B hepatitinin prognoz bakımından daha kötü olup insan sağlığını ve yaşamını tehdit eden önemli bir hastalık olduğu,
9. Viral hepatitlerin önemli derecede iş gücü, iş günü ve dolayısıyla büyük ekonomik kayıplara sebep olduğu sonucuna varılmıştır.

Bu çalışma ile yapılmış bulunan değerlendirme ve yorumlara göre viral hepatitlerin ülkenin en önemli sağlık sorunlarından biri olduğu, büyük ölçüde ekonomik kayıplara yol açtığı, özellikle B hepatitinin insan sağlığı için tehlikeli olduğu sonucuna varılmıştır. Bu bakımlardan hastalıktan korunma ve hastaların tedavisi için gereken önlemlerin özenle alınmasının gerekli olduğu vurgulanmıştır.

ÖZET

1984 - 1987 yılları içerisinde Ankara Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği'nde yatırılarak tetkik ve tedavi altına alınan 810 viral hepatitli hastanın epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar bulguları değerlendirildi. Viral hepatitli hastaların 1984 yılından 1988 yılına kadar geçen zaman içerisinde kliniğimize yatış oranında yıllara göre dağılım farkı saptanmadı. Erişkinlerde viral hepatit insidansının en yüksek 20 - 30 yaş grubunda olduğu gözlemlendi. 810 viral hepatitliden ancak % 4'ünün sağlık personeli olduğu, ekonomik düzeyi düşük olanlarda viral hepatitlere daha yüksek oranda rastlandığı tesbit edildi.

Viral hepatitlerin ülkemiz için önemli bir sağlık sorunu olduğu vurgulandı. 810 hasta arasında hepatit-B oranının % 69 olduğu ve hepatit-A'ya nazaran insidansının artış gösterdiği belirlendi. Antijenemi araştırılabilen 452 hastadan 312'sinde HBsAg pozitif bulundu. 810 viral hepatit vakasından 64'ünün (% 8) anikterik formda seyrettiği belirlendi.

Hastalar uzun süre yatak istirahatinde kaldıklarından dolayı viral hepatitlerin önemli derecede iş gücü ve ekonomik kayba sebep olduğu; ayrıca hepatit-B'nin prognoz bakımından insan sağlığını tehdit ettiği ve ölümlere yol açtığı vurgulandı. Bu bakımlardan hastalıktan korunma ve hastaların tedavisi için gerekli önlemlerin özenle alınmasının önemine işaret edildi.

SUMMARY

Presentation of the Clinical and Laboratory Aspects in 810 Cases of Viral Hepatitis

This study is a presentation of clinical, laboratory and epidemiological findings of 810 viral hepatitis cases who had been admitted to the department of Clinical Bacteriology and Infectious Disease of Medicine Faculty of Ankara University. Between the years 1984 and 1988 we have observed no difference of the admittance number to our department. In the adults the highest incidence was found between 20 and 30 years of age. We found that only four percent of the patients were people who are working in the health fields. We also found that the disease is commoner in population in the lower socio-economical status. Among 810 cases the incidence of the HBV infection was found as sixty-nine percent. We also noted that the increase of incidence of HBV infection is more than HAV infection. In 312 of 452 cases which we examined serologically were positive for HBsAg. In eight percent of the cases (64 of 810) the clinical course were in anicteric form.

The viral hepatitis is a very important medical problem in our country. Because the patient are hospitalised for a long period of time, it causes dramatic economical and work time problems. We accentuated in consideration of the prognosis that the disease is a health threatening problem and special measures must be taken to prevent and the treatment of the disease.

LİTERATÜR

1. Brems, J.J., Jonathan, R.H., Kenneth, P.R., et all : Fulminant Hepatic Failure, *Am. J. Surg.*, 154 (1) : 137-141, 1987.
2. Çetin, E.T. : Akut Viral Hepatitin Virolojisi, *KLİMİK Derg.*, 1 (1) : 10-19, 1988.
3. Hollinger, F.B., Dienstag, J.L. : Hepatitis Viruses. *Manual of Clinical Microbiology*, Fourth Ed., 1985, p. 813
4. Kew, M.C. : The Development of Hepatocellular Cancer in Humans, *Cancer Surveys*, 5 (4) : 719-735, 1986.
5. Mosley, W.M. : Hepatitis, typ A, *Communicable and Infectious Diseases*, Eight Ed., The C.V. Mosby Company, Saint Louis, 1976, p. 316-323.
6. Mosley, W.M. : Hepatitis, typ B, *Communicable and Infectious Diseases*, Eight Ed., The C.V. Mosby Company, Saint Louis, 1976, p. 326-336.

7. Onul, B., Cengiz, A.T. : Viral Hepatitli Hastaların Aile Çevresindeki Kişilerde Anikterik Hepatit İnsidansı, A.Ü.T.F. Mec., 28 (1-2) : 185-206, 1975.
8. Onul, M. : Karaciğer İnfeksiyonları, Sistemik İnfeksiyon Hastalıkları, İkinci baskı, Hacettepe-Taş Kitapçılık Ltd. Şti., Ankara, 1983, s. 391-403.
9. Ökten, A. : Akut Viral Hepatitin Serolojik Tanısı, KLİMİK Derg., 1 (1) : 33-35, 1988.
10. Ökten, A. : Akut Viral Hepatit Tanısında Laboratuvar Bulguları, KLİMİK Derg., 1 (1) : 36-37, 1988.
11. Palabıyıkoglu, A.E. : Toplum Sağlığında Akut Viral Hepatitislerin (AVH) Önemi, KLİMİK Derg., 1 (1) : 38-43, 1988.
12. Payzın, S. : Hepatit B Virus (HBV) Epidemiyolojisi, Viral Hepatit Tip B, Editör A. Bilgiç, Türk Mikrobiyoloji Derneği Yayını, İzmir, No : 4, 1982, s. 7
13. Tabibian, N. : Serum Bile Acid Revels in Liver Disease, South. Med. Jour., 81 (2) : 281-282, 1988.
14. Tandon, B.N., Joshi, Y.K., Tandon, M. : Acute Liver Failure, Experience with 145 Patients, J. Clin. Gastroenterol, 8 (6) : 664-668, 1986.
15. Zuckerman, A.J. : The World Problem of Viral Hepatitis, London Sch. Hygi. Trop. Med., 78 : 56-61, 1977.

İNSAN LÖKOSİT ANTİJENLERİ VE PERİYODİK HASTALIK

Negüz Sümer*

İnsanda major histokompatibilite kompleksi (MHK) kavramı, serolojik çalışmalar sonucunda HLA antijenlerinin bir genetik bölgede bulunan genler tarafından kontrol edildiğinin tesbit edilmesi ile önem kazanmıştır. MHK sisteminde lokusların tesbiti ve etki ve fonksiyonlarının anlaşılması sonucunda insanda ve diğer memelilerde hücre sel immünite ve bazı hastalıklara eğilim nedenleri daha iyi anlaşıl-
mıştır (4,7,14).

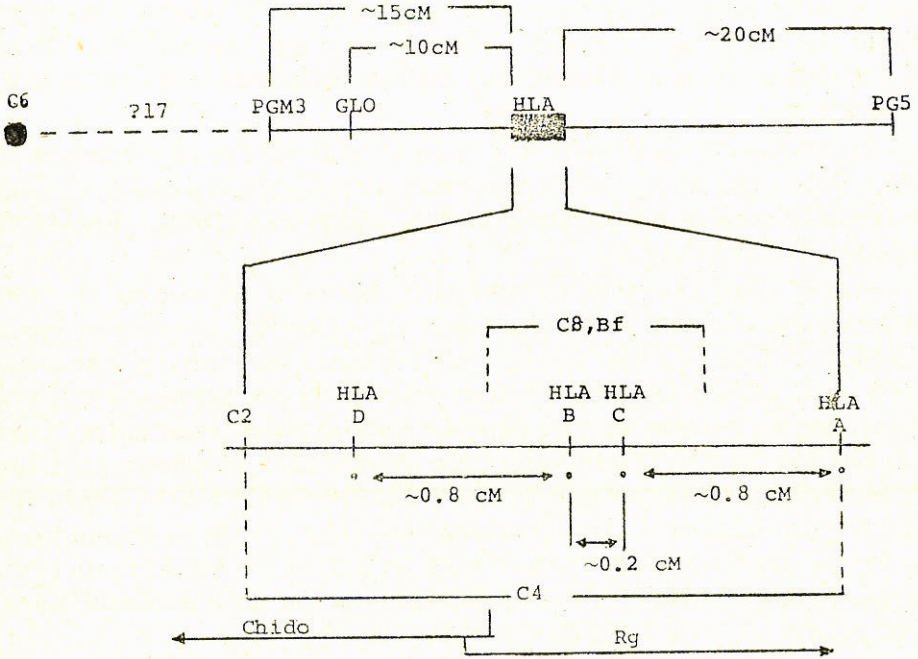
İnsan lökosit antijenlerinin tesbiti ve özelliklerinin anlaşılması için yapılan çok sayıda araştırma, bazı hastalıkların genetik yapısını ve hastalıkla kalıtım arasındaki ilişkiyi gösteren yayımlar literatürde yer almaktadır (17,19,20).

Major histokompatibilite kompleksi ile ilgili çalışmalar ilk defa 1952 yılında Dausset ve Nenna isimli iki araştırmacı tarafından başla-
mış olup, çok sayıda kan verilmiş bir hastanın serumunda, lökositlere karşı bazı antikorların geliştiğini göstermeyi başarmışlardır. Daha sonra 1954 de Dausset ve 1958 de Rofls ve Von Rood transfüzyon yapılmış hastalarda lökositlere karşı bazı antikorların meydana geldiğini, bir başka çalışmada ise Dausset lökositler üzerinde HLA-A2 ismini verdiği yeni bir antijenin bulunduğunu bildirdiler. Birbirini tamamlayan bu çalışmalarda A lokusunda değişik bazı yeni antijenlerin var olduğu gösterilmiştir. Bu antijenler bulunuş sırasına göre numaralanarak isimlendirler. A1, A2, A3 gibi. (5,6,9,14).

1966 da Engelfriet insan fibroblastlarında, Dausset ve Von Rood ise kan hücrelerinden başka, doku hücrelerinde de bu tip antijenlerin bulunduğunu bildirdiler. İnsanda bulunan lökosit antijenlerinin, HLA-A'nın farelerdeki H-2 sisteminin homoloğu olduğu anlaşılmiştir. Farede en az 20 lokusun var olduğu ancak H-2 ile isimlenen lokusun ise diğerlerinden fonksiyon olarak üstün olduğu ve transplantasyon antijenlerini kontrol ettiği gösterilmiştir (4,8,17).

* A.Ü. Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği Doçenti

Kromozomal bölgede bulunan genlerin immün cevaplarda önemli etkinlikleri gösterilmiştir. Bu genler, MHK genleri ve diğer genler olup, bazıları kompleman sisteminin komponentleridir. Bu günkü bilgilerimize göre, kromozomal bölgede birbirine yakın 5 ayrı gen vardır. HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-D, HLA-DR olup A,B,C,D ve DR nin bulunduğu yerlere lokus adı verilir (Şekil 1). Şekil 1 : 6. kromozom da HLA antijenleri ve lokuslar gösterildi. HLA-A ve HLA-B antijenleri pek çok hücrede : lenfosit, lökosit, trombosit ve retikülositlerde bulunduğu gibi kalb, böbrek, karaciğer ve deri hücrelerinde de bulunur. Düşük miktarlarda idrar ve plasmada vardır. HLA antijenleri hücre membranında serbest ve hareketli bir şekilde yerleşirler. Bir glikopro-



Şekil 1 : 6. kromozom üzerindeki HLA bölgesinin şematik gösterilişidir. Şeklin üst kısmında 6. kromozomun haritası gösterilmiştir. HLA kompleksi şeklin alt kısmında büyütülerek verilmiştir. Bazı lokusların yeri kesinlikle saptanamamıştır.

- PGM3 = Phosphoglucomutase-3
- GLO = Glyoxylase
- PG5 = Urinary pepsinogen-5
- C2, C4, C8 = Kompleman faktörleri
- Bf = Properdin-Faktör B
- Chido ve Rg = Chido ve Roger kan grubu
- cC = Sentimorgan

tein olan bu antijenleri, yüksek konsantrasyondaki tuzlar ve ayrıca deterjan ve bazı proteolitik enzimlerle hücre membranından kolayca ayrılabilirler.

HLA-A ve HLA-B antijenleri başlıca iki subüniteden, 44.000 molekül ağırlıklı bir glikoprotein ile 15.000 molekül ağırlıklı bir polipeptid'den oluşur. Polipeptid bir beta 2 globulindir ve 15. nci kromozomdaki bir gen de bulunduğu gösterilmiştir (4,17).

Major histokompatibilite komplek antijenleri 6. kromozomda yerleşirler ve sentromeri HLA-B tarafından olduğu kabul edilmekle birlikte 6. kromozomun kısa veya uzun kolunun hangisinde yerleştiği iyi bilinmemektedir. HLA geninde bulunan 5 farklı lokusun her birinde ise ortalama 20 allel bulunmaktadır. Bu durum çok sayıda haplotip, genotip ve fenotip imkanını verir. MHK de bulunan genlerin önemli fonksiyonlarının olduğu bilinmekle birlikte bu gün pek çok genin henüz tesbit edilmediği kabul edilmiştir (4,19,17,20).

Bu günkü bilgilere göre HLA antijenleri ile ilgili çok sayıda subtipler vardır ve ayrıca bazı antijenlerde aralarında kross reaksiyon verirler. 1977 de kabul edilen major histokompatibilite kompleksi lokusları Tablo 1. de gösterildi.

Tablo 1 : Major Histokompatibilite Kompleks Lokusları

HLA-A	HLA-B	HLA-C	HLA-D	HLA-DR	
HLA-A1	HLA-B5	HLA-Bw42	HLA-Cw1	HLA-Dw1	HLA-DRw1
HLA-A2	B7	Bw44	Cw2	Dw2	DRw2
HLA-A3	B8	Bw45	Cw3	Dw3	DRw3
HLA-A9	B12	Bw46	Cw4	Dw4	DRw4
HLA-A10	B13	Bw47	Cw5	Dw5	DRw5
HLA-A11	B14	Bw48	Cw6	Dw6	DRw6
HLA-Aw19	B15	Bw49		Dw7	DRw7
HLA-Aw23	Bw16	Bw50		Dw8	
HLA-Aw24	B17	Bw51		Dw9	
HLA-A25	B18	Bw52		Dw10	
HLA-A26	Bw21	Bw53		Dw11	
HLA-A28	Bw22	Bw54			
HLA-A29	B27				
HLA-Aw30	Bw35				
HLA-A31	B37				
HLA-Aw32	Bw38				
HLA-Aw33	Bw39				
HLA-Aw34	B40				
HLA-Aw36	Bw41	HLA-Bw4			
HLA-Aw43		Bw6			

Tablo 2. de HLA antijen subtipleri gösterildi.

Tablo 3. de Kross reaksiyon veren antijenler gösterildi.

Tablo 2 : HLA antijenleri Subtipleri

Orijinal antijen	Bölgümleri
HLA-A9	HLA-Aw23, Aw24
HLA-A10	HLA-A25, A26, Aw34
HLA-Aw19	HLA-A29, Aw30, Aw31, Aw32, Aw33
HLA-B5	HLA-Bw51, Bw52, Bw53
HLA-B12	HLA-Bw44, Bw45
HLA-Bw16	HLA-Bw38, Bw39
HLA-Bw21	HLA-Bw49, Bw50
HLA-Bw22	HLA-Bw54

Tablo 3 : Kross reaksiyon

HLA-A1	Aw36
HLA-A2	A28
HLA-A3	A11
HLA-B5	B18, Bw35
HLA-B7, B27	Bw22, Bw42
HLA-B8	B14
HLA-B13, B40	Bw41, Bw47, Bw48
HLA-B15	B17

Major histokompatibilite antijenlerine ait bilgilerin açıklık kazanmasından sonra antijenlerin hastalıklarla olan ilgileri aşikar bir önem kazanmıştır.

Antijenlerle hastalık arasındaki ilk önemli ilişki Hodgkin hastalığı ile 4c antijeni arasında bulundu. Ancak 4c antijeninin B5, Bw35 ve B18 ile kross reaksiyon verdiği gösterilmiştir. Multibl skleroz, ankilozan spondilitis, çöliak şpru gibi çeşitli hastalıklarda görülen antijen tipleri Tablo 4. de gösterildi.

Ülkemizde sık görülen bir hastalık olan Periyodik hastalıkta bazı immün değişimlerin meydana geldiği son 15 yıl içinde çok sayıda yapılan araştırmalarda gösterilmiştir. Otosomal resesif bir hastalık olduğu için HLA antijenleri ile ilişkilerinin incelenmesi hastalık hak-

Tablo 4 : HLA Antijenleri İle Hastalıklar Arasındaki İlişki

Hastalık	Antijen	Relatif Risk
Ankilozan Spondilitis	B27	90.1
Reiter Sendromu	B27	35.9
A. Anterior Uveitis	B27	9.4
Romatoid Artritis	Dw4	3.9
Çöliak Hastalığı	Dw3	73.0
	B8/DR3	8-11
D. Herpetiformis	Dw3	13.5
Diabetes Mellitus	Dw3	2.5
	B15/DR4/DOw3	2-3
	B7/DR2	0.5 - 0.25
Graves Hastalığı	Dw3	4.4
Hemakromatozis	A3	7.4
Kr. A Hepatitisi	Dw3	6.8
Psoriasis Vulgaris	Cw6	14.9
Periyodik Hastalık	A9	2.49
	A10	3.17
	B18	2.38
	B40	2.57

kinda yeni görüşlerin meydana gelmesine neden olacağı şüphesizdir.

Periyodik hastalıkla HLA antijenleri arasındaki ilişki ilk defa İsrailli araştırmacılar tarafından incelenmiş ve önemli bir yaklaşımın olmadığı kabul edilmiştir (11). Bununla birlikte profilaktik kolşisin tedavisinden önce amiloidosis gelişen grupta HLA-A1 antijen sıklığının azaldığı yayımlanmıştır.

HLA antijenlerinin ülkelere göre, keza yaşa ve cinse göre, hatta yüksek veya alçak rakımlı bölgelerde yaşamaya bağlı olarak değişiklikler gösterdiği bilinmektedir. Bu nedenle Türk toplumunda HLA antijen tiplerinin dağılımında ve hastalıkla ilişkisinde farklılıklar olabileceği beklenmelidir.

1970 li yıllardan beri kliniğimizde izlediğimiz Periyodik hastalıklı vakalarda HLA antijen dağılımını ve hastalıkla olan ilişkisini gösterebilmek amacı ile bu çalışma yapılmıştır.

MATERYEL VE METOD

Hastaların seçimi : Kesin olarak Periyodik hastalık tanısı almış 35 vakada bu çalışma yapılmıştır. Vakaların 25 i erkek diğerleri kadındı. En küçük yaş 15 ve en büyük yaş 42 olup yaş ortalaması 32.1 olarak tesbit edildi. Çalışma bir komplikasyon göstermeyen, amiloid gelişmemiş hastalarda uygulanmıştır. Kan alınmadan bir hafta öncesine kadar hiç bir ilaç almamaları hastalara dikkatle önerildi. Sürekli ve yüksek dozda kolışisin kullananlar çalışmaya dahil edilmelidir. Bu çalışma A.Ü. Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Kliniği ve İmmünoloji araştırma Laboratuvarında yapılmıştır.

METOD

Araştırma NİH ve TERASAKİ metodu ile yapılmıştır (1). Doku tiplendirilmesi : HLA-A ve HLA-B lokus antijenleri lenfositler kullanılarak mikrolenfositotoksisite testi yardımı ile tayin edilir. Çalışma taze kan örneklerinde yapılmıştır.

Gerekli malzemler : Acımalı (Swing-out rotorlu santrifüj, invert mikroskop, 70°C lık Deep Freeze, Terasaki plağı, mikrolitrelik Hamilton enjektörü ve Repeating Dispenser, HLA antiserumları, Tavşan komplemanı, Ficoll- İsoaque, Hanks solusyonu, Eosin (% 5 lik), Formaldehit (% 35-40, ph : 7.0-7.4).

A — Taze Periferik Venöz Kandan Lenfositlerin Ayırımı :

1 — Hastadan 5 ml heparinli kan alınır. Eşit miktarda Hanks çözeltisi ile dilüe edilir. Bir sartrifüj tüpüne 3-4 ml Ficoll-İsoaque konularak üzerine 6-8 ml dilüe kan tabakalandırılır.

2 — 1000xg de 20 dakika santrifüjlenir. Lenfositten zengin tabaka başka bir tüpe aktarılarak üzerine Hanks eklenip 160xg de 10 dakika santrifüjlenir. Bu işlem iki kez daha tekrarlanarak lenfositler yıkanır.

3 — Lenfositler 0.5 ml Hanks ile resüspanse edilip sayılır ve hücre sayısı mililitrede 2.0×10^6 ya ayarlanır.

B — Terasaki ve NİH e göre mikrolenfositotoksisite testi :

1 — Daha önce HLA antiserumları ekilerek üzerleri mineral-oil ile kaplanmış Terasaki plağının kuyucuklarına birer mikrolitre lenfosit süspanسیونları konularak oda ısısında 30 dakika inkübe edilir.

2 — Tüm kuyucuklar 5 mikrolitre tavşan komplemanı eklenerek 1 saat beklenir.

3 — Tüm kuyucuklara 3 mikrolitre % 5 lik eosin 2 dakika sonra da 8 mikrolitre formaldehit konulur. En az 30 dakika beklendikten son-

ra mikroskopta değerlendirilir. Ölü hücreler boya alır ve daha büyük ve daha koyu renkli görülürler (Positif reaksiyon) Canlı hücreler ise daha parlak ve küçüktür (Negatif reaksiyon). Kuyucuklardaki ölü hücrelerin yüzdesi tesbit edilir. En az % 30 ve daha fazla ölüm oranı olan kuyucuklar positif olarak değerlendirilir.

BULGULAR

Çalışma 50 sağlıklı kişide ve 35 Periyodik hastalıklı vakada yapılmıştır. Tesbit edilen bulgular Tablolar halinde gösterilmiştir.

Tablo 5. ve Tablo 6. da 50 sağlıklı kişide HLA-A ve HLA-B antijen dağılımları gösterildi.

Tablo 5 : Sağlıklı Kişilerde HLA Antijenleri

1 — A1, A3, B8, B35, Bw6
2 — A10, A11, B27, B35, Bw6, Cw2, Cw4
3 — A9, A30-31, B13, Bw4, Bw6
4 — A2, A25, Bw4
5 — A1, A28, B12, Bw4, Bw6
6 — A1, A9, B35, B22, Bw6, Bw4
7 — A10, B5, Bw4
8 — A2, A10, Bw4, Bw6
9 — A2, A3, B18, Bw6 Cw3, Cw4
10 — A9, A10, Bw4, Bw6
11 — A3, B35, Bw6, Cw6
12 — A2, A11, B18, Bw6
13 — A2, A9, B21, B27, Bw4, Bw6, Cw4
14 — A9, B12, A2, Bw4, Bw6, Cw4
15 — A9, B5, B12, Bw4, Cw4
16 — A1, A10, B35, Bw6, Cw3
17 — A2, B12, Bw4, Bw6, Cw3
18 — A3, A28, B7, B35, Bw4, Bw6, Cw4
19 — A2, B5, B27, Bw6, Cw2
20 — A3, B35, Bw6, Cw4
21 — A2, A9, B5, Bw4, Bw6
22 — A2, A9, B5, Bw4, Bw6
23 — A2, A9, B12, B35, Bw4, Cw4
24 — A1, B35, B40, Bw6, Bw4
25 — A1, Bw6, Bw4

Tablo 6 : Sağlıklı Kişilerde HLA Antijenleri

26	—	A28, A30-31, B5, Bw4, Bw6
27	—	B5, Bw6, Cw4
28	—	A2, A10, B5, B14, Bw4, Bw6
29	—	A2, B7, B40, Bw6
30	—	A1, A3, B8, B35, Bw6, Cw4
31	—	B5, Bw4, Bw6, Cw4
32	—	A9, B12, B35, Bw4, Bw6, Cw4
33	—	A9, B12, B35, Bw4, Bw6
34	—	A1, B8, B12, Bw4, Bw6
35	—	A9, B27, B35, Bw4, Bw6
36	—	A2, A3, B5, B7, Bw4
37	—	A1, B5, B18, Bw4, Bw6
38	—	A9, B12, Bw4
39	—	A1, A11, B5, Bw4, Bw6, Cw4
40	—	A1, A3, B12, Bw6
41	—	A1, A2, B7, B35, Bw4, Bw6, Bw4
42	—	A26, B5, Bw4
43	—	A9, B40, B35, Bw4, Bw6
44	—	A10, A26, Bw4, Bw6, Cw3
45	—	A2, A9, B12, Bw3
46	—	A3, A30-31, B5, B12, Bw4
47	—	A9, B5, B40, Bw6
48	—	A30-31, Bw4, Bw6
49	—	A1, B12, Bw4, Bw6, Cw2
50	—	A2, B12, B40, Bw4, Bw6

Tablo 7. Periyodik hastalık HLA antijenleri gösterildi.

Tablo 8. Periyodik hastalıkta HLA-A antijenleri sıklığı gösterildi.

Tablo 8 de görüldüğü gibi kontrol gruba göre Periyodik hastalıkta A2, A9, A10 ve A11 de anlamlı yükseklik tesbit edildi ($p < 0.05$).

Tablo 9. Periyodik hastalıkta HLA-B antijenleri sıklığı gösterildi.

Tablo 9 dan anlaşıldığı gibi Periyodik hastalıkta yalnızca B12, B35 ve B40 da kontrol gruba göre anlamlı bir yükseklik bulundu ($p < 0.05$).

Tablo 7 : Periyodik Hastalıkta HLA Antijen Dağılımı

1	—	A9, A10, Bw4, Bw6, Bw35
2	—	A9, Bw6
3	—	A9, B12, Bw6
4	—	A9, A29
5	—	A9, A3, B5, Bw4, Cw3, Cw4
6	—	A9, A10, B5, Bw4, Bw6, Cw4
7	—	A9, A28, B7, B12, Bw4, Bw6
8	—	A9, B8, B27, Bw4, Bw6
9	—	A9, A11, B40, Bw4
10	—	A9, A2, B5, Bw4
11	—	A9, A28, Bw6
12	—	A9, A30-31, Bw6
13	—	A9, A2, B7, B18, Bw6, Cw4
14	—	A9, A10, Bw6
15	—	A9, A1, B5, Bw4
16	—	A11, A28, B7, B12, Bw4
17	—	A3, A28, B12
18	—	A10, B8, Bw6, Bw40, Cw4
19	—	A1, A26, B8, B12, Cw4
20	—	A2, B5, B12, Bw4
21	—	A3, A26, B7, B12, Bw4
22	—	A1, A28, Bw6, Cw4
23	—	A26, B40, Bw2, Bw4, Bw6
24	—	A2, B35, B40, Bw2, Bw4, Bw6
25	—	A2, A10, Bw4, Bw6
26	—	A1, A3, B6, B13, Bw6
27	—	A3, A10, B8, Bw4, Bw6
28	—	A10, A26, B8, B40, Bw4, Bw6
29	—	A28, B27, Bw4, Bw6, Cw2
30	—	A2, Bw4
31	—	A2, A28, Bw6
32	—	A2, B35, B40, Bw4, Bw6, Cw4
33	—	A1, Bw6, Bw4
34	—	A3, B8, B12, B35, Bw6, Cw2
35	—	A1, B12, Bw6, A28, Cw4

Tablo 8 : Periyodik Hastalıkta HLA-A Antijenleri Sıklığı (%)

Kontrol		Periyodik Hastalık	
A1	22	17	P > 0.05
A2	34	20	< 0.05*
A3	20	17.3	> 0.05
A9	32	42.7	< 0.05*
A10	4	20	< 0.05*
A11	6	11.4	< 0.05*
A25	2	5.7	> 0.05

Tablo 9 : Periyodik Hastalıkta HLA-B Antijenleri Sıklığı (%)

Kontrol		Periyodik Hastalık	
B5	18	17.1	P > 0.05
B8	10	14.2	> 0.05
B7	8	11.2	> 0.05
B12	6	20	< 0.05*
B13	8	4.2	> 0.05
B18	6	5.7	> 0.05
B27	8	8.6	> 0.05
B35	20	8.5	< 0.05*
B40	6	14.2	< 0.05*

Tablo 10. Periyodik hastalıkta HLA-A ve HLA-B antijenleri dağılımı ve relatif risk oranı gösterildi.

Tablo 10. dan anlaşıldığı gibi Periyodik hastalıkla HLA antijenleri arasında güçlü olmayan bir yaklaşım görülmektedir.

Çalışmamızda A9, A10, B18 ve B40 da diğer antijenlere göre relatif risk değerleri dikkat çekicidir.

Elde edilen sonuçlardan anlaşıldığı gibi, A9, A10, B18 ve B40 tiplerinin diğer tiplere göre düşük oranda bir relatif risk göstermesi önemsiz bir sonuç olarak kabul edilmemelidir kanımızca. Çünkü literatürde görüldüğü gibi, bazı hastalıklarda relatif risk oranı düşük olmakla birlikte dikkate değer bulunmuştur. Vaka sayımızın çoğalmasında ileri yıllarda muhtemelen daha anlamlı ve önemli sonuçlar alınması beklenebilir.

Tablo 10 : Periyodik Hastalıkta HLA-A ve HLA-B Antijenleri Dağılımı ve Relatif Risk (RR)

HLA-A	%	RR	HLA-B	%	RR
A1	14.26 (5)	0.69	B5	14.28 (5)	0.39
A2	17.14 (6)	0.45	B7	11.43 (4)	0.93
A3	14.18 (5)	1.08	B8	14.28 (5)	1.79
A9	42.85 (15)	2.49*	B12	22.86 (8)	1.72
A10	20.0 (7)	3.27*	B13	2.8 (1)	0.77
A11	8.57 (3)	1.19	B18	2.86 (1)	2.38*
A25	—	—	B27	5.71 (2)	0.56
A28	20.0 (7)	1.61	B35	5.71 (2)	0.56
A30-31	2.86 (1)	0.77	B40	14.28 (5)	2.57*
			Bw4	62.86 (22)	1.3
A9 < 0.05			Bw6	59.29 (19)	0.54
A10 < 0.05					

(Bu çalışmada istatistiki değerlendirmeler Q quare testi ve Student's T testine göre İstatistik bölümünde yapılmıştır).

TARTIŞMA

İnsan lökosit antijenleri bir amino asit yapısında olup ilk defa insan B lenfositlerinden purifiye edilen materyelden elde edilmiştir. HLA antijenleri 6. kromozom üzerinde 5 komşu lokus halinde yerleşirler. HLA-A ve HLA-B antijenleri vücudun pek çok hücresinde bulunur. Ancak herhangi bir doku için spesifik olmadığı anlaşılmıştır.

Major histokompatibilite kompleks genlerinin insanda bazı hastalıklarla yakından ilişkili olabileceği fikri ilk defa 1967 de Amiel ve arkadaşlarının Hodgkinli hastalarda 4c antijen sıklığının artmış olduğunu göstermesi ile önem kazanmıştır (2,12). Ancak diğer bazı araştırmacılar, Kissmeyer-Nielso, Morris ve Forbes, Hodgkinli hastalarda 4c antijeninin B5, Bw35 ve B8 ile kross reaksiyon veren bir antijen olduğunu göstermişlerdir (3,15,12). Bununla birlikte farklı etnik gruplarda Hodgkinli hastalarda farklı bazı antijenlerin mevcut olabileceği literatürden anlaşılmıştır. Amiel ve arkadaşlarına göre Hodgkin

hastalığında HLA-A lokusu ile hastalık arasında bir bağlantı görülmez. Ancak hastalıkla HLA-B lokusu arasında ilginç bir bağlantı düzensizliği meydana gelmektedir. Forbes ve Morris ise Hodgkinli hastalarda 4c sıklığının W5 artımına bağlı olduğunu kabul ederler (12,21).

Dousset, Forbes, Kissenger ve Christine gibi çok sayıda araştırmacı Hodgkin hastalığı dışındaki diğer bazı hastalıklarda da HLA sisteminde önemli değişimlerin meydana geldiğini ve genellikle kanser veya lenfomalarda ve diğer bazı immün hastalıklarda veya enfeksiyon hastalıklarının bazı tiplerinde HLA sistemi ile ilgili bazı farklılıkların meydana geldiğini gösterdiler (14,19).

Son yıllarda HLA antijenlerinin hastalıklarla ilişkisini açıklamak için çeşitli görüşler ileri sürülmüştür. Bu görüşlere göre kısmi immün yetmezlik veya spesifik immün genlerinin ters etkileri, yapısal benzerlik-bazı mikrobial antijenlerle bazı HLA antijenleri arasındaki benzerlik-, bazı virüsler için bu antijenlerin spesifik reseptör özelliği göstermeleri veya genetik olarak HLA sistemi tarafından belirlenen bir veya bir kaç kompleman komponentinin anormal fonksiyon yapması veya antijenlerin ayrılması sırasında meydana gelen düzensizlik hastalıklarla genler arasındaki ilişkinin sorumlusu olarak kabul edilir. (9,12,14,17,20).

Hastalığın gelişiminde HLA sisteminde görülen bağlantı düzensizliğini açıklamak erken çalışmalarda oldukça güçlükler meydana getirmiştir. Bilindiği gibi bağlantı düzensizliği bir kromozom üzerinde birbirine yakın genlerin harmanlanması sırasında tesadüfi bir dağılım gösterecekleri yerine birlikte kalma eğilimi göstermesi durumudur ve bazı hastalıkların genetik yatkınlığını gösterir. Multibl sklerozda B7 alleli veya A1 ve B8 ile ilişki gösteren Myastenia Gravis, yetişkin Çöliak hastalığı veya çocuk astımı gibi (17,18).

Bağlantı düzensizliği gösteren Multibl sklerozda A3 ve B7, Anki-lozan spondilitis de B27 ilişkisinin araştırmalarda yüksek oranda mevcut olduğu saptandı. Ülseratif kolitis, Behçet hastalığı veya diabetes mellitusda dikkate değer bulgular tesbit edilmiştir. Ayrıca enfeksiyöz hastalıklarla HLA antijenleri arasındada kuvvetli bir ilişkinin olduğu bilinmektedir.

Uzun yıllardan beri bazı hastalıklarla spesifik kan markerleri arasında bir korelasyonun olduğu bilinmektedir. Bu beraberliğin iki farklı mekanizma ile gerçekleştiği gösterilmiştir. Bir hastalığın herediter olu-

şunu göstermek amacı ile kan antijenleri ile hastalık arasındaki ilişki kan antijenlerinin tesbiti ile yapılmaktadır. Bazı hastalıklarda spesifik kan markerları sık olarak bulunur.

Hastalık için sorumlu gen ile kan markerları aynı kromozom üzerinde birbirine yakın olduğu durumlarda hastalık bulgularının açığa çıktığı gösterilmiştir. Peptik ulkusta O kan grubunun ve mide kanserlerinde ise A kan grubunun sık görülmesi gibi., Kan grubu ile hastalık arasındaki bu yaklaşım istatistiki olarak anlamlı olduğu halde prognosu belirlemediği kabul edilir (4,15,16,18).

İnsan lökosit antijenlerinin bazı hastalıklarda sık oranda görüme değeri relatif risk oranı ile belirlenir ve bu oranın yüksek olması halinde antijenin hastalığın genetik olmasından sorumlu olabileceğini işaret eder. Ancak antijen-hastalık beraberliği her zaman kesin bir ilişkiyi göstermediği gibi hastalığın farklı kişilerde, yaş, cins ve ülkelere göre farklı değerler ve özellikler gösterdiği anlaşılmıştır. Bu nedenle bir hastalıkla HLA genleri arasında mevcut olan bağlantının aynı hastalıkta bir başka ülkede veya cinste değişik özellikler gösterdiği kolayca anlaşılabilir.

Periyodik hastalıklar HLA sistemi arasındaki yaklaşım ise ilk defa İsrailli araştırmacılar tarafından bildirilmiştir (11). Periyodik hastalıkta A1 antijeninde belirgin bir azalma tesbit ettikleri halde genelde hastalıkla antijenler arasında önemli bir bağlantının olmadığını kabul ederler.

Periyodik hastalıkla ilgili yapılan bu çalışmada ise biz A9, A10, B18 ve B40 antijenleri ile hastalık arasında çok düşük oranda bir yaklaşımın var olduğunu tesbit etmiş bulunuyoruz. Ancak bütün lokuslardaki antijenleri incelemek mümkün olamadığı için kesin bir sonuca varmak mümkün olamaz. Bu çalışmaların geniş bir hasta grubunda yaparak memleketimize ait hasta-HLA antijen sistemi arasındaki ilişkinin önem derecesi ve genetik özelliği tesbit edilmelidir.

ÖZET

Major histokompatibilite kompleksi ile ilgili olarak yapılan çalışmalar son yılların en önemli araştırmalarından biri olmuştur.

İnsan lökosit antijenleri 6. kromozom üzerinde 5 ayrı lokusta bulunurlar. İnsan lökosit antijenlerinin bazı tipleri ile bazı hastalıklar

arasında önemli yaklaşımlar bulunduğu anlaşılmıştır. Bu antijenler hastalığın genetik markeri olarak resesif veya dominant özelliğini verir.

Periyodik hastalıkta yapılan bu çalışmada A9, A10, B18 ve B40 gibi bazı antijen tiplerinde relatif risk oranı çok yüksek olmamakla birlikte anlamlı bulunmuştur.

SUMMARY

The Human Leucocyte Antigens And Periodic Disease

One of the most remarkable discoveries in recent years is the involvement of the major histocompatibility complex in immunologic reactions.

The human leucocyte antigens (HLA) system represents a similar set of genes in man and comprises 5 closely linked genetic loci on chromosome 6. Transplantation antigens coded for the HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-C and HLA-DR loci are readily identified with the use of serologic technic.

The connection with a particular HLA type may make it possible to distinguish different clinical forms of a disease.

In some disease the HLA region served as a genetic marker for recessive or dominantly inherid disease genes. Gen frequency and disease association differ in different geographic regions.

In this investigation, we have come to conclusion that : Some of HLA antigens, A9, A10, B18 and B40 antigens showed a relative risk, although it was at a lower rate, compared with the other types antigens.

It will be possible to attain a more meaningful result as the number of cases increase.

KAYNAKLAR

1. Albert ED, Mickey MR, Nicholas AC, Teresaki PF : Seven new HLA specificities and their distribution in three rael Teresaki PI : Histocompatibility testing 1070, Copenhageu-Munsgoard publishers, 221, 1970.
2. Amiel FL, Study of the leucocyte phenotypes in Hodgkin's disease in histocompatibility testing. Copenhageu, Munsgoard publishers, 79, 1967.

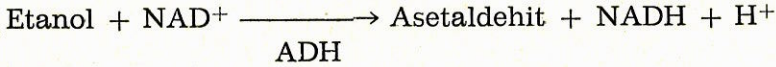
3. Christina MS, Hall PJ, Bedford PA, Booth CC. HLA antigens in coeliac disease associated with malignancy. *Gut* 24, 925, 1983.
4. Crumpton MY. Scientific editor. HLA in medicine. 1987.
5. Dausset J, Nenna A. Presence d'une leuco-agglutinine dans le serum d'un cas d'agranulocytose chronique. *C R Soc Biol (Paris)*, 146 : 1539, 1952.
6. Dausset J : Leucocytes and tissue groups. *Vox Song* 11 263, 1966.
7. Dausset J : The HLA-A system. genetic and biological implication. *Acta Pathol. Microbiol Scand LBJ* 78, 529, 1970.
8. Dausset J, Colombanif, Legronal L et al. Le deuxieme sub-locus du systeme HL-A. *Nouv Rev Fr Hematol* 8, 841, 1968.
9. Dick HM, Patch BMRC : HLA and disease. *British Med Bull* 34, 3, 271, 1978.
10. Engelfriet CP, Heersche FN, Eijvoogel VP : Demotration of leucocyte iso-antigens on skin fibroblasts by mean of the cytotoxic antibody test. *Vox Song* 11 : 625, 1976.
11. Fradkin A, Pras M, Zemer D, Gazit E. Famial mediterranean fever : No association of HLA with amyloidosis or colchicine treatment response *Isr J Med Sci* 21 : 757-758, 1985.
12. Forbes JF, Morris PJ : Leucocyte antigens in Hodgkin disease *Lancet* 2 : 849, 1970.
13. Hawkins BR, Hovliston JB, Dawkins RL : Distrubtion of HLA-A, B and C antigens in an Australian population. *Hum Genet* 52, 193, 1979.
14. HLA and disease. Editorials. *Arch Intern Med* 138, 527, 1978.
15. Kissmeyer-nielson F, Thorsby E : Human transplantation antigens. Appendix, method in histocompatibility testing. *Transplant Tip/cerrahi bülteni* 7, 1, 83, 1974.
17. Perkins AH. Human major histocompatibility complex. *Basic Immunology* 181, 1982.
18. Roodff Von, Lecuwen A, Schippens AMJ. Leucocyte groups, the normal lymphocyte transfer test and homograft sensivity in Balmer H, Eleton FJ, Eernise JC. *Histocompatibility testing Copenhagen, Munksgoard publishers* 37, 1965,

19. Walford RL, Antibody diversity, histocompatibility system disease states and ageing. *Lancet* 2, 1226, 1970.
20. William C, De Wolf MD, Bodupant MD, Edward J Yunis : HLA and disease Current concepts *Human Path* 11, 4, 332, 1980.
21. Zervas JD, Delomore IW, Israels MC. Leucocyte phenotypes in Hodgkin disease. *Lancet* 2 : 634, 1970.

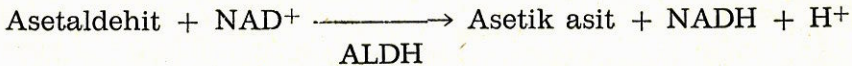
İNSAN ERİTROSİT ALDEHİT DEHİDROGENAZININ KISMEN SAFLAŞTIRILARAK KİNETİK ÖZELLİKLERİNİN İNCELENMESİ

Zuhal Yurtaslanı*

Alkollü içeceklerle alınan etanolün metabolize edilmesi esnasında meydana gelen asetaldehit, alkolün farmakolojik ve biokimyasal etkilerinin meydana gelmesinde önemli bir rol oynamaktadır (3,8). Alınan etanolün büyük bir kısmı karaciğerde metabolize edilmekte, çok az bir kısmı ise değişmeden ter, idrar ve akciğerlerle atılmaktadır (16, 17). Bu sebeple asetaldehit başlıca karaciğerde meydana gelir. Reaksiyonu katalizleyen enzim alkol dehidrogenazdır (ADH) ve bu reaksiyon aşağıda gösterildiği şekilde meydana gelmektedir :



Asetaldehitin asetik asite çevrilerek ortamdaki uzaklaştırılmasında görev alan enzim ise aldehit dehidrogenazdır ve koenzim olarak NAD^+ gerektirir (aldehit : NAD^+ oksidoredüktaz, EC. 1.2.1.3; ALDH). Aldehit dehidrogenaz aşağıda gösterilen reaksiyonu katalize etmektedir :



Alkolün organizmada meydana getirdiği zararlı etkilerinde asetaldehitin rol oynaması sebebiyle, asetaldehitin ortadan kaldırılmasında rol alan aldehit dehidrogenaz enzimi ile ilgili pekçok çalışma yapılmış ve halen de yapılmaktadır. Bu çalışmalarla enzimin dokulardaki dağılımı (5,12), yapısı (11,20), izoenzim şekilleri (2,13,20), özellikleri (19,22), etki tarzı (24), katalizlediği reaksiyonlar (15,16) ve alkol metabolizmasındaki rolü aydınlatılmağa çalışılmaktadır.

* A.Ü. Tıp Fakültesi Biokimya Anabilim Dalı

Aldehit dehidrogenaz, karaciğerde etanol metabolizması sonucunda meydana gelen asetaldehitte birlikte diğer birçok aldehitin de oksidasyonunu katalize etmektedir.

ALDH in memelilerde en fazla bulunduğu yer karaciğerdir, ayrıca böbrekler, gonadlar, beyin, uterus, ince barsaklar ve kalpde de oldukça fazla miktarda bulunmaktadır (5,12). Ayrıca eritrositlerde de oldukça yüksek enzim aktivitesi tespit edilmiştir (13). Enzimin hücrelerin hem sitoplazmasında ve hem de mitokondirilerinde bulunduğu tespit edilmiştir (5,12,13).

ALDH in hücrede bulunuş yerleri farklı olan bu iki izoenzim şeklinin substratları için Km değerleri ve diğer birçok özelliklerinin de farklı olduğu görülmektedir (11,24,26).

ALDH in her iki izoenzim şeklinin de dört alt üniteden yapılmış tetramer şeklinde bulunduğu tespit edilmiştir (9,12,13,14). Değişik pH larda, metal iyonları ve diğer etkilerle tetramer, dimer şekline çevrilebilmekte ve aktivitesinde değişme olmaktadır (4,25).

Bu çalışmada insan eritrosit ALDH ı kısmen saflaştırılarak kinetik özellikleri incelenmiştir.

MATERYAL ve METOD

Kullanılan Cihazlar : Beckman UV spektrofotometresi, Sorvall santrifüj cihazı ve Pharmacia kromatografi kolonları.

Kullanılan Kimyasal Maddeler : Asetaldehit, NAD⁺, β -Merkapto-etanol ve glutasyon Merck firmasından, Sephadex G-200 Pharmacia'dan temin edilmiştir. Disülfiram ise Nobel ilaç firması tarafından imal edilen «Antabus» patent isimli ilaçtan bir seri ekstraksiyon işlemi sonunda elde edilmiştir.

Asetaldehit kullanılmadan hemen önce destillenmiş, NAD⁺ ise kullanılan tampon ile her gün taze olarak hazırlanmıştır. Disülfiram suda çözünmediği için etanolde çözülerek kullanılmıştır. Bütün deneylerdeki son etanol konsantrasyonu % 0,17 kadardır. Bu miktardaki etanolün deneyler üzerinde herhangi bir bozucu tesir göstermediği tespit edilmiştir.

Hemoglobin Tayini : Oksihemoglobin metodu ile yapılmıştır.

Protein Tayini : Biüre ve Lowry metotları ile yapılmıştır (18,23).

ALDH Aktivitesinin Tayini : pH 7.4 fosfat tamponunda ALDH katalizi ile asetaldehitten asetik asit oluşurken meydana gelen NADH nin 340 nm'deki absorbanısı ölçülerek tayin edilmiştir. NADH teşekkülü

ile meydana gelen absorbans değişimi, ALDH aktivitesi ile doğru orantılıdır (13).

Enzim çözeltisi ilave edildikten sonra 340 nm de köre karşı absorpsiyonda meydana gelen değişimler kaydedilmiştir. Bütün deneyler 25°C da yapılmıştır.

Aktivite Birimi : Aktivite dakikada meydana gelen absorbans değişimi olarak tesbit edilmiş ($\Delta E./dak$), bu değer 4823* ile çarpılarak internasyonel ünite (IU) cinsinden hesaplanmıştır. Sonuçlar (IU/mg Hb) olarak ifade edilmiştir.

ALDH nın Eritrositlerden İzolasyonu :

Deneylerimizde sağlıklı şahıslardan elde edilen eritrositleri kullandık. Alınan kanlar sitratlı tüplere konulmuş ve 3000 g de 5 dakika santrifüjlenerek üstte kalan plazma ve lökosit tabakası çekilerek atılmıştır. Tüpün dibinde kalan eritrosit sedimenti izotonik sodyum klörür çözeltisi ile 3 defa yıkanmıştır. Bu sediment 50 mM pH 7.4 fosfat tamponu ile 1/10 oranında seyreltilmiş ve elde edilen hemolizat 20000 xg de 30 dakika santrifüjlenmiştir. Bu süpernatandan 5 ml alınarak oda sıcaklığında, 2,5 x 20 cm boyutlarındaki kolona tatbik edilmiştir. Kolonda 50 mM, pH 7,4 fosfat tamponu ile dengelenmiş Sephadex G-200 jeli bulunmaktadır (deneylerde kullanılan tamponların hepsi % 0,05 V/V β -markaptoetanol ve 0,5 mM EDTA ihtiva etmektedir). Kolondan alınan her fraksiyonda protein ve ALDH aktivitesi tayin edilerek yüksek aktivite ihtiva eden fraksiyonlar birleştirilmiştir. Her nümune için bu işlem ayrı ayrı yapılmıştır. Aktivite ihtiva eden son elüat hacimleri 5-8 ml kadardır. Bu kısım deneylerde enzim çözeltisi olarak kullanılmıştır.

$$* \text{ I.U. } (\mu \text{ mol/dak}) = (\Delta E./\text{dak}) \times 10^6 = \frac{1}{\epsilon l} \times \frac{\text{Son Hacim}}{\text{Nümune Hacmi}}$$

ϵ : NADH'nın 340 nm'deki molar absorpsiyon kat sayısı = 6220 m⁻¹ (13)
l : Küvet genişliği (ışık yolu, lcm)

Son hacim burada 3 ml, Nümune hacmi (enzim çözeltisi) 0,1 ml'dir.

$$\text{I.U. } (\mu \text{ mol/dak}) = \frac{10^6}{6220 \times l} \times \frac{3}{0,1} \times (\Delta E./\text{dak}) = (\Delta E./\text{dak}) \times 4823.$$

SONUÇLAR

Kısmen saflaştırılmış eritrosit ALDH enzimi ile yapılan çalışmalardan elde edilen sonuçlar aşağıda verilmiştir.

1 — Enzim Aktivitesinin Ölçülmesi : Enzim aktivitesinin ölçülmesi için kullanılan reaksiyon şeması aşağıda gösterilmiştir (Tablo 1).

Tablo 1 : ALDH aktivitesi tayin şeması

Reaktifler	Kör	Numune
Fosfat tamponu (50 mM, pH 7.4)	1.7 ml	1.6 ml
NAD (3mM)	1.0 ml	1.0 ml
Asetaldehit (100 mM)	0.3 ml	0.3 ml
Enzim çözeltisi	—	0.1 ml

Yukarıda verilen tayin şemasına göre yapılan aktivite tayininde son elüattaki enzim aktivitesi 310 IU/mg Hb bulunmuştur.

Not : Burada verilen toplam aktivite değeri üç değer in ortalamasıdır.

Aynı şekilde bundan sonra verilecek olan bütün değerler en az üç tayinin ortalaması alınarak hesaplanmıştır.

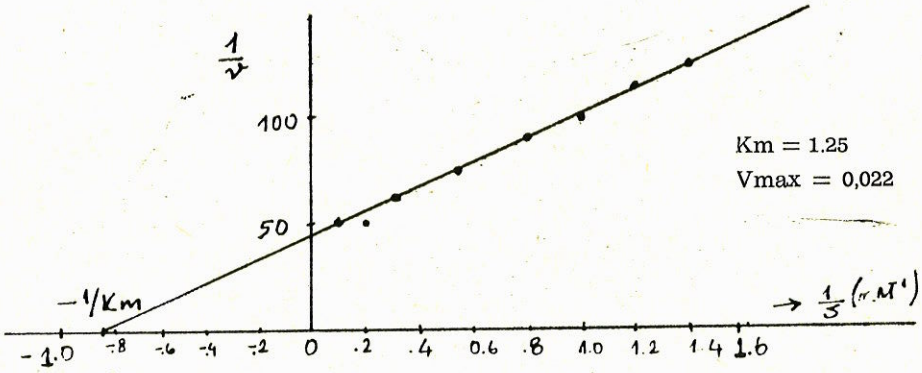
2 — Değişen asetaldehit konsantrasyonunun enzim aktivitesine etkisi :

Tablo 1 de verilen genel reaksiyon şemasına göre yapılan kinetik incelemelerde, enzimin Michaelis-Menten kinetiğine uygun davrandığı gözlenmiştir. Lineweaver-Burk grafiği ve matematiksel analiz yardımı ile enzimin asetaldehit substratına karşı K_m si 1.25 mM ve V_{max} 0.022 bulunmuştur (Şekil 1).

3 — DL - Gliseraldehitin ALDH aktivitesi üzerine etkisi : Yukarıdaki şekilde hesaplanan K_m değeri 0.25 mM ve V_{max} değeri 0.01 olarak bulunmuştur (Şekil 2).

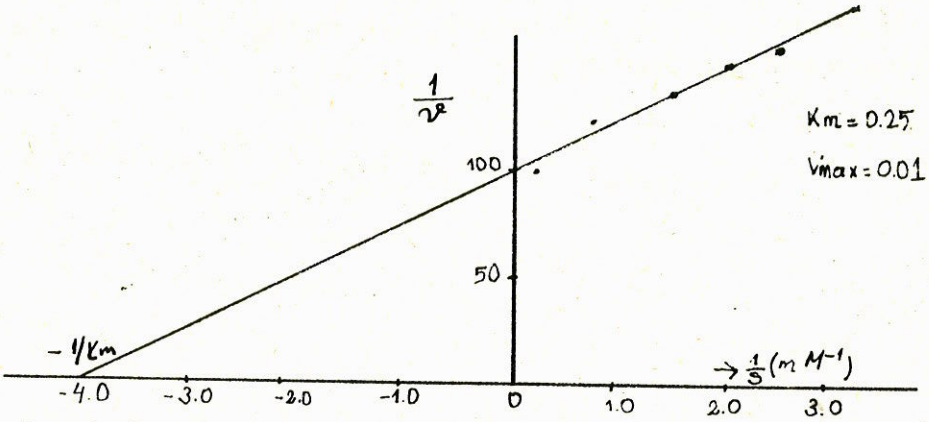
4 — NAD^+ nin ALDH aktivitesi üzerine etkisi : Aynı şekilde hesaplama ile K_m değeri 0.02 mM ve V_{max} değeri 0.033 olarak bulunmuştur (Şekil 3).

5 — ALDH aktivitesi üzerine disülfiramın etkisi : Tablo 1 de verilen reaksiyon şartlarında, ortamda 10 μ M konsantrasyonda disülfiram bulunduğu zaman şekil 4 de görüldüğü gibi büyük bir inhibisyon oluşmuştur. Bu inhibisyonun unkompetetif tipte olduğu görülmektedir. Bu şartlarda K_m değeri 0.5 mM ve V_{max} değeri 0.01 olarak bulunmuştur (Şekil 4).



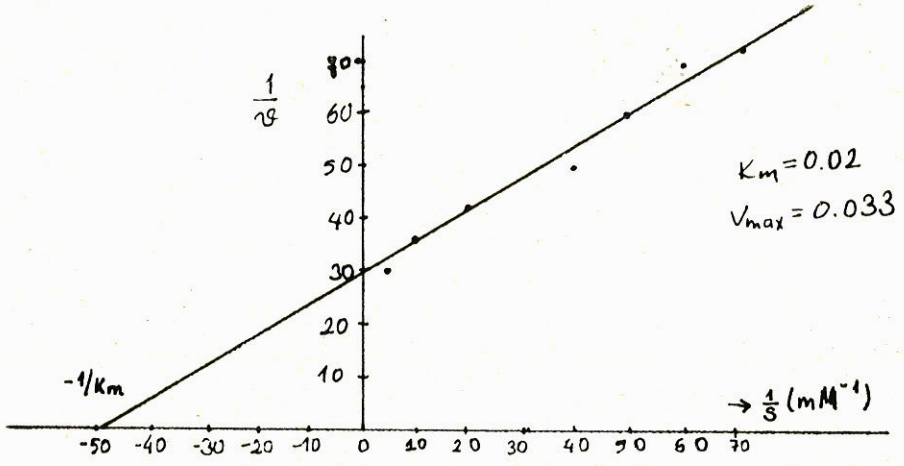
Şekil-1. Değişen asetaldehit konsantrasyonunun ALDH aktivitesine etkisi (Lineweaver-Burk grafiği)

6 — a) ALDH-Disülfiram reaksiyonu üzerine β -Merkaptoetanolün etkisi : 10 μ M son konsantrasyondaki disülfiramın meydana getirdiği inhibisyon (yaklaşık % 50) ortamda 1mM konsantrasyonda β -Merkaptoetanolün olması ile tamamen ortadan kalkmıştır.



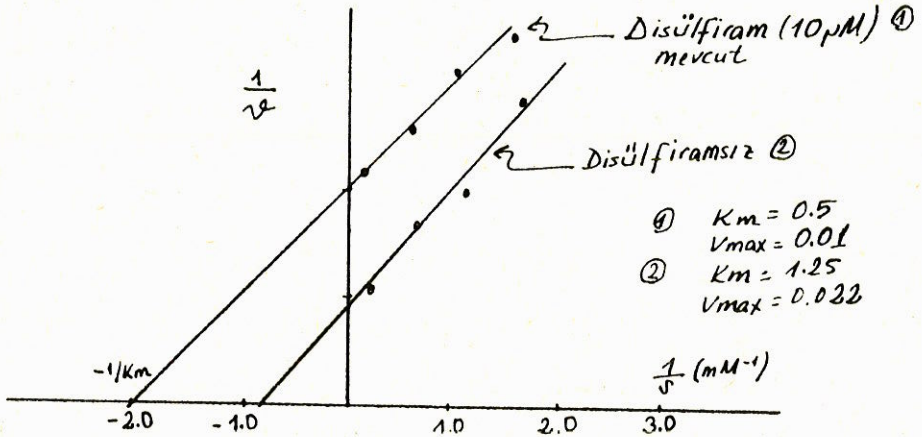
Şekil-2. Değişen DL-gliseraldehit konsantrasyonunun ALDH aktivitesine etkisi (Lineweaver-Burk grafiği)

b) ALDH-Disülfiram reaksiyonu üzerine indirgenmiş glutatyonun (GSH) etkisi : 10 μ M son konsantrasyondaki disülfiramın meydana getirdiği inhibisyonunda, ortamda 1mM GSH'nın olması ile herhangi bir değişiklik olmamıştır. Yani, glutatyon disülfiramın sebep olduğu inhibisyonu kaldıramamıştır.



Şekil-3. Değişen NAD⁺ konsantrasyonunun ALDH aktivitesine etkisi (Lineweaver-Burk grafiği)

7 — ALDH aktivitesi üzerine Mg²⁺, Ca²⁺ ve Hg²⁺ nin etkileri : 1.5 mM son konsantrasyondaki Mg²⁺ ve Ca²⁺ sırası ile % 85.16 ve % 94.84 lük bir aktivite artışına sebep olurken aynı miktar Hg²⁺ enzim aktivitesini % 90.32 inhibe etmiştir.



Şekil-4. 10 μM Disülfiramın mevcut olduğu şartlarda değişen asetaldehit konsantrasyonunun ALDH aktivitesine etkisi (Lineweaver-Burk grafiği)

$\frac{1}{S}$ Asetaldehit

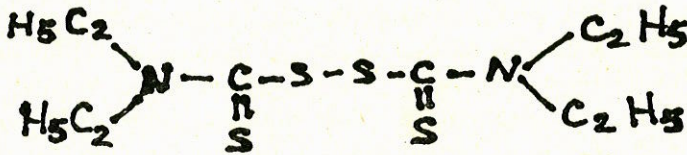
Metal iyonlarının bulunduğu şartlarda ortama 3 mM son konsantrasyonda EDTA ilavesi Mg^{+2} ve Ca^{+2} nun meydana getirdiği aktivasyonu tamamen ortadan kaldırmış, Hg^{+2} nin sebep olduğu inhibisyon üzerinde ise herhangi bir etki göstermemiştir.

TARTIŞMA

Alkol metabolizmasındaki öneminden dolayı ALDH (E.C.1.2.1.3) üzerinde çok sayıda çalışma yapılmış olmasına rağmen bugün hala bu enzimin disülfiram tarafından inhibisyonunun tabiatı ve izoenzimlerinin karakteristik yapı ve özellikleri tam olarak anlaşılamamıştır (27,29). Bu bakımdan bu çalışmada insan eritrositlerinden ALDH enzimi izole edilerek kısmi bir saflaştırma yapılmış ve enzimin değişik substratlara karşı kinetik özellikleri incelenmiştir. Aynı şekilde enzimin aktivatör ve inhibitörleri ile de çalışmalar yapılarak karaciğerdeki sitoplazmik ve mitokondriyal ALDH lar ile mukayese imkanları araştırılmıştır. Elde edilen sonuçlar bir bütün olarak incelendiğinde eritrosit enziminin özellik bakımından karaciğerin sitoplazmik enzimine benzediği tesbit edilmiştir. Eritrosit ALDH sınıfı asetaldehit substratına karşı K_m değeri 1.25 mM, V_{max} ise 0.022 bulunmuştur. Aynı değerler karaciğer enzimi için sırası ile 0.833 mM ve 0.0167 olarak bildirilmiştir (7). Mitokondriyal enzim için bu değerler oldukça farklıdır.

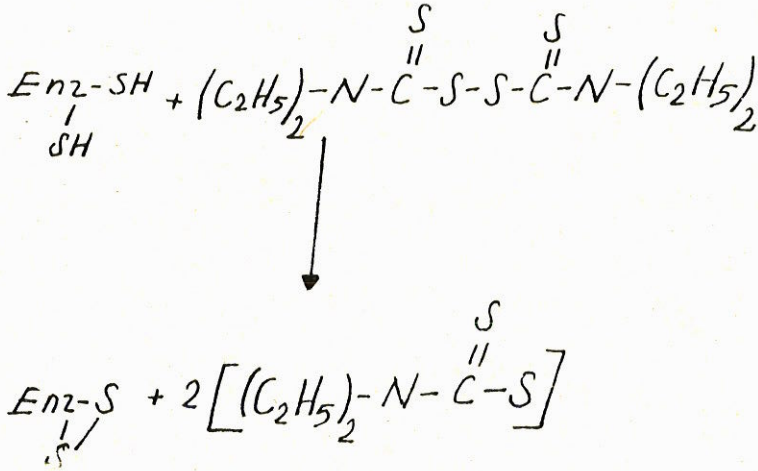
Eritrosit enziminin DL-Gliseraldehit ve NAD^+ substratlarına karşı elde edilen K_m ve V_{max} değerleri de aynı şekilde sitoplazmik enzim ile paralellik göstermektedir (7).

Çalışmanın ikinci kısmında, enzim aktivitesi üzerine değişik faktörlerin etkisi incelenmiştir. Bunlardan biri olan disülfiram alkolizm tedavisinde kullanılmaktadır. Kimyasal yapısı aşağıda verilen disülfiram, etkisini aldehit dehidrogenaz enzimini inhibe ederek göstermektedir (10,27,29). Disülfiramın oluşturduğu inhibisyon karaciğerin sitoplazmik ve mitokondriyal enzimleri için farklı bir karakter göstermektedir (21,30). Bu çalışmada elde edilen inhibisyon tarzı sitop-



Disülfiram

lazmik enzim ile yakınlık göstermektedir (30). Disülfiramın etkisini enzim üzerinde S-S köprüleri oluşturarak yaptığı sanılmaktadır (6). Muhtemel mekanizma aşağıdaki şekildedir.



Buna karşılık disülfiram, —SH grubu ihtiva eden diğer bazı enzimler üzerinde her hangi bir etkiye sahip değildir (29,30). Bundan dolayı disülfiram —ALDH reaksiyonu, —SH grubu inhibisyonuna dayanan genel inhibisyon tarzından farklılıklar göstermektedir. Bunun sebebi tam olarak anlaşılammıştır. Bu bakımdan disülfiram-ALDH reaksiyonu üzerine β -Merkaptoetanol ve GSH'nın etkilerinin araştırılmasını faydalı gördük. Bilindiği gibi her iki bileşik de S-S köprülerinin redüklenmesini sağlar. Fizyolojik şartlarda, glutasyon bu bakımdan oldukça önemlidir. β -Merkaptoetanolün disülfiram tarafından inhibe edilen enzime tekrar aktivite kazandırmasına karşılık, glutasyonun etkili olamaması oldukça önemli sonuçlara sebep olmaktadır. Bu bakımdan elde ettiğimiz neticeler disülfiram tedavisi gören kişilerdeki durum ile de uygunluk göstermektedir. Disülfiram tedavisi sonucu insan eritrosit ALDH aktivitesinin tamamen kaybolduğu ve yeni eritrositler dolaşıma verilinceye kadar aktiviteye rastlanmadığı bilinmektedir (6,27). Fizyolojik şartlarda ortaya çıktığı belirtilen bu durum, bu çalışmada da teyit edilmiştir. β -Merkaptoetanolün inhibisyonu kaldırmasına karşılık glutasyonun etkili olamayışı hakkında değişik hipotezler mevcuttur. Bunlardan birisi, GSH'nın asetaldehit ile birleşerek hemiasetaller oluşturduğunu ve bu şekilde inhibisyonu kaldıramadığını ileri sürmektedir (30).

Eritrosit enzimi ile sitoplazmik enzim arasındaki bir diğer benzerlik her iki enzimin de 2 değerli bazı metaller tarafından aktive edilmesidir. Bu çalışmada Mg^{+2} ve Ca^{+2} nin enzim aktivitesini yaklaşık iki kat arttırdığı gözlenmiştir. Bu durum karaciğer sitoplazmik ALDH sı için de geçerlidir (4,24). Bu sonuçlar tetramer şeklinde etki eden enzimin bu metallerin etkisi ile dimer şekle çevrildiği görüşünü kuvvetlendirmektedir (4,24). Benzer bir dönüşme pH'nın 7.0 den 9.0 a çıkarılması ile de gözlenmiştir (24). Bu metal iyonlarının etkilerini nasıl bir konformasyon değişikliği ile oluşturduğu henüz tam olarak anlaşılamamıştır. Buna karşılık, ağır bir metal olan Hg^{+2} nin enzimi inhibe edişi muhtemelen enzimin yapısındaki —SH grupları ile irreversibl etkileşmesi sonucu meydana gelmiş olabilir. Bilindiği gibi bu tür ağır metal katyonları proteinleri denatüre edebilmektedir. Hg^{+2} nin etkisinin EDTA ilavesi ile ortadan kaldırılamaması Hg^{+2} -enzim etkileşmesinin irreversibl karakterini yansıtmaktadır. Buna karşılık EDTA, Mg^{+2} ve Ca^{+2} ile kuvvetli kelatlar teşkil edebildiği için bu katyonları ortamdan uzaklaştırmakta ve neticede metal etkisi ile dimerik şekle dönüşmüş olan enzim tekrar tetramer şekle çevrilmektedir. Bu da tabii olarak enzim aktivitesinin tekrar eski duruma gelmesine sebep olmaktadır.

ÖZET

İnsan eritrosit aldehit dehidrogenazı kısmen saflaştırılarak kinetik özellikleri incelendi. Enzimin kullanılan substratlarla Michaelis-Menten kinetiğine uygun davrandığı tespit edildi. 10 μ M disülfiram ile enzim aktivitesinde yaklaşık % 50 inhibisyon meydana geldi. 1 mM β -merkaptotanol ilavesi ile bu inhibisyon tamamen ortadan kalktığı halde redüklenmiş glutatyonun etkisi olmadı. 1,5 mM Mg^{+2} ve Ca^{+2} un enzim aktivitesinde sırasıyla % 45,16 ve % 54,84 aktivasyona yol açtığı görüldü. 1,5 mM Hg^{+2} ise yaklaşık % 90,32 inhibisyona sebep oldu. Metal iyonlarının meydana getirdiği aktivasyon EDTA ilavesiyle tamamen ortadan kalktı, Hg^{+2} nin yaptığı inhibisyon üzerinde ise EDTA'nın herhangi bir etkisi tespit edilemedi.

Neticede bu kinetik özellikleri ile eritrosit enziminin, sitoplazmik karaciğer enzimi ile büyük benzerlikler gösterdiği müşahade edildi.

SUMMARY

Partial purification of human erythrocyte aldehyde dehydrogenase and investigation of its kinetic properties

Human erythrocyte aldehyde dehydrogenase was partly purified and its kinetic properties were investigated. Enzyme showed normal Michaelis-Menten kinetics with used substrates. 10 μ M disulfiram inhibited enzyme activity by 50 %. When 1 mM β -mercaptoethanol was added, this inhibition was removed, but reduced glutathion did not cause any effects. 1,5 mM Mg^{+2} and Ca^{+2} increased the enzyme activity 45,16 % and 54,84 % respectively. But, 1,5 mM Hg^{+2} caused about 90,32 % inhibition. These activations produced by metal ions were totally removed with EDTA, but EDTA caused no effects on Hg^{+2} inhibition.

As a result, it was seen that the kinetic properties of erythrocyte enzyme were very similar to the liver cytoplasmic enzyme.

KAYNAKLAR

1. Agarwal, D.P. : Comparative study of erythrocyte ALDH in alcoholics and control subjects. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour*. 18 (Suppl. 1), 89-95, 1983.
2. Agnew, E.M. et al. : A reinvestigation of purity isoelectric points and some kinetic properties of ALDH from sheep liver. *Eur. J. Biochem.*, 119, 79-84, 1981.
3. Amir, S. et al. : The role of acetaldehyde in the psychopharmacological effects of ethanol in : Rigter, H. and Crabbe, J.C. (eds.) *Alcohol tolerance and dependence*. Elsevier, N.H., Biomedical Press, 317-377, 1980.
4. Benett, A.F. et al. : Inhibition of the dehydrogenase activity of sheep liver cytoplasmic ALDH by magnesium ions. *Biochemistry* 22, 776, 1983.
5. Deitrich, R.A. : Tissue and subcellular distribution of mammalian aldehyde-oxidizing capacity. *Biochem. Pharmacology*. 15. 1911, 1966.
6. Durak, İ., Gökhan, İ.H. : Normal şahıslarda ve disulfiram tedavisi gören alkoliklerde disulfiram-eritrosit aldehit dehidrogenaz reaksiyonu üzerine β -merkaptetanolün tesirleri. *Doğa, Tu Tıp ve Ecz. D.* 11, 1, 38-42, 1987.
7. Durak, İ., Gökhan, İ.H. : Sığır karaciğer sitoplazmik aldehit dehidrogenazının saflaştırılması, kinetik özellikleri ile disulfiram tarafından inhibisyonun araştırılması. *A.Ü. Tıp Fak. Mec.* 1,40,49-60, 1987.

8. Eriksson, C.J.P. : The role of acetaldehyde in drinking behaviour and tissue damage. *British J. on Alcohol and Alcoholism*, 17,2,57-69, 1981.
9. Gibbon, M. et al. : Purification and properties of sheep liver ALDH. *Eur. J. Biochem.*, 96 585-595, 1979.
10. Hellstrom, E. and Tottmar, O. : Effects of ALDH inhibitors on enzymes involved in the metabolism of biogenic aldehydes in rat liver and brain. *Biochem. Pharmacology*, 31,3895-3905, 1982.
11. Hempel, J. et al. : Structural relationships among ALDH. *Pharmacology Biochemistry and Behaviour*. 10, Suppl. 117-121, 1983.
12. Inoue, K. and Lindros, O.K. : Subcellular distribution of human brain ALDH. *J. of Neurochem*, 38,884-888, 1982.
13. Inoue, K. et al. : Purification and partial characterization of ALDH from human erythrocytes. *Biochimica et Biophysica Acta*. 569,117-123, 1979.
14. Leicht, W., Heinz, F., and Freimüller, F. : Purification and characterization of ALDH from bovine liver. *Eur. J. Biochem*. 83,189-196, 1978.
15. Li, T.K. : Enzymology of human alcohol metabolism. *Adv. Enzymol.* 46,427-483, 1977.
16. Lieber, C.S. : Metabolism of ethanol. In : *Metabolic aspects of alcoholism*, edited by Lieber, C.S., University Park Press, Baltimore, 1977.
17. Lieber, C.S., and Decarli, : Hepatic ethanol oxidizing system in vitro characteristics and adaptive properties in vivo. *J. Biol. Chem.* 245,2505-2512, 1970.
18. Lowry, O.H. et al. : Protein measurement with the Folin reagent. *J. Biol. Chem.* 193,265-275, 1951.
19. Petterson, H., and Tottmar, O. : Aldehyde dehydrogenases in rat brain, subcellular distribution and properties. *J. Neurochem.*, 38,477-487, 1982.
20. Pietruszko, R. : Aldehyde dehydrogenase isoenzymes. *Current topics in biological and medical research*. Vol : 8, Cellular localization, metabolism and physiology, 195-217, 1983.
21. Pietruszko, R., Hempel, J.D., and Vallari, R.C. : Chemical modification and site of interaction of human aldehyde dehydrogenase with disulfiram and iodoacetamide. *Enzymology of carbonyl metabolism*, 61-75, 1982.
22. Pietruszko, R. et al. : Kinetic mechanism of human cytoplasmic ALDH₁. *Arch. Biochem. Biophys.* 212,9-19, 1981.

23. Richerich, R. : Protein bestimmung durch biüret methode. Klinische Chemie. S. Karger Verlag, Basel, 1978.
24. Takahashi, K., Weiner, H., and Filmer, D.L. : Effects of pH on horse liver ALDH. Alterations in metal ion activation, number of functioning active sites, and hydrolysis of the acyl intermediate. *Biochemistry*, 20,6225-6230, 1981.
25. Takahashi, K., Weiner, H., and Hu, J.H.J. : Increase in the stoichiometry of functioning active sites of horse liver ALDH in the presence of Mg^{++} ions. *Arch. Biochem. Biophys.*, 205,571-578, 1980.
26. Tottmar, S.O.C. et al. : The subcellular distribution and properties of ALDH in rat liver. *Biochem. J.* 135,577-586, 1973.
27. Towell, J.F. et al. : Disulfiram and erythrocyte ALDH inhibition. *Clinical Pharmacology Therapeutics*. 34(4), 517-521, 1983.
28. Towell, J.F. et al. : Erythrocyte aldehyde dehydrogenase : Assay of a potent biochemical marker of alcohol abuse. *Clin. Chem.* 32/5, 734-738, 1986.
29. Vallari, R., and Pietruszko, R. : Human aldehyde dehydrogenase. Mechanism of inhibition by disulfiram. *Science*, 216, 1982.
30. Vallari, R.C., and Pietruszko, R. : interaction of human cytoplasmic ALDH₂ with disulfiram. *Pharmacology Biochem. and Behaviour*, 18, (Suppl-1), 425-428, 1983.

PROKSİMAL N. ULNARİS KOMPRESİON SYNDROMUNDA M. EPİTROCHLEO-ANCONAEUS'un SORUMLULUĞU

«11 Olgu Üzerinde»

Ülkü Güney

N. Ulnaris paralizilerinde, şimdiye kadar bilinen nedenler (travmalar, tümörler, sulcus nervi ulnaris'teki iltihabi ve dejeneratif bozukluklar, doğuştan deformiteler, yatak felci v.b. gibi dış basınçlar) dışında, başka etkenlerinde rol oynadığı literatürde dağımik bir şekilde ve mekanizması tam açıklanmadan yayınlanmıştır. 1956'da JAMES, G., H. (11) N. Ulnaris üzerine basınç yapma olasılığı olan, Musculus epitrochleo-anconaeus denilen ve anatomik olarak ender rastlanan bir vaka yayınladı, fakat basınç mekanizmasından söz etmedi. Yine 1956'da CHILDRİES, H.M. (4) sinirin devamlı subluksasyonuna neden olarak, destekleyici bağların zayıflaması ile devamlı travma etkisinin, N. Ulnaris irritasyonunu ortaya çıkardığını açıkladı. 1957 ve 1970 de OSBORNE, G.V. (21) M. Fleksor carpi Ulnaris'in başlangıç uçları arasındaki Arcus Tendineus'a işaret ederek dirseğin bükülmesi sırasında büyük ölçüde gerildiğini bildirdi ve arcus'un altında sıkışan sinirin subluksasyon olasılığından da bahis etti. 1962 de JENSEN, H.P. WILHELM A. SPULER, H. (12) Arcus tendineus altında sıkışan Ulnaris irritasyonu saptadılar, bunun daha sonra peri ve endoneural bağ dokusu artması ile N. Ulnaris kalınlaşmasına, diğer taraftan dolaşım bozukluğu yani venöz dolgunluk meydana getirdiğini bildirdiler. 1961 de MUMENTHALER (18,19) anatomik preparat çalışmalarına dayanarak m. epitrochleo-anconaeus'u tarif etti, kasın fonksiyonu olarak da yalnız sulcus içinden geçen N. Ulnaris'i koruma görevine işaret etti. Kasın irritasyon meydana getirmesi ile ilgisi ve basınç mekanizmasından bahsetmemiştir. 1968'de WACSMUTH, W. WILHELM A. (29) bu kasın N. Ulnaris'in irritasyonuna ve subluksasyonuna neden olduğunu yazdılar. 1968 de VANDERPOOL, D.W. CHALMERS, J. LAMB, D.W. WHISTON, T.B. (28) kasın veya onun rudimenter formu olan Lig. Epitroch-

* A.Ü. Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Kl. Doçenti

leo-anconauem'un N. Ulnaris'in subluksasyon veya luksasyonuna engel olmadığı, böylece koruma görevini yapmadığını bildirdiler. 1971 de TORRES, J. (26) m. epitrochleo-anconaeus'un N. Ulnaris irritasyonu için neden olduğunu tahmin etti, ama patogeneze değinmedi. 1973'de APFELBERG, D.B. LARSON, S.J. (1) N. Ulnaris'in dirsek eklemine fleksion ve ekstansiyonunda önemli derecede şekil değişikliğine uğradığını 5 anatomik preparatta ortaya koydular. Bu preparatlarda m. epitrochleo-anconaeus da vardı. Ancak bu kasın fonksiyonu konusunda hiç bir şey kaydedilmemekteydi.

Bu klinik araştırma 1973-1976 yılları arasında B. Almanya Aschaffenburg şehir hastanesi ile 1980-1983 yılları arasında A.Ü. Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalına başvuran, klinik, nörolojik ve laboratuvar muayeneleri (E.N.M.G. Ninhydrin testi v.b.) yapılarak proksimal N. Ulnaris tanısı konulan ve bu nedenle N. Ulnaris kaydırılması ameliyatı uygulanan 85 olgudan M. Epitrochleo-Anconaeus anomalisi bulunan 11 olguluk seriyi kapsamaktadır.

Bu seride N. Ulnaris kaydırılması ameliyatı sırasında, sinir lezyonu yaratan nedenler arasında 11 olguda bir kas anomalisi olan M. Epitrochleo-Anconaeus ile karşılaştık. Bu kas anomalisi hakkında literatürde çok az ve yetersiz yayın bulunuşu dikkatimizi çekti. Bir kısım N. Ulnaris paralizilerinin M. Epitrochleo-Anconaeus bulunuşu ile açıklanabileceğini düşünerek bu çalışmayı sürdürdük.

Vakalarımızın incelenmesi sonucunda :

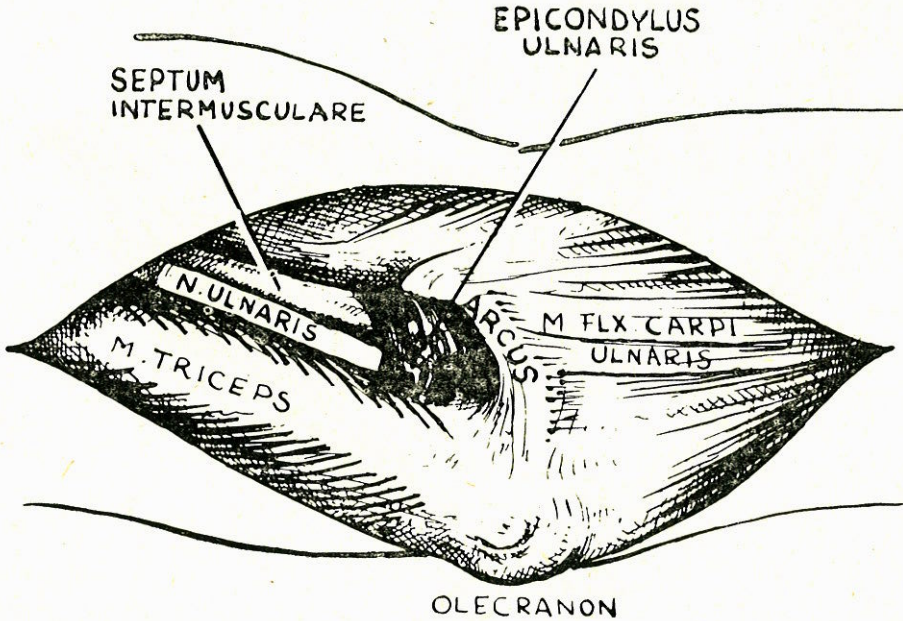
1. Dirsek eklemine gerilmesinde yani fleksionunda bu kasın veya ligamentinin, N. Ulnaris'in subluksasyonuna veya luksasyonuna engel olmadığını saptadık.

Dirsek eklemine gerilmesinde, gerilen N. Ulnaris'in Epicondylus Ulnaris'in tepesi ile fleksiondan ötürü kubbeleşen ve kasılan m. epitrochleo-anconaeus veya ligamentumun keskin medial kenarı arasında sıkıştığını saptadık. Aynı zamanda fleksion esnasında normal olarak daralan kanal, sıkışmayı artırıcı bir faktör olarak ortaya çıkmakta idi.

Yukarıda saptadığımız olgu ve bulgular karşısında, günlük hayatta dirsek eklemine sayısız denilecek kadar fazla ekstansiyon ve fleksiyon sırasında m. epitrochleo-anconaeus kasılmaya iştirak ederek N. Ulnaris üzerine minör travmalar oluşturmakta (17) ve bu travmalar birikerek zedeleyip proksimal N. Ulnaris kompresyonuna neden olduğunu kanıtlamak, bu çalışmanın amacını oluşturmuştur.

M. Epitrochleo-Anconaeus insanlarda ilk kez W GRUBER tarafından 1866 da tarif edildi (29).

Resim 1 de yüzeysel fasciannın kaldırılmasından sonra olecranon ile epicondylus ulnaris arasında ortalama 30 mm. genişliğinde ve 3 mm. kalınlığındaki kas görülmektedir. Makroskopik olarak ortalama 8 mm. genişliğindeki parçası ile septum intermusculare ulnare'den epicondylus'a ve epicondyl tepesinin proksimal ucuna doğru ilerler. Buradan ortalama 2 mm. genişliğindeki kırıklı ve ligamentli kısmı ile distale doğru yönelir. Olecranon'un ulnar kısmında kas hemen bütünü ile seyredir. Kas dirsek ekleminin gerilmesi sırasında proksimal kenarı ile takriben 22 mm. musculus fleksor carpi ulnaris'in arcus tendineus'u, karşısındaki distal kenarı ise ortalama 20 mm. uzunluk gösterir. Bu kas olecranon ve epicondylus ulnaris tarafından meydana getirilen ve içinde dorsal ve distale doğru seyreden N. Ulnaris'in bulunduğu kanalı kuşatır. Bu kasın lif demetleri dirsek ekleminin gerilmesinde N. Ulnaris'i çaprazlıyarak ona komşu ve paralel olarak seyrederekler. Bu durumda kas gerilir ve keskin kenarı kubbeleşir. Dirsek ekleminin gerilmesinde bu kas yaklaşık olarak dik açı biçimini alarak sulcus nervi ulnaris'i ve epicondylus'un proksimal ucunu örter.



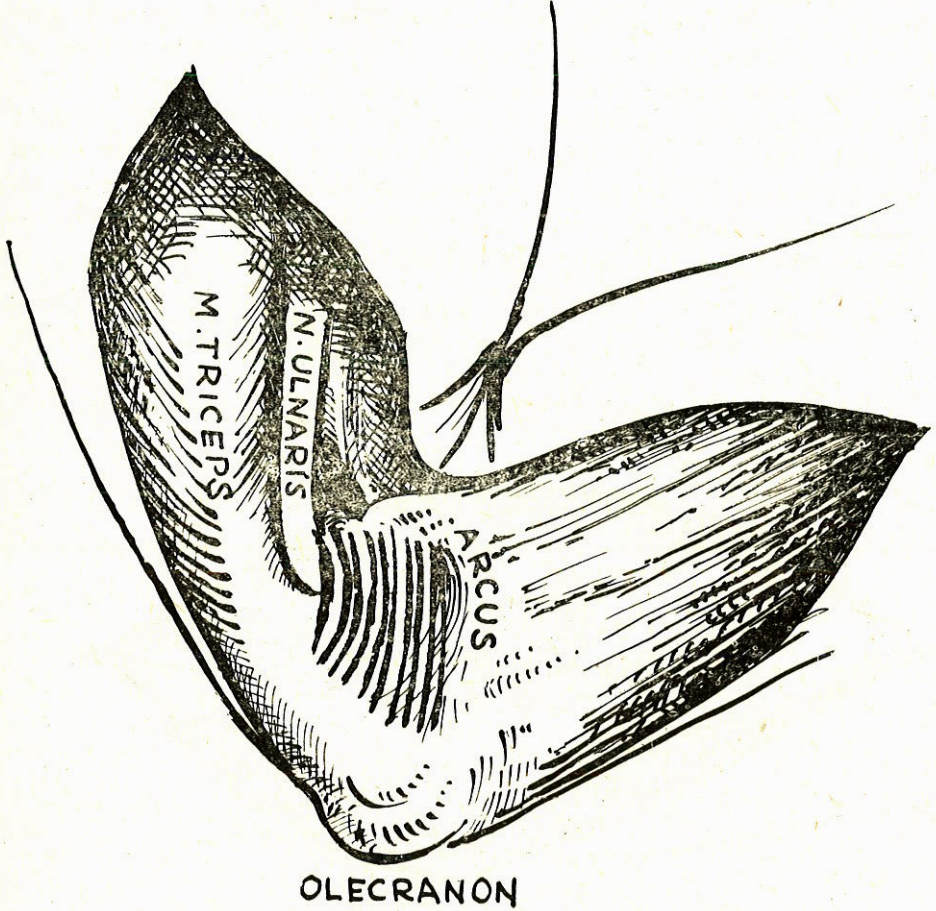
Resim : 1

M. Epitrochleo - anconaeus.

Dirsek ekleminin bükülmesi esnasında kas ve altında bulunan iyi gelişmiş alt örtücü fasciası ileri derecede gerilir ve kasın proksimal keskin kenarında sinirle arasında bir dik açı oluşturarak sinire bası yapar (Resim 2).

Bu fascia, kasın ameliyat esnasında uzunlamasına kesilmesinde belirgin olarak karşımıza çıkmaktadır.

N. Ulnaris'in kompresyonları genel olarak proksimal ve distal olarak ikiye ayrılmaktadır (15,29). Proksimal N. Ulnaris kompresyonları sulcus nervi ulnaris'e kadar (sulcus nervi ulnaris dahil) sinir yolu üzerindeki dış ve iç etkenlerin neden olduğu kompresyonlardır (29).



Resim : 2

M. Epitrochleo-anconaeus

Anatomik pozisyonu nedeniyle (Olecranon ve epicondylus arasında uzanan ve sulcus nervi ulnaris'i distalden, dorsale doğru kuşatan) m. epitrochleo-anconaeus'un da yaptığı kompresyonda proksimal ulnaris kompresyonları sınıfına girer (29). Distal nervi ulnaris kompresyonları ise önkol ve elbileğinde olanlardır. Önkolda fleksör karpi ulnaris sendromu (8), bilekte volar yüzde ençok görüleni GUYON kanal sendromu (5) ve piso-hamate sendromu (27) dur. Burada ayrıca ulnar karpal tunel sendromunu da belirtmek gerekir (24).

Proksimal ve distal ulnaris kompresyonu nedeniyle oluşan n. ulnaris paralizilerini klinik olarak ayırmak güçtür (15,29). Bu ayırmada en önemli metod Elektro-nöro-myografi (E.N.M.G.) dir. Bu metodla kompresyonun seviyesini kesin olarak belirleyebiliriz (7,9,13). Ayrıca klinik bulgularla beraber Ninhydrin testi de yapılarak tanı kesinleşir (3,16). Bu test plexus brachialis'ten periferik kadar giden sinir yolunu takiben sempatik sinir sistemi vasıtasıyla innerve olan ter bezlerinin anatomik ve fizyolojik durumlarıyla ilgilidir. Ter fonksiyonunun sinirsel düzenlemesi ve dokunmanın özelliği aynı deri alanında belirir. Bu sebepten sinir yolunda herhangi bir bozukluk, aynı deri bölgesinde her iki fonksiyonun noksanlığı ile sonuçlanır. Deri duyarlılığını kaybeder ve kurur. Eğer test kâğıdı üzerine ter fonksiyonu bozuk olan parmak basılırsa, terleme ve terin aminoasitleri mevcut olmadığından parmak izi test kâğıdında olumsuz sonuç verir. WEBER'in iki nokta ayırdetme testinde ise normalde işaret parmağında 2-4 mm., küçük parmakta 3-5 mm., el sırtında 6-12 mm. olan iki nokta duyarlılık uzaklığının paralizisi olan kısımda iki katı veya daha fazlasına çıktığı saptanır.

85 vakalık serimizde bütün hastalarımızda rutin olarak her iki üst ekstremitede lokal ve sistemik olarak nörolojik, vasküler muayeneler uygulanmıştır.

Objektif ve subjektif bulguların sınıflandırılmasını yaparken parametrelerin çok sayıda oluşu, yapılacak çizelgelerinde çok sayıda olmasına yol açacağı ve konuyu karmaşık hale getireceğini düşünerek, bize başvuran bir hastada en belirgin bulgu ne ise o bulgu esas kabul edilerek sınıflamayı bu şekilde yaptık.

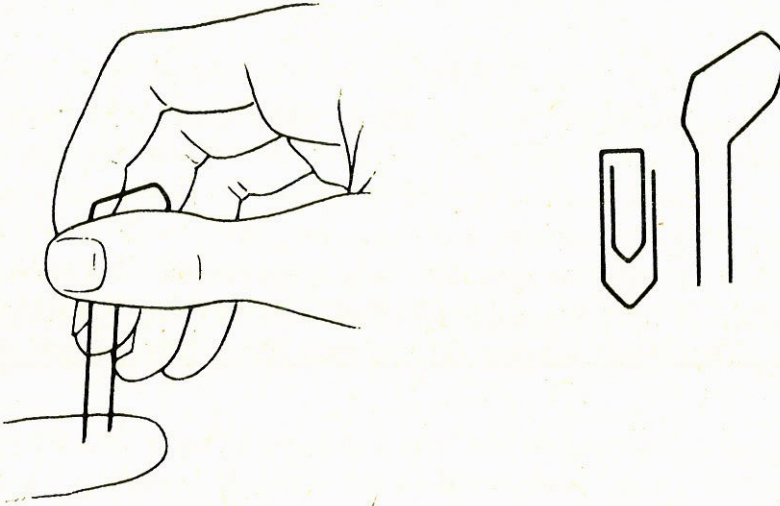
Örneğin : Felçli bir hastada felçle beraber bulunan öteki bulguları (ağrı, hareket kusuru, kas atrofisi v.b. gibi) ikinci derecede kabul edi-

lerek bu hastayı felçliler grubuna dahil ettim. Aynı görüş öteki bulguların sınıflanmasında da bana yol göstermiş oldu.

Klinik muayene metodu olarak bu 85 vakanın tümünde Weber'in iki nokta ayırdetme testi uygulanmıştır.

«WEBER'in iki nokta ayırdetme testi» : (16)

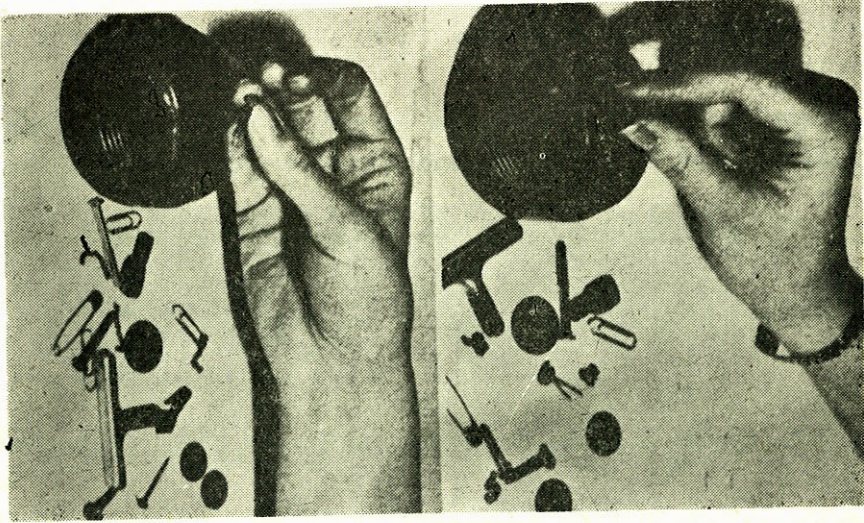
Resim 3 de görüldüğü gibi bu metodun uygulanmasında ataşa'den oluşturulmuş basit bir alet yeterlidir. Burada dikkat edilecek nokta ataşa'nın iki ucunun sivri ve keskin olmayıp künt olmasıdır. Ayrıca test sırasında en hafif bir basınç deride anemik bir nokta meydana getirerek hipoestezi uyandıracığından her iki uçta aynı anda ve bası yapmadan uygulanmalıdır. Ataşa'nın iki ucu arasındaki açıklık hasta bunu ayırdedemeyinceye kadar küçültülür.



Resim : 3

«Toplama Testi» (16)

Hastaya masa üzerine yayılmış, farklı büyüklük ve yapıdaki cisimleri toplayıp kutuya konulması söylenir (Resim 4). Bu test hastaya gözleri açık ve kapalı olarak yaptırılır. His kaybı olan elde hasta ancak büyük cisimleri toplayabilir. Aynı işlem gözler kapalı olarak yaptırılırsa, ancak daha büyük cisimleri toplar. Bu toplama işleminde ayrıca sürat ve beceride değerlendirilir.



Resim : 4

LABORATUAR MUAYENELERİ

Laboratuar muayenesi olarak bütün vakalarımıza ameliyat öncesi evrede Ninhidrin testi ve electro-nöromyografi uyguladık.

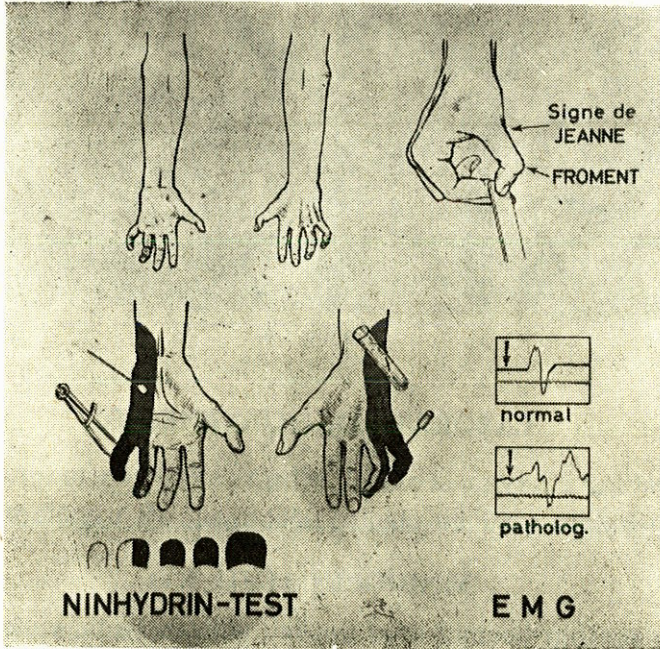
NİNHİDRİN TESTİ (21)

Testin özelliği normal sinir yolunu izleyen ve bu yolla el parmaklarındaki ter bezlerini sinirlendiren sempatik sinirlerin anatomik ve fizyolojik fonksiyonları ile ilişkilidir. Bu nedenle sinir yolunda herhangi bir bozukluk sinirin innerve ettiği deri bölgesinde derinin duyarlılığının kaybolması ve kurumasiyla ortaya çıkar. Duyarlılığı kaybolan bu alanda ter fonksiyonu da olmadığından kadife gibi yumuşak hissedilir. Testin esası, terde bulunan aminoasitlerin ninhidrin ile tespit edilerek gösterilmesidir. N. Ulnaris veya herhangi bir periferik sinir lezyonunda yandaş sempatik sinirlerde aynı patolojiye uğrayacağından ninhidrin testi sinir duyarlılığını dolaylı olarak açıkça gösterecektir. Yani duyarlılığı bozuk olan alanda terleme olmayacak ve dolayısıyla bu test olumlu sonuç verecektir. Resim 5 de testin patolojik sonuçlarının şematik resmi görülmektedir.

Resim 6 da görüldüğü gibi patolojik sonuçta, hiçbir şekilde noktalar görünümünde ter bezleri ağızlarının meydana gelmemesi, sadece silik hafif kırmızı bir düzeyin görülmesi, normal el parmaklarında

ise ter bezleri ağızlarının nokta şeklinde renkli lekeler halinde ortaya çıkması söz konusudur.

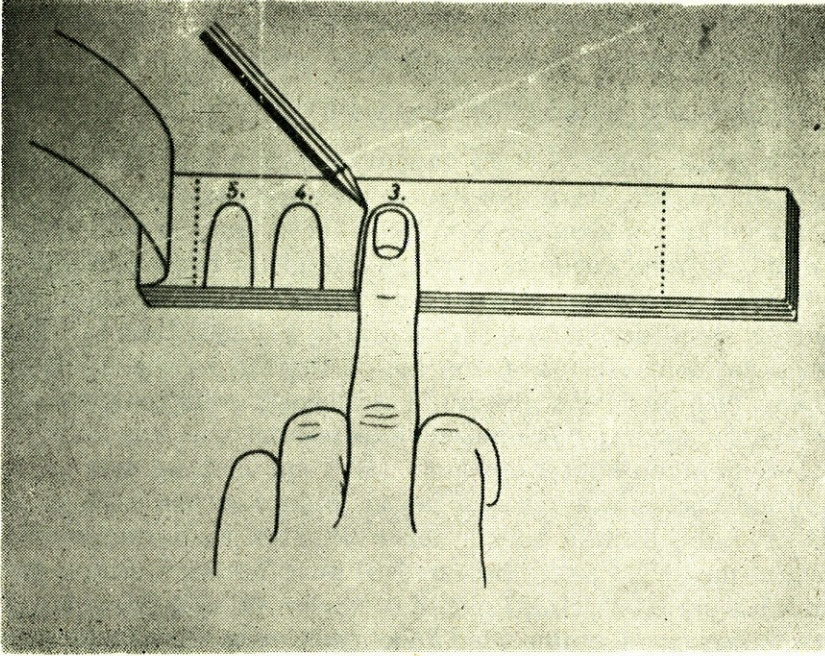
Testin uygulanması : Bu testi uygulamadan önce aşağıdaki bazı koşullara testin sağlamlığı yönünden önem verilmelidir.



Resim : 5

Hastanın ter fonksiyonunu arttıran aşırı efor sarfetmemesi, sıcak sıvılar, aspirin ve benzeri ilaçlar almaması, izleri fazla koyultacağından parmakların test kâğıdına çok tazyikli ve uzun süre bastırılmaması, ter fonksiyonunu azaltacağından ellerin alkol ve eterle yıkanması lazımdır. Bu koşulları sağlamış hastanın her iki elinin parmak uçları birbiri ardına bu iş için bir beyaz kâğıt üzerine yanyana bastırılır ve kenarları kurşun kalemle çizilir (Resim 6).

Bunun hemen ardından bu kâğıt üzerine Blasieholmstorg (İsveç) firması tarafından özel olarak hazırlanmış ninhidrinli aeresolden püs-kürtülür. Böylece parmaktaki ter bezlerinin ağızlarını gösteren noktalar izlenir.



Resim : 6

Elektro-Nöro-Myografi (E.N.M.G.)

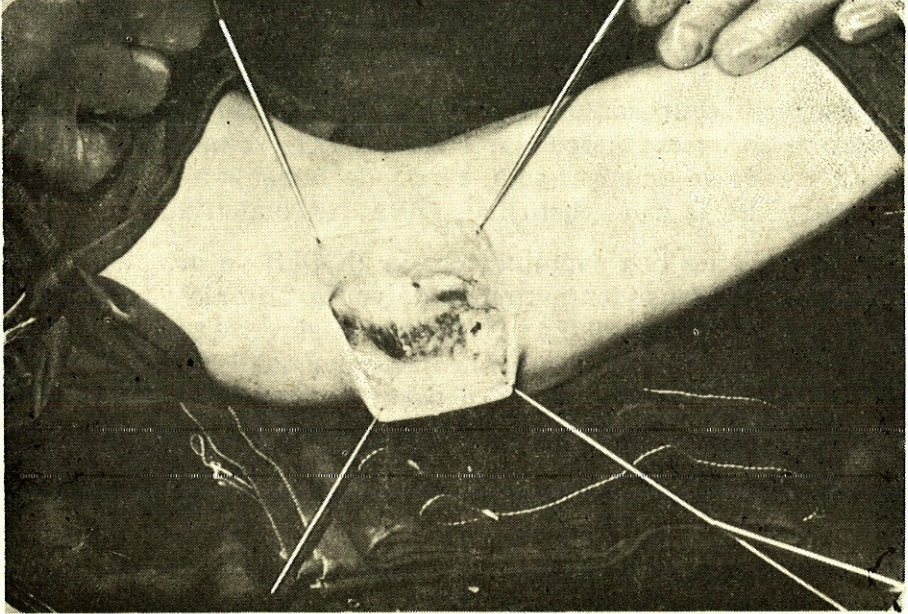
Periferik sinir kompresyonlarının seviyesinin tayininde en güvenilir ve en hassas metod olan E.N.M.G. (2,7) vakalarımıza ameliyat öncesi evrede ve ameliyat sonu evresinde (ameliyatı müteakip 10 ay) uyguladık. Bu iş için geliştirilmiş DISA 14A30 aleti kullanıldı.

Motor iletim hızı saptanılmasında HODES ve ark. (9) bildirdiği tekniğe genel prensipler bakımından uyuldu. Stimülasyon, bipolar yüzeysel elektrotlarla verilmiş : Stimülasyon süresi 0,2 m/san., frekans 1 Hz. olarak alınmış, akım şiddeti supramaksimal değerde tutulmuştur. Motor (M) cevabı, indikatör kaslardan konsantrik iğne elektrotlarla alınmış ve bu elektrotların motor son plaklar bölgesine yerleştirilmesine dikkat edilmiştir. Ölçüm, katot ile anodun orta noktaları arasında tevzi mezurası ile yapılmıştır. N. Ulnaris el bileği, sulcus altı ve sulcus üstü olarak 3 noktadan uyarılmıştır. M cevapları kayıtlanmış ve Latans zamanı olarak stimülasyon noktasından M cevabı ilk başlangıç defleksion noktası arası ölçülmüştür. İki stimülasyon noktası arasındaki mesafe, proksimal latans zamandan distal latans zamanının çık-

rılmasıyla elde edilen zamana bölünmüş ve böylece m/san. cinsinden iletişim hızları saptanmıştır. Duysal sinir iletimi ölçümü için n. ulnaris'te Buchthal ve Rosenfolck'in tarif ettiği metod uygulandı (2).

Ameliyatla n. ulnaris Eksplorasyonu :

N. ulnaris eksplorasyonu yapılacak hastaya gerekli anestezi uygulandıktan sonra, hasta kol kansız bir ameliyat alanı elde etmek ve bazı komplikasyonlarından sakınmak için yukarıya kaydırılarak ve nöz dönüş kolaylaştırılır ve 8 cm. eninde lastik band parmağ uçlarından başlayacak şekilde aksillaya doğru sirküler olarak sıkı bir şekilde sarılır. Band açılmadan önce üst kola yerleştirilmiş tansiyon aleti manşeti 250 mm. Hg. basıncına kadar şişirilir ve sonra sirküler lastik band çözülür. Ameliyat alanı antiseptik solüsyonlarla temizlendikten sonra epicondylus ulnaris ve olecranon arasında kolda n. ulnaris trasesine uyan eliptik ortalama 15-18 cm. uzunluğunda bir deri kesisi yapıldıktan sonra yüzeysel fascia dikkatlice açılır. Normalde yüzeysel fasciyanın altında sulcus nervi ulnaris'e rastlanır. Sulcus nervi ulnaris'e ulaşıldıktan sonra bası nedeni kendiliğinden ortaya çıkar, örneğin kırık parçaları, sinir kökenli tümörler, iltihabi süreçler, fibromlar ve bu arada m. epitrochleo-anconaeus veya olgun ligamenti olan lig epitrochleo-anconaeum varsa oda görülür (Resim 7).



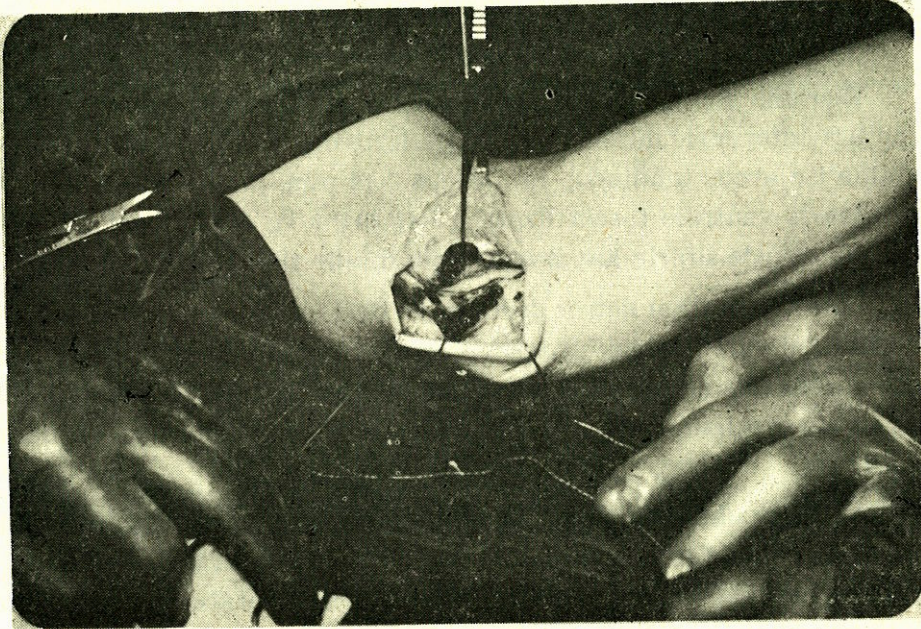
Resim : 7

M. epitrocleo-anconaeus'un tetkiki :

Araştırmaya konu olan bu kasın aşağıda açıkladığım şekilde inceledim. Ameliyat için deri kesisi yapılarak yüzeysel fascia kaldırıldığı zaman eğer m. epitrocleo-anconaeus mevcutsa ameliyat alanı ortasında kendini hemen gösterir. Kol, önkol ve dirsek anatomik yapılarını belirgin bir şekilde maskeler. Kası tanımama olanağı yoktur. Kas, tipik kas lifleri, kırmızımtrak rengi, epicodylus ulnaris ile olecranon arasında ortalama 16-18 mm. uzunluk, epicodylus ulnaris tarafından septum intermusculare ve arcus tendineus arasında ortalama 20-21 mm. genişlik, olecranona yapışma yerinde de aponeuros'u ile birlikte ortalama 13-15 mm. genişlik ve 3-5 mm. kalınlık özellikleri ile kendini gösterir.

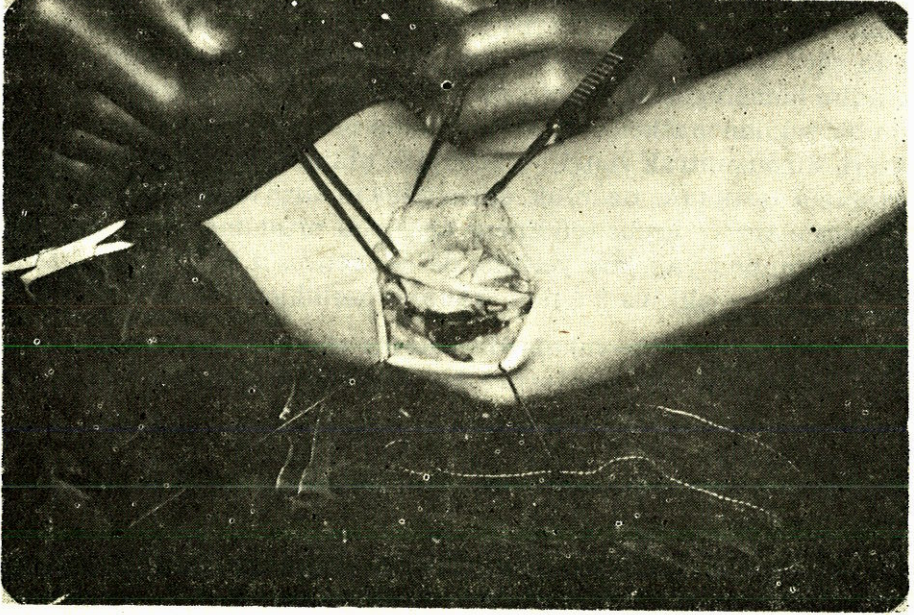
Kasın saptandığı vakalarda üzerine steril asetat kâğıdı koyarak şekli çizildi. Ameliyattan sonra bu çizimlerde yapışma yerlerine göre eni, medial ve keskin kenarının uzunluğu, arcus'a komşu kenarının uzunluğu milimetre cinsinden ölçüldü. Dirsek hareket ettirilerek kasın durumu incelendikten sonra maksimum gerilme halinde de kas aynı yöntemle çizilerek ölçülmüştür.

Biz diğer nedenlerin bulunmadığı bası sebebi olarak yalnız kasın bulunduğu 11 vakada kası kestik (Resim 8).



Resim : 8

Bundan sonra sinire gevşeklik kazandırabilmek için sinir künt disseksiyonla serbestleştirildi (Resim 9).

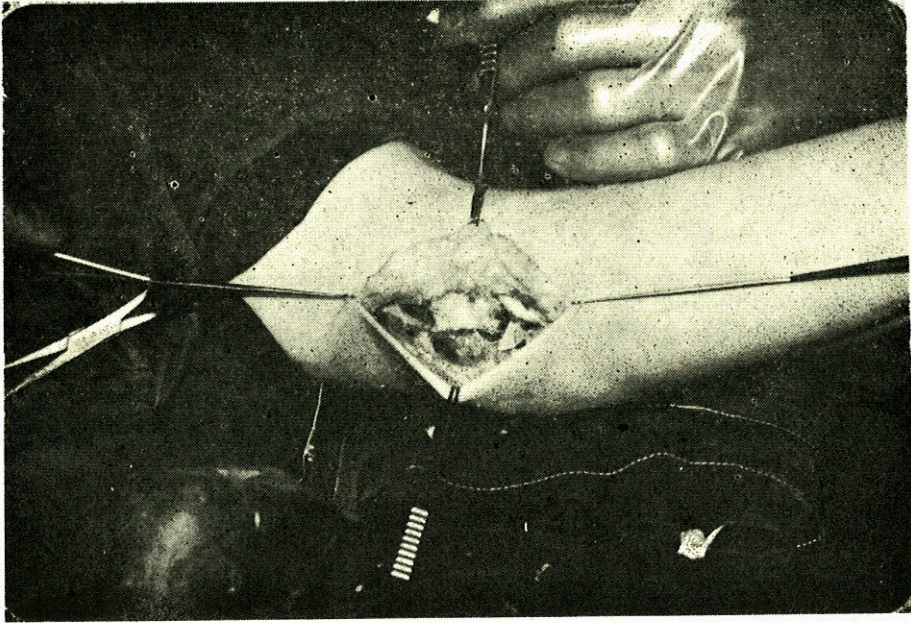


Resim : 9

Distalde septum intermuscularenden girdiği yere kadar ve hatta septum intermuscularede bu serbestleştirme anında çentilir. Proksimalde ise arcus tendineus m. triceps 7-10 mm. kadar rezeke edilerek n. ulnaris ventrale fascia üzerine kaydırılır ve fascia deri altına 2-3 cat-gut dikişle sinirin kaymaması için dikilir (Resim 10).

Loja redon dren konur deri altı ve deri kapatılarak ameliyata son verilip kol yarı fleksiyon-pronasyon pozisyonunda elastik-sargı ve dorsal oluklu alçı ile tespit edilir. Post operatif ortalama 2 günde dren alınır ve ortalama post operatif 2. hafta sonunda da alçı ve bandaj kaldırılır.

M. epitrochleo-anconaeus saptadığımız ve ventral kaydırma ameliyatı uyguladığımız 11 vakanın tümünde postoperatif onuncu ayda preoperatif olarak uyguladığımız klinik ve laboratuvar metodlarını, kontrol amacıyla tekrar uyguladık.



Resim : 10

11 vakada ameliyat öncesi ve sonrası evredeki klinik bulguların karşılaştırılması gösterilmiştir.

AMELİYAT ÖNCESİ EVRE									
ObjektifBulgular	Vaka Sayısı	Pato- lojik	Nor- mal	%	ObjektifBulgular	Vaka Sayısı	Pato- lojik	Nor- mal	%
Felç	11	—	—	—	Ağrı	11	11	—	100
Parezi	11	5	6	45	Hipoestezi	11	1	10	9
Hareket Kusuru	11	1	10	9	Parestezi	11	2	9	18
Kas Atrophisi	11	1	10	9	Hipereztesi	11	1	10	9
AMELİYAT SONRASI EVRE									
ObjektifBulgular	Vaka Sayısı	Pato- lojik	Nor- mal	%	ObjektifBulgular	Vaka Sayısı	Pato- lojik	Nor- mal	%
Felç	11	—	11	—	Ağrı	11	—	11	—
Parezi	11	—	11	—	Hipoestezi	11	—	11	—
Hareket Kusuru	11	1	10	9	Parestezi	11	1	10	9
Kas Atrofisi	11	1	10	9	Hipereztesi	11	1	10	9

Çizelgemizin incelenmesinden anlaşılacağı üzere, ameliyat sonu evresi kontrol muayenelerinde gerek objektif, gerek subjektif klinik bulgularda yüksek düzeyde iyileşme saptanmıştır.

11 vakada ameliyat öncesi ve sonrası evredeki laboratuvar bulguları gösterilmiştir.

AMELİYAT ÖNCESİ EVRE					AMELİYAT SONRASI EVRE				
Testin Adı	Vaka Sayısı	Pato- lojik	Nor- mal	%	Testin Adı	Vaka Sayısı	Pato- lojik	Nor- mal	%
Ninhidrin T.	11	2	9	18	Ninhidrin T.	11	1	10	9
W. iki nokta T.	11	6	5	54	W. iki nokta T.	11	—	11	—
M. Toplama T.	11	4	7	38	M. Toplama T.	11	—	11	—
Toplam	11				Toplam	11			

Çizelgenin tetkikinde anlaşılacağı üzere ameliyat sonu laboratuvar testleri kontrol muayenesinde vakalarımızda % 100 e yakın iyileşme saptandı.

TARTIŞMA

Dirsekte n. ulnaris'in baskı sonucu gösterdiği belirtilerin nedenleri, travmalar, travmaları izleyen durumlar (Posttravmatik fibroli-pomatöz hipertrofi) (20), tümörler, sulcus nervi ulnaris alanındaki iltihabi ve dejeneratif bozukluklar, doğuştan deformiteler, pozisyon hataları (yatışa bağlı felçler v.b.) olarak bilinmektedir. Ayrıca bazı normal kişilerde dirsek eklemının 90° de 30 dakika kadar fleksiyonda tutulmasının da ulnar sinir iletiminde değişikliklere yol açtığı klinik olarak saptanmıştır. 1892 de GOWERS'te ulnar sinirin uyku sonrası felcinden bahsetmiştir (23).

Bu çalışmada mevcut literatür bilgilerine ve kendi klinik bulgularımıza dayanarak basit bir paresteziden tam oluşmuş sensitif ve motor paralizye kadar giden proksimal n. ulnaris kompresyonu tablosu mekanizmalarını ve bunun yanında n. ulnaris'i dıştan ve içten sınırlayan ve kapatan belirli anatomik yapıları dikkate alarak yeni bir mekanizmayı belirlemeye çalıştık.

85 proksimal n. ulnaris sendromu ameliyatı sırasında 12,9 oranında saptadığımız m. epitrocleo-anconaeus olgusu karşısında proksimal n. ulnaris sendromunu açıklayan mekanizmaların yanında bu kasın da yepyeni bir mekanizma olarak kabul edileceği kanısındayız. M. epitrochleo-anconaeus mevcut olan bir vakada dirsek eklemi hareketleri sırasında şu anatomik ve fonksiyonel özelliklerin ortaya çıktığını saptadık.

a — Dirsek eklemının ekstansiyonu sırasında :

M. epitrochleo-anconaeus kasılmamakta ve kubbeleşmemektedir. Zira kasın yapışma yerleri olan epicondylus ulnaris ve olecranon bu

durumda birbirlerine en yakın konumda (8-10 mm.) dir. Kas lif demetleri gevşek, üst örtücü fascia da buna uygun olarak gevşektir. Dirsek ekleminin ekstansiyonu sırasında n. ulnaris düzgün ve adeta istirahat durumundadır. Böylece m. epitrochleo-anconaeus ile sinir arasındaki sürtünme minimal derecededir. Halbuki :

b — Dirsek ekleminin fleksiyonu sırasında :

M. epitrochleo-anconaeus kasılmakta ve kubbeleşmektedir. Zira bu esnada kasın yapışma yerleri olan epicondylus ulnaris ve olecranon birbirlerinden 20-22 mm. kadar uzaktadırlar. Bu durum kasın en fazla kasılma halini oluşturur. Kas lifleri keskin kenarda kalınlaşmakta ve kubbeleşmekte, üst örtücü fasciası (doğal olarak, alt örtücü fascia da beraber) gerilemektedir. Bu gerileme olayı en çok kasın medial ve keskin kenarında belirginliğini gösterir zira sulcus nervi ulnaris'in proksimali dirsek ekleminin fleksiyonu sırasında maksimum genişlik kazanır. Kemik yapının özelliği olan bu proksimalde genişleme, ister istemez, m. epitrochleo-anconaeus'un medial ve keskin kenarında maksimum gerilemeyi oluşturur.

Dirsek ekleminin fleksiyonu sırasında n. ulnaris'in boyu anatomik olarak 4,7 mm. uzar. Tricepsin medial başının, siniri antero-medial yönde 0,73 cm. ittiği bilinmektedir (14,25). Çapı silindirik kesitten oval veya kısmen yarım ay şekline geçerek (1), böylece sinir düzgün veya istirahat durumundan gergin hal alır. Dirsek ekleminin tam fleksiyonu (maksimal gerilme) ile oluşan bu anatomik, olgu, kasın lif demetlerinin n. ulnaris'e komşu ve ona paralel bir konuma gelmesine yol açar, kas böylece sulsuc n. ulnaris'i ve epicondylus'un proksimal ucunu tamamen örter. Distalde ise kasın lifleri arcus tendineus'a kadar gider. Dirsek ekleminin tam fleksiyonunda (maksimum gerilme) m. epitrochleo-anconaeus ve alt örtücü fasciası ileri derecede gerildiği için kasın proksimal keskin kenarı ile sinir arasında bir dik açı oluşarak (Şekil 2) sinire bası yapar.

Dirsek ekleminin ekstansiyonu halinde m. epitrochleo-anconaeus'un, n. ulnaris üzerine olan bası etkisinin minimal olduğunu kabul etmek durumundayız. Dirsek ekleminin fleksiyonu halinde ise sinirin bahis ettiğimiz anatomik olgudan ötürü bası altında kalacağı doğaldır. APFELBERG (1) in dirsek büküldüğü zaman sinir çapının düz silindirik kesitten oval veya kısmen yarım ay şeklinde dönüştüğünü göstermesi bası oluştuğu görüşünü desteklemektedir. OSBORNE (22) da, dirsek büküldüğü zaman arcus tendineus'un ileri derecede gerilerek

sinire bası yaptığını söylemiştir. JENSEN-WILHELM ve SPULER (12) de arcus tendineus'un n. ulnaris'i sıkıştırdığından söz etmişlerdir. Bu görüşler anatomik yapıların da bası oluşturabilebilmesi açısından bizim kanımızı desteklemektedirler. JAMES (19) ilk kez 1956'da m. epitrochleo-anconaeus'un n. ulnaris üzerine bası yapma olasılığından söz etmiştir. Ancak mekanizmasını açıklamamıştır. VANDERPOOL (28) 1968 yılında 2 olguda m. epitrochleo-anconaeus'un n. ulnaris irritasyonuna neden olabileceğini tahmin etmiş fakat patogeneze değinmemiştir.

MUMENTHALER (19) 1962 yılında m. epitrochleo-anconaeus'un sadece sulkus içinden geçen siniri koruduğunu söylemiş, fakat bir basınç oluşturabileceğine değinmemiştir.

N. ulnaris'in normal yapılar tarafından irrite edilerek zamanla perineural ve endoneural doku artımına yolaçıp siniri kalınlaştırdığına ve ayrıca venöz dolgunluk meydana getirerek de dolaşım bozukluğu oluşturduğuna JENSEN ve ark işaret etmişlerdi (12). Bu irritasyon çoklukla sinirin anatomik olarak en çok zedelenmeğe uygun olduğu bölgelerde toplanır. Epicondylus humeri ulnaris'in arkasında sulcus nervi ulnaris'in içindeki sinirin yüzeyel ve desteksiz durumu, minör travmaların da birikici etkisi ile kolayca sinir zedelenmesine yol açar (14-17). Kanımca, yukarıda açıkladığımız m' epitrochleo-anconaeus'un oluşturduğu mekanizma ve bunun açtığı mikrotravmalar sinir çevresinde ve içinde bağ dokusu artımına yol açarak n. ulnaris'te pseudoneurom ve yapışıklıklar oluşturmaktadır. Sinir, anatomik konumundan ötürü hareket serbestliğine sahip olmadığı için irritasyon, bükülmeler sonucu ortaya çıkan zorlamalarda artmakta, travma tekrarlandıkça bir kısır döngü «sirkulus visiosus» oluşturmaktadır.

CHILDRESS (4) 1956 yılında destekleyici bağların zayıflaması halinde oluşan devamlı subluksasyon durumlarında sürekli travmaların etkisi ile n. ulnaris irritasyonuna yol açtığını söylemiş ve «Sürtünme irritasyonu» kavramını getirmiştir. Bu olgu da görüşümüzü desteklemektedir.

Proksimal n. ulnaris basısı tanısı konarak ameliyat ettiğimiz ve bu basıya sebep olan değişik patolojiler saptadığımız 85 olgudan 11 tanesinde m. epitrochleo-anconaeus ile karşılaştığımız zaman tedavi tekniği olarak metod bahsinde geniş olarak açıkladığımız ameliyatı yani 'Sinir kaydırılması' uyguladık. Bütün bu tip olgularda 10 ay sonra yapılan kontrollarda elde ettiğimiz başarı (çizelge 1-2) da bu send-

romun oluşumunda ileri sürdüğümüz mekanizmanın doğruluğunu klinik olarak kanıtlayan en iyi destektir. Bizim uyguladığımız fascia üzerine siniri kaydırma metodu yanı sıra diğer nedenlerle oluşan proksimal n. ulnaris kompressionlarında sinir fascia altına da kaydırılarak iyi sonuçlar alındığı bildirilmektedir (6,10).

Bu araştırmadaki bulgular ve öne sürdüğümüz mekanizmaya göre proksimal n. ulnaris kompressionu tanısı konulan olgular da tedavi planlanırken m. epitrochleo-anconaeus'un bulunabileceği göz-önünde tutulmalıdır.

SONUÇ

M. epitrochleo-anconaeus nadir rastlanan bir kas anomalisi olduğu için proksimal n. ulnaris kompresyonu sendromunda oynadığı role yazarlar tarafından yeterli ağırlık verilerek değinilmemiştir. Bu çalışmamda 85 vakalık bir seride 11 olguda m. epitrochleo-anconaeus'un dirsek eklemine bükülmesinde kasılarak alt örtücü fascia'sıyla sinir üzerine mikrotravmalar oluşturduğu ve biriken mikrotravmaların n. ulnaris'te epi-endo-neural, pseudo-neurom gibi değişikliklere neden olarak proksimal n. ulnaris sendromunda etkin olduğunu ilk kez göstermeye çalıştım.

Proksimal n. ulnaris kompresyonu vakalarında rutin olarak sinir kaydırma ameliyatı uyguladım. Bu vakalar içinde m. epitrochleo-anconaeus bulunanlarda 10 ay sonra yaptığım klinik ve laboratuvar kontrollarda tama yakın iyileşme görülmesi yukarıda arzettiğim mekanizmanın klinik olarak da desteklendiğini vurgulamaktadır.

ÖZET

Günümüze değin proksimal n. ulnaris kompresyonu sendromunun oluşmasında travmalar, tümörler, sulcus nervi ulnaris alanındaki iltihabi ve dejeneratif bozukluklar, doğuştan deformiteler, pozisyon hataları (yatışa bağlı felçler), kuvvetli gelişmiş arcus tendineus, m. fleksor carpi ulnaris'in baskısı gibi etkenler sorumlu tutulmuşlardır.

Proksimal n. ulnaris kompressionu sendromu nedeniyle 85 vaka tarafımızdan ameliyat edilmiş, 11 vakada m. epitrochleo-anconaeus kası, 19 olguda da gelişmiş lig. epitrochleo-anconaeum saptanmıştır. Bu vakalarda kas, dirsek eklemine fleksionunda kasılarak özellikle kasinın medial ve keskin kenarı ile bu sırada gerilen n. ulnaris üzerine bası

yaptığını ve bunun sonucu oluşan mikrotravmaların birikerek pseudo-neurom ve dolayısıyla kompression sendromunu meydana getirdiği görülmüş ve proksimal n. ulnaris kompression sendromunun oluşmasında ilk kez tarafımızdan sorumlu utulmuştur. Proksimal n. ulnaris kompresyonu vakaları içindeki m. epitrochleo-anconaeum vakalarında hastalık hikayesinin, diğer nedenlere göre uzun oluşu ve uyguladığımız sinir kaydırma ameliyatı sonucu bu vakaların iyileşme oranlarının yüksek bulunuşu görüşümüzü desteklemektedir.

SUMMARY

**The role of m. epitrochleo-anconaeus in proximal nervus ulnaris compression syndrome
(Analysis of 11 cases)**

Until recently, traumas, tumoral processes, inflammatory and degenerative changes of sulcus nervi ulnaris, congenital deformities, positional defects (paralysis related to lying), strongly developed arcus tendineus, pressure effect of m. flexor carpi ulnaris were thought to be the responsible causes of proximal nervus ulnaris compression syndrome.

85 cases were operated by us with the diagnosis of proximal nervus ulnaris compression syndrome and m. epitrochleo-anconaeus in 11 cases and overdeveloped ligamentum epitrochleo-anconaeus in 19 cases were observed as the etiologic cause.

As a result of repeated flexion of the elbow joint, medial and sharp edge of the muscle compresses the stretched nervus ulnaris. Because of continuing microtrauma and pseudo-neuroma formation subsequent development of the proximal nervus ulnaris compression syndrome were first time described by us.

The longer duration of complaints in those cases which m. epitrochleo-anconaeus is responsible and good results of our nerve sliding technic encourages our approach.

KAYNAKLAR

1. Apfelberg, D.B., Larson, S.J. : Dynamic anatomy of the ulnar nerve at the elbow. *Plast. Reconstr. Surg.* 51 : 76, 1973.
2. Buchtal, F., Rosenfalc, A. : Evoked action potentials and conduction velocity in human sensory nerves. *Brain Research*, 3, 1, 1966.
3. Bunnel, S. : *Surgery of the hand*. 3. Ed. Lippincot Co : Montreal, 1964.
4. Childress, H.M. : Dislocation at the elbow. *J. Bone Jt. Surg* 38 : 1976.

5. Forshell, K.P., Hagstrom, P. : Distal ulnar nerve compression caused by ganglion formation in the Boge de Guyon. *Scand. J. Plast. Reconstr. Surg.* 9 : 77, 1975.
6. Gerl, A., Thorwirth, V. : Ergebnisse der Ulnarisverlagerung. *Acta Neurochirurgica* 30 : 227, 1974.
7. Goldstein, N.P., Dyck, P. : Diseases of peripheral nerves. *Clinical neurology*. Harper and Row; Hagerstown, 1973.
8. Harrelson, J.M., Newman, M. : Hypertrophy of the flexor carpi ulnaris as a cause of the forearm. *J. Bone jt. Surg.* 57 : 554, 1975.
9. Hodes, R., Larrabe, M.G., German, W. : The human electromyogram response to nerve stimulation and the conduction velocity of motor axon : Studies on normal and on injured peripheral nerves. *Arch. Neurol. Psychiatr.* 60 : 34, 1948.
10. Huch, A.L. : Ulnar nerve entrapment after anterior transposition at elbow. *HY. State. J. Med.* 75 : 75, 1975.
11. James, G.G.H. : Nerve lesions about the elbow. *J. Bone. Jt. Surg.* 38 : 1956.
12. Jensen, H.P., Wilhelm, A., Spuler, H. : Aetiologie und operative Behandlung der Ulnarisplattlahmung. *Langenbecks. Arch. Dtsch. Ztschr. Chir.* 301 : 1962.
13. Kaesser, H.E. : Elektromyographie in der diagnostik von nervenkompressions syndromen zur dekompensation. *Ther. Umsch.* 32, 1975.
14. Lanz, T., Wachsmuth, W. : *Praktische anatomie Arm.* Aufl. Springer verlag : Berlin, Göttingen, Heilderberg, 1956.
15. Mittelbach, H.R. : *Nervendruckschaden.* Wachsmuth, W., Wilhelm, A : *Allgemeine und Spezielle Chirurgische operationslehre. Die operationen an der Hand.* Springer verlag, Berlin, Heilderberg, New York, 1972.
16. Moberg, E. : *Dringliche Handchirurgie.* 3. Aufl. Georg thieme verlag. Stuttgart, 1972.
17. Mulder, D.V., Calverley, J.R., Miller, R.H. : Autogenous mononeuropathy : Diagnosis, treatment, and clinical significans. *Med. clin. N. Amer.* 44 : 1960.
18. Mumenthaler, M. : *Die Ulnarisparese.* Georg Thieme Verlag, 1961.
19. Mumenthaler, M. : *Dtsch. Z. Nervenheilk.* 178 : 1958.
20. Narakas, A. : Contusion of the ulnar nerve with fibrolipomatous hypertrophy : A case report. *Handchirurgie* 7 : 1975.
21. Osborne, G.V. : The surgical treatment of the tardy ulnar neuritis. *J. Bone jt. Surg* 38 : 1957.
22. Osborne, G.V. : Compression neuritis of the ulnar nerve at the elbow. *The hand* 2 : 1970.

23. Rob, C., Smith, R. : Operative surgery. The hand. 3. Ed. Butterworths : London, Boston, 1977.
24. Saw, H.S., Merican, M.O. : A case of ulnar nerve compression at the wrist. Singapore med. Journal, 15 : 1974.
25. Spinner, M., Kaplan, E.B. : The relationship of the ulnar nerve to the medial intermuscular septum in the arm and its clinical significance. The Hand. 8 : 1976.
26. Torres, J. : Die klinische Bedeutung des processus supratrochlearis. Handchirurgie, 3 : 1971.
27. Uriburu, I.J.F., Morchio, F.J., Marin, J.C. : Compression syndrome of the deep motor branch of the ulnar nerve. J. Bone jt. Surg. 50 : 1968.
28. Vanderpool, D.W., Chalmers, J., Lamb, D.W., Whiston, T.B. : Peripheral compression lesions of the ulnar nerve. J. Bone jt. Surg. 50 : 1968.
29. Wachsmuth, W., Wilhelm, A. : Der Musculus Epitrochleo-anconæus und seine klinische bedeutung. Monatschr. Unfallheilk. 71 : 1968.

CAPD TEDAVİSİNİN TROMBOSİT FONKSİYONLARINA ETKİSİ

Oktay Karatan*

Kronik böbrek yetmezliğinden ileri gelen üremide kardiyovasküler, sinir, sindirim, endokrin ve hematopoetik sistemlerle ilgili bozukluklardan oluşan belirtiler görülür (7). Hematopoetik sistemde anemi ve kanama eğilimi gözlenen en belirgin bulgulardandır. Anemiye eklenen bir kanama hastaların kısa sürede kaybedilmesine yol açabilir.

Üremide kanamaya yol açabilen trombosit fonksiyon bozukluklarının (8,21,25) periton diyalizi, kısmen de hemodiyalizle düzelebildiği gösterilmiştir (18,21).

Bu çalışmada ülkemizde henüz çoğu merkezlerde uygulanmayan CAPD (Continuous Ambulatory Peritoneal dialysis - Sürekli Ayaktan Periton diyalizi) tedavisinin trombosit agregasyonlarına ve henüz literatürde rastlayamadığımız trombosit faktör-3 aktivitesine etkisinin incelenmesi planlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalında Ekim 1985 - Haziran 1988 tarihleri arasında CAPD tedavisi gören 73 hastanın 24'ünde uygulandı yaş ortalamaları 41.75 ± 2.93 olan hastaların 18'i erkek 6'sı kadındı. CAPD tedavisine başlamadan önce hastaların üçünde burun ve gastroentestinal kanama, üçünde burun kanaması, altısında CAPD uygulaması başlangıcında kateterin (Tenckhoff) konulmasını izleyerek diyalizatta uzun süre devam eden makroskobik kanama mevcuttu.

Hastalara CAPD tedavisi uygulanmadan önce ADP (Adenosin difosfat) ve Adrenalinle (Epinefrin) oluşturulan trombosit agregasyonu ve trombosit faktör-3 aktivitesi tayini yapıldı. Bu testler CAPD başlama tarihinden bir ay sonra tekrar edildi.

Normal 16 gönüllüden yapılan trombosit agregasyonları (ADP ve adrenalin ile oluşturulmuş) kontrol grubumuzda yer almıştır.

* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nefroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi.

Trombosit aggregasyonu :

Youdim'in (29) tanımladığı yöntemde ufak değişiklik yapılarak trombositten zengin ve fakir plazma elde edildi. Buna göre 1 ml. 0.129M sodyum sitratlı çözelti üzerine 9 ml. kan, brakriyal venden silikolu iğnelerle plastik tüplere alındı. Tüpler 200 g.de 10 dk. santrifüje edildi. üstteki kısım plastik pipet kullanılarak ayrı plastik tüplere aktarıldı. Böylece trombositten zengin plazma elde edildi. Plastik tüpte geri kare kalan kan örnekleri 2000 g. de 20 dk. yeniden santrifüje edildi, üstte kalan kısım aynı şekilde plastik tüplere aktarılarak trombositten fakir plazma elde edildi. Trombositten zengin plazmada trombosit sayımı yapılarak trombosit sayısı mm^3 de 150.000 olacak şekilde trombositten fakir plazma ile dilüe edildi.

Trombosit aggregasyonu Chrono-Log Dual Channel Aggregometer» kullanılarak yapıldı. Aggrege edici madde olarak ADP 2×10^{-4} mol/lt. (Sigma diagnostics catalog no : 885-3), epinefrin 1×10^{-4} mol/lt. (Sigma diagnostics catalog no 885-5) kullanıldı.

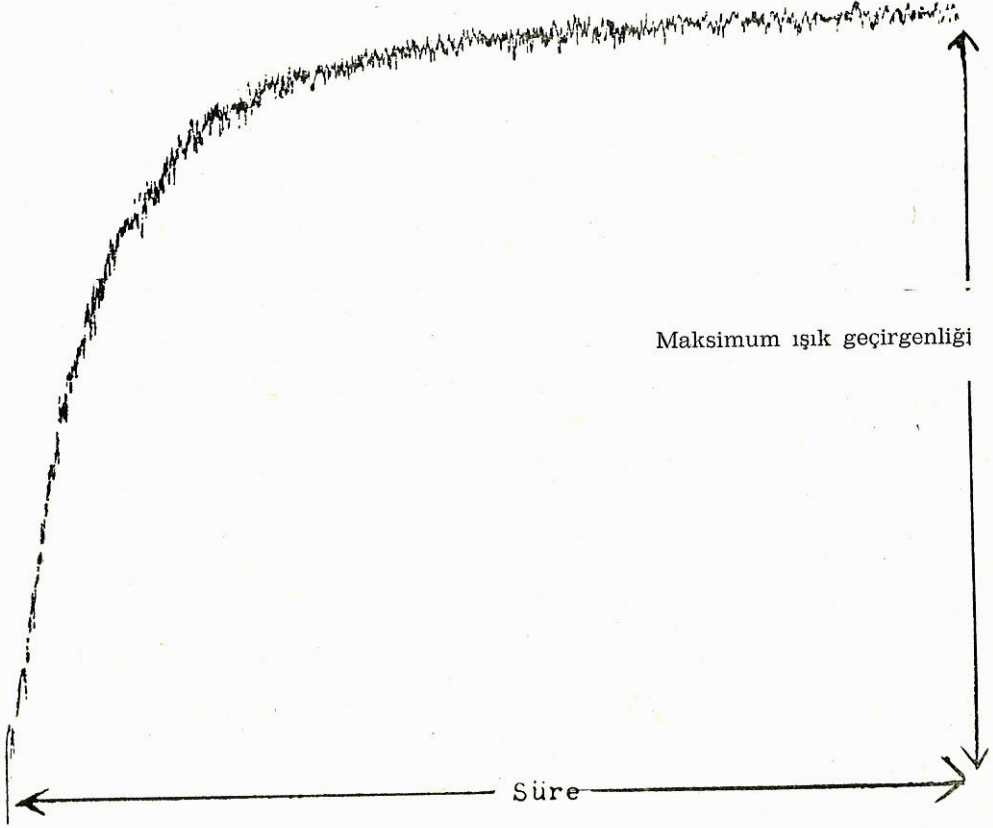
Aggregometre önce trombositten fakir plazma ile % 100'e ayarlandıktan sonra küvetine 0.9 ml. trombositten zengin plazma konarak ışık geçirgenliği sıfıra getirildi. Trombositten zengin plazma üzerine 0.1 ml. ADP solusyonu otomatik pipet yardımı ile ilave edildi. Bu işlem adrenaline içinde aynen uygulandı. Işık geçirgenliğinde oluşan değişimler yazdırıcı ile dakikada 1 inci hızla 5 dk. kaydedildi. ADP ve adrenaline oluşturulan agregasyonlar maksimum ışık geçirgenliği yüzdesine göre değerlendirildi (Şekil 1).

Trombosit faktör-3 aktivitesi tayini :

Trombositten zengin plazma ile uygun bir uyarıcının (kaolin) karşılaştırılmasına dayanır (14,28). Hasta ve normal kişiden trombositten zengin ve fakir plazma hazırlanır. Trombositten zengin plazmalarda trombosit sayımı yapılarak kendi fakir plazmaları ile hasta ve normalin trombosit sayıları eşitlendikten sonra bunlardan aşağıdaki karışımlar oluşturulur :

- 1 — Hastanın trombositten zengin plazması
Normalin trombositten fakir plazması
- 2 — Normal trombositten zengin plazması
Hastanın trombositten fakir plazması

Bu karışımların herbirine 0.2 ml. kaolin süspansiyonu (4 gr. kaolin 100 ml. 0.85 lik sodyum klorür içinde) eklenir. Bu karışımlar 37 C° de su banyosunda 20 dk. bekletilir. Her karışıma 0.2 ml. kalsiyum



Şekil 1 : ADP ile oluşturulmuş normal aggregasyon örneği

klorür (3.9 gr. anhidrokalsiyum klorür tozu ile 0.035 M. CaCl_2 solusyonu) ilave edilerek kronometre çalıştırılır, pıhtılaşma zamanı gözlenir (kaolin'in pıhtılaşmaya başladığı an).

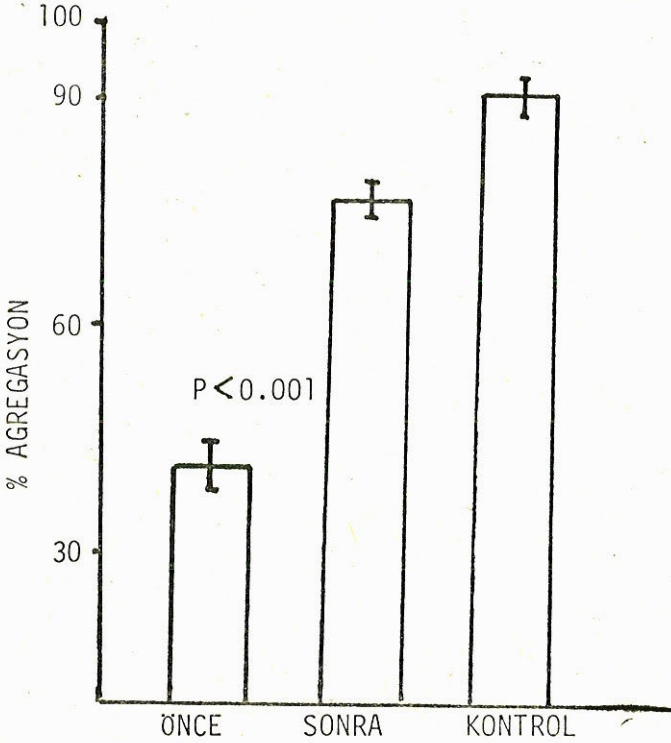
Testin yorumu, birinci karışımın pıhtılaşma zamanının ikinci karışımın pıhtılaşma zamanına göre 5 dk. veya daha uzunsa trombosit faktör-3 te kusur olduğu esasına dayanır.

İstatistikî değerlendirmelerde T testinden (independent ve paired) yararlanılmıştır.

BULGULAR

CAPD tedavisinden önce ve sonra ADP ve adrenalinle oluşturulmuş trombosit aggregasyonlarının değerleri kontrol grubu ile karşılaştırılmalı olarak şekil 2 ve 3 te, tedaviden önce ve sonraki trombosit

faktör-3 aktiviteleri (kaolin zaman farkları) şekil 4 te gösterilmiştir. Şekil 5 ve 6 da CAPD tedavisinden sonra ADP ve adrenalinle oluşturulan aggregasyon değerlerinin trombosit faktör-3 ile ilişkilerini gösteren regresyon eğrileri görülmektedir



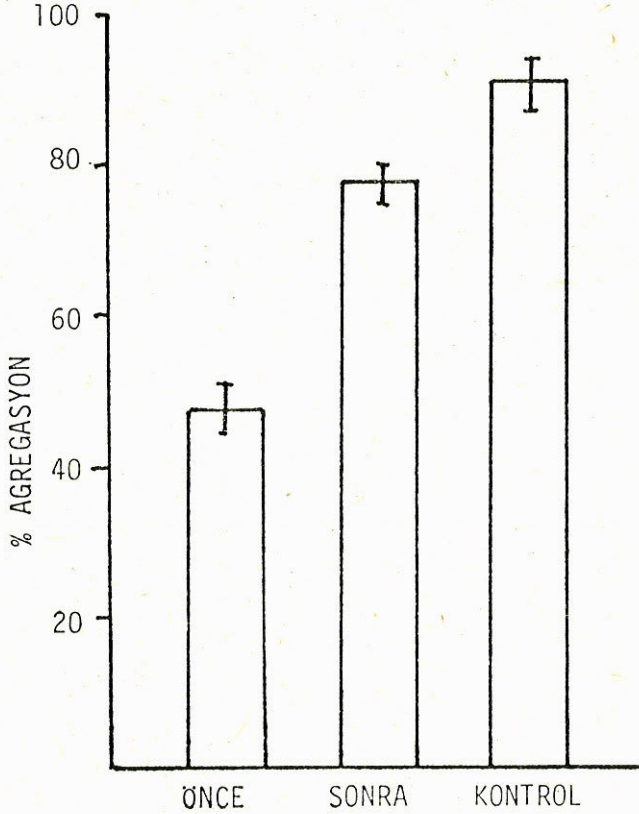
Şekil 2 : CAPD tedavisinden önce ve sonra ADP ile oluşturulmuş trombosit agregasyonu değerleri

TARTIŞMA

Üremideki kanama eğilimi 1907 den beri bilinmektedir (18). Bazı üremik hastalarda V. ve VII koagülasyon faktörleri eksiklikleri görülür ise de (11) trombosit anormallikleri belli başlı koagülasyon defektlerini kapsar (22).

Üremide trombosit agregasyon kusurları çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir (1,4,6,8,17,21,24).

Bu çalışmada da CAPD tedavisine başlamadan evvel hastalarımızın adrenalin ve ADP ile oluşturulmuş trombosit agregasyonları nor-

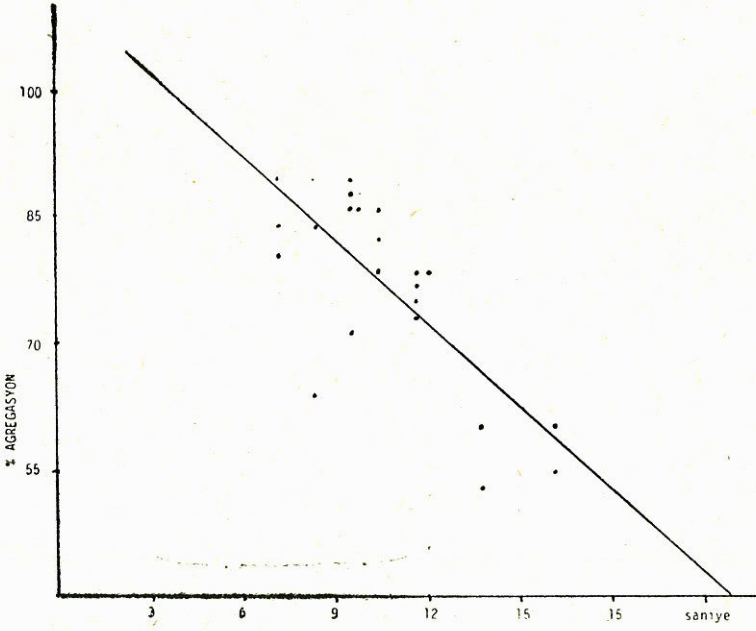


Şekil 3 : CAPD tedavisinden önce ve sonra adrenalile oluşturulmuş trombosit aggreasyonu değerleri

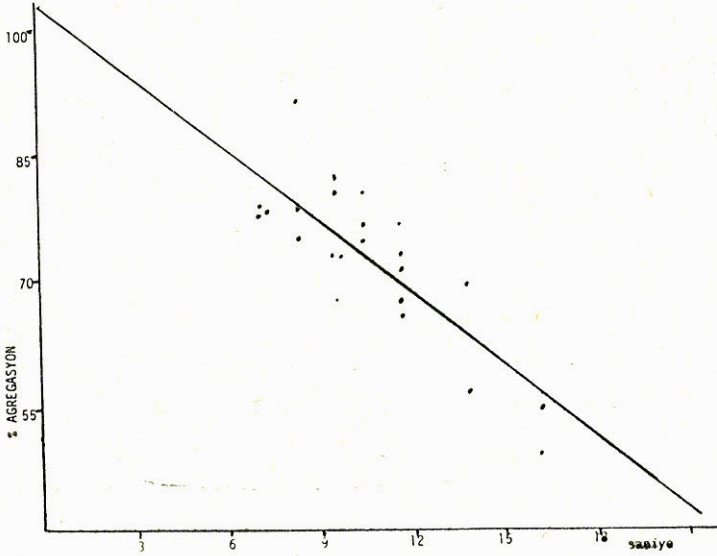
mal grupta yer alan 16 gönüllünün aynı değerleri ile karşılaştırıldığı zaman anlamlı düşüklükler saptanmıştır $p < 0.001$ (Şekil 3-4).

Üremide trombositlerin ADP ve kollagen gibi maddelerle aggre-gasyonlarından sonra salgılanarak pıhtı teşekkül hızını artıran trom-bosit faktör-3 (14) aktivasyonu da bozular (2,15,24). Hastalarımızda CAPD tedavisi öncesinde saptanan trombosit faktör-3 bozuklukları şekil 4 de açıkça görülmektedir.

Üremide vücutta biriktiği bilinen guanidinosuksinik asit, fenol, fenolik asit, hidroksifenil asetik asit gibi maddelerin trombosit aggre-gasyonunu bozduğu ileri sürülmüştür (16,25,30). Ancak son çalışma-



Şekil 5 : CAPD tedavisinden sonra ADP ile oluşturulmuş trombosit agregasyonu ile trombosit faktör-3 arasındaki ilişki



Şekil 6 : CAPD tedavisinden sonra adrenalin ile oluşturulmuş trombosit agregasyonu ile trombosit faktör-3 arasındaki ilişki

Hastalarımıza uygulanan CAPD tedavisinden bir ay sonra yapılan trombosit aggregasyonlarında tedavi öncesine göre çok anlamlı derecede düzelme görülmüştür $p < 0.001$ (Şekil 3-4). Trombosit faktör-3 deki düzelme şekil 4 de görülmektedir $p < 0.001$. Tedavi sonrası, hasta grubunun ADP ve adrenalinle oluşturulmuş trombosit aggregasyonları ile trombosit faktör-3 arasındaki ters yönlü bir ilişki (şekil 5-6) Hardisty ve Hutton'un çalışmaları ile uyumludur (13).

Periton diyalizi ile trombosit aggregasyon bozukluklarının düzelmesi tam olmasına karşın hemodiyaliz tedavisinde bu düzelme kısmidir (2,19,20,21). Ancak yapılan bir çalışmada, hemodiyaliz hastalarında antiaggregan tedaviyi gerektirecek şekilde trombosit aggregasyonlarında bir artma olduğu belirtilmektedir (27). Üremik kanamalı hastalara CAPD tedavisi uygulamaya başlanmasından sonra bu hastalarda kısa bir sürede knamaların durduğu gözlemekteyiz.

Geçici periton diyalizi veya hemodiyalizden sonra kısa sürede trombosit faktör-3 aktivitesinde düzelme görüldüğü bildirilmektedir (19,20, 23,24). Bulgularımız diğer çalışmalarla uyumludur.

Buna karşın yapılan bazı çalışmalarda CAPD uygulanan hastalarda hiperkoagulabilite ve trombosit hiperaktivitesi olduğu ve bundan dolayı bu hastalara antiaggregan tedavi uygulanmasının gerekebileceği ileri sürülmektedir (5,26).

ÖZET

Son dönem böbrek yetmezlikli 24 hastanın, CAPD tedavisi uygulanmadan önce ve uygulamadan 1 ay sonra ADP ve adrenalinle oluşturulmuş trombosit aggregasyonları ve trombosit faktör-3 aktiviteleri tayin edildi.

Hasta grubun tedaviden önceki ADP ve adrenalinli aggregasyon değerleri, kontrol grubunun aynı değerleri ile mukayesesinde anlamlı derecede düşüktü ($p < 0.001$).

CAPD tedavisinden sonra ADP ve adrenalinle oluşturulan aggregasyon değerlerindeki artış tedavi öncesine göre anlamlı idi ($p < 0.001$). Tedavi öncesi bozuk olan trombosit faktör-3 aktiviteleri tedaviden sonra anlamlı olarak düzeldi ($p < 0.001$).

SUMMARY

The effect of CAPD In platelet functions

Adenosine diphosphate (ADP) and epinephrine induced platelet aggregations and platelet factor-3 availability were studied in twenty-four patients with end stage renal failure prior to and one month later CAPD.

ADP and epinephrine induced aggregation functions were significantly lower ($p < 0.001$) than controls in the patients group prior to CAPD the increase in ADP and epinephrine induced platelet aggregations were found to be significant with CAPD ($p < 0.001$).

Impaired platelet factor-3 availability prior to therapy were improved after CAPD.

KAYNAKLAR

1. Akman N., Ulutin CN. : Üremilerde trombosit fonksiyonları üzerinde in vivo ve in vitro bir çalışma Cerrahpaşa Tıp Bülteni. 3 : 105, 1969.
2. Anagoston A., Kurtzman NA. : Hematological Consequences of renal failure. The Kidney (Brenner BM., Rector J. FC. Ed.) 5 : 1631-1656, 1986.
3. Bazilinski N., Shaykh M., Dunea G., Mamdani B., Patel A., Czapek E., Ahmed S. : Inhibition of platelet function by uremic middle Molecules. Nephron 40 : 423, 1985.
4. Berkarda B. : Böbrek yetmezliğinde hemostaz bozuklukları. Hematoloji (İstanbul), 1 : 174, 1970.
5. Bertoli M., Gasparotton ML., Vertolli U., Ruffatti., Landro D.D., Romagnoli GP. : Does hypercoagulability exist in CAPD patient Periton. Dialys. Bull. 4 : 237, 1984.
6. Balard HS., Marcus AJ. : Primary and secondary platelet aggregation in uremia Scand. J Haemet. 9 : 198, 1972.
7. Bushinsky D.A. : Systemic Consequences of Chronic Renal Failure Clinical Nephrology (Levine SA., ed) W.B. Saunders Company, philadelphia, 1987, s. 278-292.
8. Castaldi PA., Rozenberg MC. Stewart JH. : The bleeding disorder of uremia, of uremia, a qualitative platelet defect. Lancet 11 : 66, 1966.
9. Chapman GV., Ward RA., Farrell PC. : Separation and quantification of the middle molecules in uremia. Kidney int. 17 : 82, 1980.
10. Contreras R., Later R., Navarro J., Touraime JL., Fregria AM., Traeger J. : Molecules in the middle molecular weight range. Critical review of methods of separation from fluids of uremic patients. Nephron 32 : 193, 1982.
11. Donner L., Neuwirtova : The hemostatic defect of acute and chronic uremia Thromb Diath Haemoirh 5 : 319, 1960.
12. Gallice P., Fournier N., Crevat A., Saingra S., Frayssinet R., Murisasco., Sicardi F. : In vitro inhibition of platelet aggregation by uremic middle molecules. Bio-medecine 33 : 185, 1980.

13. Hardisty RM., Huton RA. : Platelet Aggregation and availability of platelet factor-3 Brit. J. Haemat. 12 : 764, 1966.
14. Hardisty RM., Huton RA. : The kaolin Clotting time of platelet rich plasma : A test of platelet factor-3 availability. Brit. J Haemat. 11 : 258, 1965.
15. Horowitz HI., Cohen BD., Martiner P., Papayonou MF. : Defective ADP. induced platelet factor-3 activation in uremia. Blood, 30 : 331, 1967.
16. Horowitz H., Stein IM., Cohen BD., White JG. : Further studies on the platelet inhibiting effect of guanidinosuccinic acid and role in uremic bleeding Amer. J. Med., 49 : 336, 1970.
17. Karatan O., Tutkak H., Eymir Atilla : Kronik böbrek yetmezliğinde trombosit fonksiyonları. Ankara Tıp Bülteni. 4 : 265, 1982.
18. Lindsay RM. : Practical use of anticoagulants : Replacement of renal function by dialysis (Drukker W., Parsons FM., Maher JF ed.) Martinus Nighoff Publishers, 1983, s. 213.
19. Lindsay RM., Fricson M., Koens F., Linton AL., Oreopoulos DG., de Weber GA. : Platelet function in patients on long term peritoneal dialysis clin Nephrol 6 : 335, 1976.
20. Lindsay RM., Moorthy AV., Koens F., Linton AL. : Platelet function in dialyzed non dialyzed patients with chronic renal failure Clin. Nephrol. 4 : 52, 1975.
21. Nenci GG., Berrettini M., Agnelli. G., Parise P., Buoncristiani U., Ballatori E : Effect of peritoneal dialysis, haemodialysis and kidney transplantation on blood platelet function 1. platelet aggregation by ADP and epinephrine. Nephron 23 : 287, 1979.
22. Rabien SF : Uremic bleeding. Proc. Hemost Thromb 1 : 233, 1972.
23. Rabiner SF., Drake RF. : Platelet function as an indicator of adequate dialysis. Kidney int. (Suppl.) 2 : 144. 1975.
24. Rabiner SF., Hrodek O. : Platelet factor-3 in normal subjects and patients with renal failure J Clin Invest. 47 : 901, 1968.
25. Rabier SF., Molnias F. : The role of phenol and phenolic acids on defective platelet aggregation of patients with renal failure. Amer. J. Med. 49 : 346, 1970.
26. Sabo RS., Bartoli F., Castro RA. : In vivo Platelet Hyperreactivity, another Risk Factor for patients under Continous Ambulatory Peritoneal Dialysis. Nephron 29 : 228, 1988.
27. Viener A., Aviram OS., Brook JG. : Enhanced in vitro platelet Aggregation in Hemodialysis Patients. Nephron 43 : 139, 1986.
28. William WJ., Beutler E., Ersley., Rundles R. : Hematology M., Graw Hill book company, 1972 5. 1201-1207.
29. Youdim BMH. : Preparation of human plateletes. Ciba Foundation Symposium 39 (New series), 5. 405-406, 1978.
30. Zweifler AJ., Sanbar Inhibition of platelet adhesiveness and aggregation by benzil alcohol and phenol. Thrombos Diath. Haemorrh. 21 : 362, 1969.

TÜRKİYE'DE OKUL ÇAĞI ÖNCESİ ÇOCUKLARDA LAKTAZ YETMEZLİĞİ

Ali Özden*

Laktoz doğada yalnız dişi memeli hayvanların meme bezinden salgıladıkları sütün yapısında bulunan bir disakkarittir. Laktoz (süt şekeri) ince barsakların fırçamsı kenarında bulunan laktaz enzimi ile hidrolize uğrayarak glikoz ve galaktoza parçalandıktan sonra, absorbe olur. Memeli hayvanlarda, süt emme döneminde yüksek olan laktaz aktivitesi, anne sütünden kesildikten sonra giderek azalır ve başlangıç değerinin 1/10'a düşer. İnsanlarda benzer durum dünya nüfusunun 2/3'sinden fazlasında görülmektedir (19). Bu grupta insanlarda yetişkin yaşta laktaz enzim aktivitesinin % 90'ından fazlasının kaybedildiği tesbit edilmiş olup, yetişkin tip laktaz yetmezliği prevalansı % 60 - 100'dür. (9,19).

İnsanların diğer bir grubunda (kuzey-batı Avrupa ve bu bölge kökenli toplumlar, Afrika'da Hima, göçebe Fulani'lerde, Hindistan'da Pancap ve Yeni Delhi bölgesi) ise normal memeli örneğinden farklı olarak laktaz enzim aktivitesinin yaşam boyu yüksek düzeylerde kaldığı gösterilmiştir. Bunlarda yetişkin tip laktaz yetmezliği prevalansı % 5 - 20 civarındadır (2,19).

Fetusta laktaz yapımı üçüncü ayda başlar ve süt emme döneminde maksimum düzeye ulaşır. Prematürelere ise geçici (ilk ay) laktaz yetmezliği sık görülmektedir. Birçok etnik grupta laktaz enzim aktivitesi, erken çocukluk çağında belirgin şekilde düşmektedir (4). Daha önce yaptığımız bir çalışmada, yetişkin tip laktaz yetmezliği prevalansını yüksek (% 81) bulduğumuzdan, bu enzim yetmezliğinin hangi yaşlarda başladığını ortaya koymak için bu araştırma yapılmıştır (15, 16).

* A.Ü. Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalı Doçenti.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne bağlı çocuk yuvasında yönetim ve ailelerin müsaadeleri alınarak 1988'de yapılmıştır. Son iki hafta içinde antibiotik alanlar ve diarezi olanlar ile açlık H_2 konsantrasyonu 20 ppm'den yüksek olanlar (bir olgu) çalışmaya alınmadı.

Araştırma 39'u kız, 50'si erkek çocuk olmak üzere 89 kişide yapıldı. Olgulardan 29'u 3 yaşında, 20'si 4 yaşında, 21'i 5 yaşında, 19'u ise 6 yaşında idi.

Çocukların test sabahı gaitalarını parazitolojik inceleme için getirmeleri ve aç karna gelmeleri istendi. Bunlara süt içtikleri zaman herhangi bir rahatsızlık hissedip hissetmedikleri ailelerinin yanında soruldu ve onlardan da tamamlayıcı bilgiler alındı. Karın ağrısı, diare, gaz, gurultu, süte tahammülsüzlük (entolerans) olarak değerlendirildi. Çocukların haftada ne kadar süt tükettiği ailelerinden ve yuva yöneticilerinden edinilen bilgiler sonucu yaklaşık olarak hesaplandı.

Tüm olgularda direkt, tuzlu suda yüzdürme ve çinkosülfat-satrifüjal yüzdürme yöntemleri ile gaitalarda parazit yumurtası arandı.

Hidrojen Nefes Testi :

Laktoz 1 g/Kg dozunda distile suda % 10 luk solusyon haline getirildikten sonra içirildi. Laktoz içirilmeden (açlık H_2) ve içirildikten sonra 30, 60, 90, 120, 150, 180'inci dakikalarda eksprium sonu nefes havasında H_2 konsantrasyonu milyonda kısım = ppm (1 ppm = 0.045 $\mu\text{mol/L}$) olarak ölçüldü. Açlık değerlerine göre hidroje nartışı (D^*H_2) 20 ppm'in üstünde tesbit edilen olgular laktaz yetmezlikli, 20 ppm ve altındakiler ise laktaz normal olarak değerlendirildi. H_2 konsantrasyonu ölçümü Model 12 Research Microlyzer 0115-M Quintron gaz kromatografında yapıldı.

Test süresince çocukların fizik aktiviteleri kısıtlandı ve çocuklarda laktoza karşı entolerans oluşup olmadığı kaydedildi.

Laktoz ile yapılan testten 1-2 hafta sonra 24 laktaz normal, 12 laktaz yetmezliği olan olgularda ince barsakta absorbe olmayan duphalac 30 ml (20 g lactulose) 200 ml.'ye distile su ile tamamlandıktan sonra içirilerek H_2 nefes testi yapıldı. Açlık H_2 değerlerine göre, H_2 artışı (D^*H_2) 20 ppm'in üstünde saptananlar normal H_2 üretenler, 20 ppm veya altında olanlar ise düşük H_2 üreten kişiler olarak değerlendirildi.

Sonuçlar ortalama ve standart hata şeklinde ifade edildi. Duphalac verilen gruplarda eşyapma t testi ve varyans analizi tekniği kullanıldı.

BULGULAR

H₂ nefes testi sonuçlarına göre 89 olgunun 61'i (% 68,5) laktaz normal, 28'i (% 31,4) laktaz yetmezlikli olarak saptandı. Laktaz yetmezliği prevalansı 3 yaş grubunda % 13,79, 4 yaş grubunda % 30,5 yaş grubunda % 28,57, 6 yaş grubunda ise % 63,16 dır (Tablo I).

Laktaz yetmezliği saptanan 28 olgunun 4'ü (% 14,29) 3 yaşında, 6'sı (% 21,43) 4 yaşında, 6'sı (% 21,43) 5 yaşında, 12'si (% 42,86) 6 yaşındadır.

Tablo I : Normal ve Laktaz Yetmezlikli Grupların Özellikleri

Yaş	Olgu Sayısı	Normal	Laktaz Yetmezlik
3	29	25 (% 86,21)	4 (% 13,79)
4	20	14 (% 70,00)	6 (% 30,00)
5	21	15 (% 71,43)	6 (% 28,57)
6	19	7 (% 36,84)	12 (% 63,16)

Laktaz normal grupta (61 olgu) açlık H₂ konsantrasyonu 8 olguda 10 ppm'den fazla, 53'ünde ise 10 ppm veya daha az idi. Laktaz yetmezlikli grupta (28 olgu) ise 1 olguda açlık H₂ konsantrasyonu 10 ppm'den büyük, 27'sinde 10 ppm veya daha az idi.

Laktaz normal ve laktaz yetmezlikli gruplarda açlık H₂ konsantrasyonları bakımından istatistikî farklılık tesbit edilmedi. Her iki gruptaki nefes H₂ konsantrasyonları ve açlık ile laktaz alımından sonraki zamanlarda elde edilen H₂ konsantrasyonları arasındaki farklar (D H₂) tablo II-III ve şekil 1-2'de gösterilmiştir.

Aynı yaş grubundaki çocuklarda yetmezlik olan ve olmayanların ağırlıkları arasında istatistik farklılık yoktur (Tablo IV).

Laktaz normal (24 olgu) ve laktaz yetmezlikli (12 olgu) olguların tümünde Duphalac ile H₂ konsantrasyonunda açlık değerine göre 20 ppm'den fazla artış husule gelmiştir (Tablo V-VI). Laktaz normal ve laktaz yetmezlikli olgularda Duphalac ile yapılan testte husule gelen H₂ konsantrasyonlarında 90, 120, 180'inci dakikalarda tesbit edilen

*D = Δ

Tablo II : Ortalama Nefes H₂ Konsantrasyonları (ppm)

Zaman (Dakika)	Laktaz Normal (61 olguda)	Laktaz Yetmezlik (28 olguda)
Açlık	3,24±0,53	2,00±0,62
30	1,80±0,32	4,60±1,20
60	2,40±0,35	24,67±3,79
90	2,90±0,52	30,35±3,07
120	3,65±0,51	28,10±3,06
150	5,14±0,61	35,67±3,96
180	5,54±0,65	35,25±3,35

Tablo III : Açlık ile Laktoz Alımından Sonra Elde Edilen H₂ Konsantrasyonları Arasındaki Farklar (D*H₂)

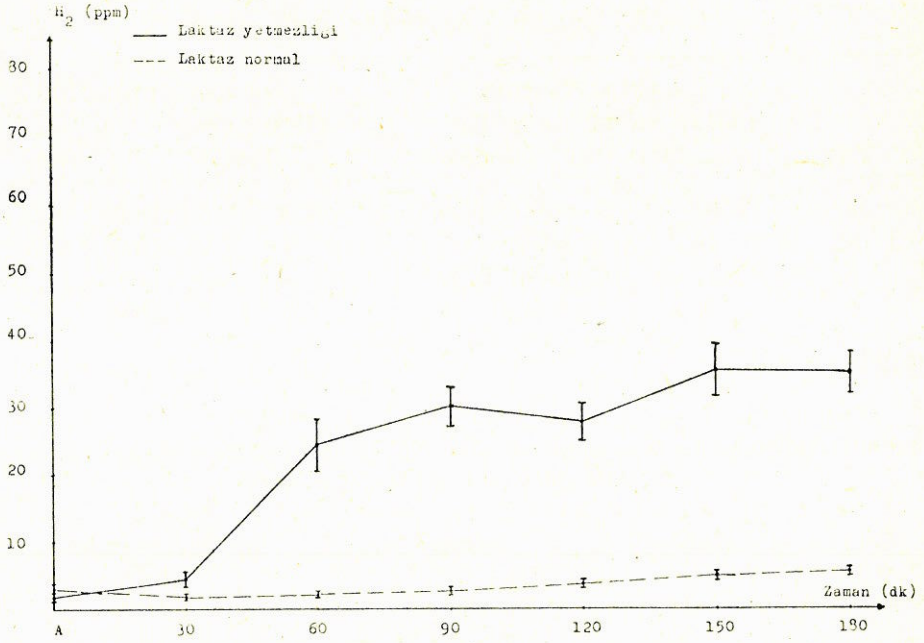
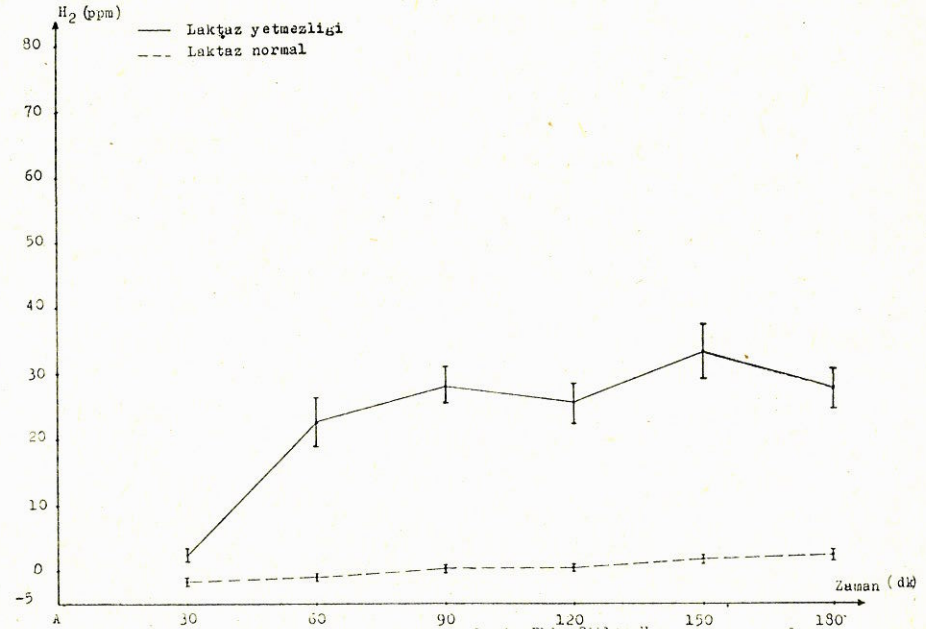
Zaman (Dakika)	Laktaz Normal (61 olgu)	Laktaz Yetmezlik (28 olgu)
30	— 1,44±0,37	2,61±1,30
60	— 0,84±0,47	22,70±3,80
90	0,34±0,64	28,40±3,00
120	0,41±0,69	26,10±3,10
150	1,90±0,72	33,70±3,90
180	2,30±0,80	28,00±3,20

fark istatistiki olarak önemlidir ($p < 0.05$). Belirtilen zamanlardaki H₂ artışı laktaz yetmezlikli grupta fazladır (Tablo VII, şekil 3).

Laktaz normal grupta süt tüketimi ortalaması 2,248±0,177 litre/hafta, laktaz yetmezlikli grupta ise 1,509±0,218 litre/hafta olup, bu iki grupta ortalaması arasındaki fark istatistik olarak önemlidir ($p < 0.05$).

89 olgunun 84'ünde (laktaz normal grupta olguların % 98,4, laktaz yetmezlikli grupta % 85,7'si) hem anamnezde süte karşı tahammülsüzlük hem de içirilen laktoza tahammülsüzlük (entolerans) tesbit edilmemiştir. Bir olguda süte tahammülsüzlük hikayesi olduğu halde test esnasında entolerans görülmedi (Tablo VIII).

89 olgunun yalnız birinde gaitadan parazit (enterobius vermicularis) yumurtası tesbit edildi.

Şekil : 1 Laktaz Normal ve Yetmezlikli Olgularda H₂ KonsantrasyonlarıŞekil : 2 Aylık ile Laktaz Alımından Sonraki Dakikelerde Elde Edilen H₂ konsantrasyonları arasındaki farklar

Tablo IV : Olgulara Verilen Ortalama Laktoz Miktarı.

Yaş	Laktaz Normal		Laktaz Yetmezlik	
	Olgu Sayısı (61)	Ig/Kg Laktoz	Olgu Sayısı (28)	Ig/Kg Laktoz
3	25	14,24±0,31	4	13,62±0,55
4	14	15,67±0,61	6	15,41±0,65
5	15	17,30±0,46	6	17,16±1,16
6	7	23,51±1,84	12	20,66±0,96

* D = Δ

Tablo V : Laktoz Normal 24 Olguda Laktoz (1 g/Kg) ve Duphalac (20 g lactulose)'tan sonraki Ortalama H₂ Konsantrasyonları (ppm)

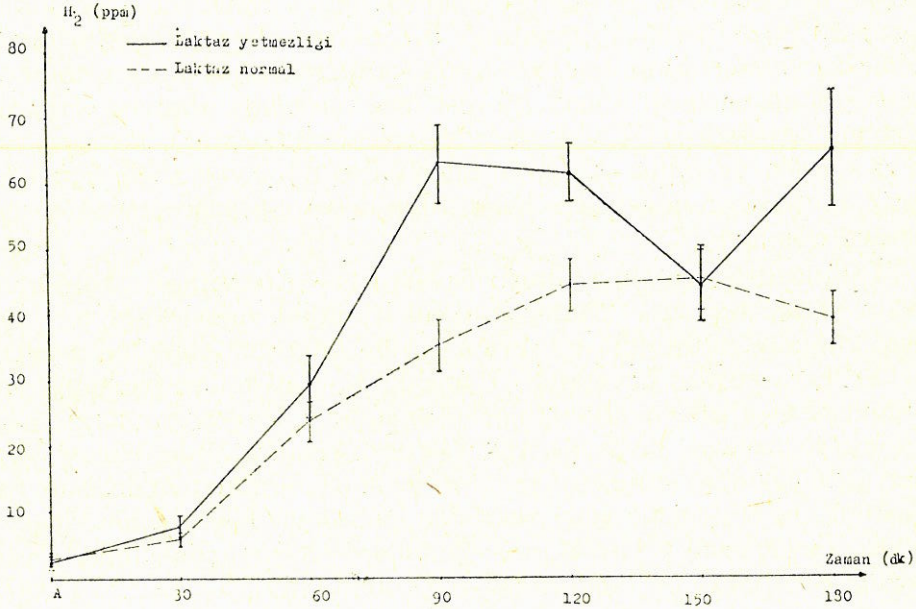
Zaman (Dakika)	Laktoz	Duphalac
Açlık	3,04±0,80	3,20±0,95
30	1,79±0,52	6,33±1,14
60	2,70±0,58	23,91±2,94
90	3,02±0,56	35,70±3,71
120	4,37±0,97	44,54±4,11
150	4,33±0,86	45,37±4,85
180	5,20±1,35	39,37±3,93

Tablo VI : Laktoz Yetmezlikli 12 Olguda Laktoz (1 g/Kg) ve Duphalac (20 g lactulose)'tan sonraki Ortalama H₂ Konsantrasyonları (ppm)

Zaman (Dakika)	Laktoz	Duphalac
Açlık	2,66±1,42	2,58±0,81
30	5,58±2,28	7,75±1,87
60	24,33±5,91	29,08±4,68
90	28,25±3,80	63,08±5,80
120	26,50±4,28	61,66±4,53
150	37,41±5,96	44,58±5,44
180	38,58±6,02	65,00±8,74

Tablo VII : Laktaz Normal (24) ve Laktaz Yetmezliği Saptanan (12)'larda Duphalac (20 g lactulose) ile Tesbit Edilen H₂ Konsantrasyonları (ppm)

Zaman (Dakika)	Laktaz Normal	Laktaz Yetmezlik
Açlık	3,20±0,95	2,58±0,81
30	6,33±1,14	7,75±1,87
60	23,91±2,94	29,08±4,68
90	35,70±3,71	63,08±5,80
120	44,54±4,11	61,66±4,53
150	45,37±4,85	44,58±5,44
180	39,37±3,93	65,00±8,75

Şekil : 3 Laktaz Normal ve Yetmezlikli Olgularda Duphalac'tan Sonraki H₂ Konsantrasyonları

TARTIŞMA

İnce barsaklarda absorbe olamıyan karbonhidratlar kolona gelince bakteriyal metabolizma ile fermantasyona uğrayarak parçalanır. Fermantasyon sonucu H₂, CO₂, metan ve kısa zincirli yağ asitleri oluşur. İnsanda bakteriyal fermantasyon dışında hidrojen teşekkülüne yolaçabilecek metabolik olay yoktur. Teşekkül eden H₂'nin yaklaşık

Tablo VIII : Laktaz Normal (olgu) ve Laktaz Yetmezlikli (28 olgu) Gruplarda Anamnezde Süte ve Test Sırasında Verilen Laktoza Tahammülsüzlük.

Süte Taham- mülsüzlük Hikayesi	Testte Verilen Laktoza Entolerans	Laktaz Normal	Laktaz Yetmezlik
+	+	—	2 (% 7,1)
+	—	1 (% 1,6)	—
—	—	60 (% 98,4)	24 (% 85,7)
—	+	—	2 (% 7,1)

% 20'si absorbe olur ve akciğer yolu ile dışarı atılır (22). Geri kalan kısmı ise rektal yolla atılmaktadır. Nefes ile atılan hidrojenin tayini ile laktaz yetmezliğinin indirekt yolla semikantitatif olarak tesbit edilebileceği gösterilmiştir (11). Bu test ince barsakta absorbe olmayan karbonhidrat hakkında bilgi verir. Newcomer bu testin % 100 sensitivite ve spesifiteye sahip olduğunu bildirmişse de, diğer araştırmacılar bu testin % 2-5 oranında yanlış negatifliğe neden olabileceğini ileri sürmektedirler (12).

Laktaz yetmezliğinin bilinen tipleri : 1 — Konjenital (herediter) laktaz yetmezliği, 2 — Primer yetişkin tip laktaz yetmezliği, 3 — Sekonder laktaz yetmezliği, 4 — Prematürelere geçici laktaz yetmezliğidir. Primer yetişkin tip laktaz yetmezliğinin görülmeye başladığı yaş toplumsal ve etnik farklılıklar göstermektedir. Habeşistan'da 2 yaşın altında, Nijerya'da 1,5-3 yaş, Uganda'da 4 yaşın altında, Kuzey Tayland'ta 4 yaşında, Hindistan'da 3-10 yaşında, Finlandiya'da 5-10 yaş arasında, İsrailde 6,5-8 yaş arasında, Amerik'da beyazlarda 5 yaşında, Kızılderililerde 5 yaş altında, Zencilerde 5-10 yaşında laktaz yetmezliği görülmeye başlamaktadır (4,7,8,10,13,14,17).

Amerika'da Newcomer 5-6 yaş grubundaki Kızılderili çocuklarda laktaz yetmezliğini % 63 olarak bulmuştur (12). Bolin ise Singapur'da 1-3 yaş grubunda % 36, 3-5 yaş grubunda % 21, 5-7 yaş grubunda % 50 oranında tesbit etmiştir (4). Roggero ve arkadaşları İtalya'da 6-8 yaş grubunda laktaz yetmezliğini % 25 oranında bulmuşlardır (18). Nose ve arkadaşları Japonya'da 2 yaş altında laktaz yetmezliği görmemekle birlikte, 3 yaşında % 30, 4 yaşında % 36, 5 yaşında % 58, 6 yaşında % 86 oranında olduğunu tesbit etmişlerdir (13). Paige ve arkadaşları Peru'da Mestizo çocuklarda (İspanyol- Kızılderili melez çocuklar) 3 yaşın altında yetmezliği % 20, 3-5 yaşında % 82 oranında tesbit ettiler (17). Türkiye'de Abal ve arkadaşları ve Bilir laktaz tolerans testi ile

yaptıkları çalışmalarda 2 yaşın altında laktaz yetmezliği tesbit etmemişlerdir (1,3). Bu çalışma göstermektedir ki, Türkiye'de laktaz yetmezliği 3 yaşında görülmeye başlıyor ve yaş ilerledikçe artıyor. Bizim çalışmamızda ise 3-6 yaş grubunda laktaz yetmezlik oranı % 31,4 olarak bulunmuştur.

Laktaz normal (24 olgu) ve laktaz yetmezlikli (12 olgu)'lerde kolonda yeterli H₂ teşekkül edip etmediği Duphalac (20 g lactulose) ile kontrol edildi. Her iki grupta da açlığa göre 20 ppm'den fazla H₂ artışı görüldü. Çalışma grubumuzdaki olgularda kolon florasının yeterli H₂ ürettiği ortaya kondu. Kolondaki pH, floranın yapısı, bakteri miktarı H₂ teşekkülünü etkilemektedir. Diğer ülkelerde yapılan çalışmalar göstermektedir ki, yaklaşık olarak normal kişilerin % 5'inde Duphalac alınından sonra H₂ artışı 20 ppm'den daha az olmaktadır. Bu düşük H₂ teşekkülünün mekanizması kesin olarak bilinmemekle birlikte, diyet, çevresel ve coğrafi faktörler ile kolon pH'sının (aşırı karbonhidrata maruz kalması nedeniyle) düşük oluşu gibi nedenlerden ileri gelebileceği veya bu grupta teşekkül eden H₂'nin rektal yolla süratle kaybedildiği ileri sürülmektedir (5,6).

Duphalac'tan sonra laktaz yetmezlikli grupta H₂ artışı, laktaz normal gruba göre 90, 120 ve 180'inci dakikalarda daha yüksektir. Bu yetmezlikli grupta kolon florasının daha fazla H₂ üretmeye yatkın olması ile izah edilebilirse de, daha ileri çalışmalar konuya açıklık getirebilir kanısındayız.

Bu çalışmada laktaz yetmezlikli grupta haftalık süt tüketimi, laktaz normal gruptan daha az bulunmuştur. Bazı araştırmacılar süt tüketiminin yüksek olduğu toplumlarda primer laktaz yetmezliği prevalansının düşük ve enzim aktivitesindeki azalmanın da ileri yaşlarda görüldüğünü ileri sürmektedirler. Süt tüketiminin artırılması ile enzim yetmezliğinin başlama tarihinin geciktirilip, geciktirilemeyeceği tartışmalıdır (4,9).

Laktoz intoleransı enzim yetmezliğini ifade etmez. Entolerans belli miktardaki laktoza semptomatik cevabı (karın ağrısı, diare, gaz ve gurultu) tanımlamak için kullanılır. Laktaz yetmezliklilerde entolerans sık görülmekle birlikte her zaman iyi bir korelasyon yoktur. Entolerans laktaz normal kişilerde de görülebilir. Entolerans oluşturan laktoz miktarı da kişisel farklılıklar göstermektedir (9,16).

Laktaz eksikliği, laktoz intoleransından daha erken yaşta başlar. Çocuklarda semptomlar yetişkinlerden daha azdır. Absorbe ola-

mayan laktozun bakteriyal metabolizması çocuklarda farklı olabilir ya da kolonun metabolitlere verdiği cevap değişiktir (12,20,21).

Bu çalışmada da laktaz normallerinin % 98,4'ünde laktaz yetmezliklilerin % 85,7'sinde anamnezde ve test esnasında entolerans tesbit edilmemiştir.

Geri kalmış ülkelerde laktaz yetmezliği prevalansının çocukluk çağında yüksekliğinin paraziter hastalıklarla ilişkili olabileceğini ileri süren araştırmacılar mevcuttur (4,19). Bu çalışmada 89 olgunun 1'inde (laktaz normal) parazit yumurtası tesbit edilmiştir. Paraziter infestasyonun laktaz yetmezliğinde önemli rolü olmadığını bu çalışma ortaya koymaktadır.

Bazı araştırmacılar primer laktaz yetmezliğini genetik olarak belirlenmiş otosomal ressesif herediter bir durum olarak kabul ederler (19). Laktaz yetmezliği genetik, antropolojik klinik, beslenme, ekonomik yönleri olan ve kitle sağlığını ilgilendiren bir konudur. Dolayısıyla toplumda laktaz yetmezliği prevalansının ve başlangıç yaşının tesbiti oldukça önemlidir.

Bu araştırma A.Ü. Rektörlüğü Araştırma Fonunun 1987-1988 yılındaki desteğiyle gerçekleştirilmiştir.

ÖZET

3 - 6 yaş grubunda olan 89 çocukta laktaz yetmezliği H₂ nefes testi ile belirlendi. Laktoz 1 g/Kg olarak verildi. 89 olgunun 61'i (% 68,5) laktoz normal, 28'i (% 31,4) laktoz yetmezlikli olarak saptandı. Laktoz yetmezliği prevalansı 3 yaş grubunda % 13,79, 4 yaş grubunda % 30,5 yaş grubunda % 28,57 6 yaş grubunda ise % 63,16 idi. Aynı yaş grubundaki çocuklarda laktoz normal ve yetmezliklilerin ağırlıkları arasında istatistik farklılık yoktu.

Laktaz normal (24 olgu) ve laktaz yetmezlikli (12 olgu) olgularda Duphalac (20 g lactulose) ile yapılan testlerde, bütün olgularda açlık H₂ değerlerine göre 20 ppm'den fazla artış husule geldi.

Laktaz normal grupta haftalık süt tüketimi, yetmezlikli gruptan daha fazla bulundu ($p < 0.05$).

89 olgunun 84'ünde süte tahammülsüzlük hikayesi ve test esnasında entolerans mevcut değildi.

89 olgunun yalnız birinde (laktaz normal olgu) gaitada parazit yumurtası tesbit edildi.

Bu çalışma Türkiye'de primer laktaz yetmezliğinin 3 yaşında görülmeğe başladığını ve yaş ilerledikçe arttığını göstermektedir.

SUMMARY

Lactase Deficiency In Pre-School Turkish Children

Prevalence of lactase deficiency in kindergarten children aged 3 - 6 years was investigated by using breath hydrogen test. In the test, a rise in breath hydrogen concentration of > 20 ppm, after the oral lactose load, was considered to be evidence of lactase deficiency. After a lactose dose of 1 g/Kg, 69 children (68,5 %) was found lactase normal, whereas 28 children (31,4 %) was observed to be lactase deficient. The incidence of lactase deficiency was 13,79 % in 3 year, 30 % in 4 year, 28,57 % in 5 year and 63,16 % in 6 year old children. The difference in the weights of the children in the same age group was not statistically significant.

In 36 cases, lactase normal (24 cases) and lactase deficient (12 cases), the tests carried out after an overnight fast by using Duphalac (20 g lactulose) resulted in more than 20 ppm increase in breath H_2 excretion. None of these subjects were low hydrogen producers.

The weekly milk consumption in lactase normal group was observed to be higher than the lactase deficient group. In 84 of the 89 cases, the lactose intolerance during tests and the history of milk intolerance were not observed. The parasite was found in feces of only one case (lactase normal) out of 89 subjects.

Thus, in this study, the incidence of primary lactase deficiency in Turkey was found to be observed at the age of three and gradually increase by age.

LİTERATÜR

1. Abal G., Berki R., Erüreten I, Gencer H., Öcal G. : Beslenme bozukluğu ve ishal olan süt çocuklarında laktoz intoleransı sıklığı ve geçiş beslenmesinde yorgurdun yeri. T.B.T.A.K. V. Bilim Kongresi 727-737, 1975.
2. Bayless TM, Rothfeld B., Massa C., Wise L., Paige DM., Bedine MJ. : Lactose and milk intolerance. Clinical Implication. N. Eng. J. Med. 292 : 1156-1159, 1974.
3. Bilir Ş. : Acquired disaccharide intolerance in children. Am. J. Clin. Nutr. 25 : 664-671, 1972.
4. Bolin TD., Davis AE., Seah S., Chua KL., Yong V., Kho KM., Stalk CL., Jacob E. : Lactose intolerance in Singapore Gastroenterology 59 : 76-83, 1970.
5. Brummer RJM., Armbrrecht U., Bosaeus I., Dotevall G., Stockbruegge RW. : The Hydrogen breath test. Scand. J. Gastroenterology 20 : 1007-1013, 1985.
6. Corazza GR., Strocchi A., Gasbarrini G. : Fasting breath hydrogen in celiac disease. Gastroenterology 93 : 53-58, 1987.

7. Habte D., Sterky G, Hyalmarsson B. : Lactose malabsorption in Ethiopia children. *Acta Paediatr. Scand.* 62 : 649-654, 1973.
8. Huang S, Bayless TM. : Lactose intolerance in healthy children. *N. Engl. J. Med.* 276 : 1283-1287, 1967.
9. King CE., Toskes PP : The use breath tests in the study of malabsorption. *Clin. in gastroenterol.* 12 : 591-605, 1983.
10. Lebenthal E., Antonowicz I, Shwachman H. : Correlation of lactase activity, lactose tolerance and milk consumption in different age groups. *Am. J. Clin. Nutr.* 28. 595-600. 1975.
11. Metz G., Jenkins DJ., Peters TJ, Newman A., Blendis LM. : Breath hydrogen as a diagnostic method for hypolactasia. *Lancet* I : 1155-1157, 1975.
12. Newcomer AD., Thomas PJ., Mc Gill DB., Hofmann A. : Lactase deficiency : A common genetic trait of the American Indian. *Gastroenterology*; 72 : 234-237, 1977.
13. Nose O., Iida Y., Kai H., Harada T., Ogawa M., Yabuuchi H. : Breath hydrogen test for detecting lactose malabsorption in infants and children. *Arch of Disease in Childhood*, 54 : 436-440, 1979.
14. Olatunbosun DA., Adadevoh BK : Lactose intolerance in Nigerian children. *Acta Paediatr Scand.* 61 : 715-719, 1972.
15. Özden A., Soylu K., Ekinçi C., Uzunaliimoğlu Ö., Sipahi N., Paykoç Z. : Prevalance of primary lactase deficiency in Turkish adults. *Am. J. Gastroenterol.* 80 : 847, 1985.
16. Özden A. : Türkiye'de yetişkin laktaz yetmezliği üzerine bir araştırma. *Doçentlik Tezi*, 1982.
17. Paige MD., Leonardo E., Cordano A., Nakashima J., Adrianzen B., Graham G.G. : Lactose intolerance in Peruvian children, effect of age and early nutrition. *Am. J. Clin. Nutr.* 25 : 297-301, 1972.
18. Roggero P., Offredi ML., Perazzani M., Mangiaterra V., Chislanzoni P., Marenghi L., Careddu P. : Lactose absorption and malabsorption in healthy Italian children. Do the quantity of malabsorbed sugar and small Bowel transit time play roles in symptom Production? *J. Pediatr Gastroenterol Nutr.* 4 : 82-96, 1985.
19. Simoons FJ. : Primary adults lactose intolerance and the milking habit : A problem in biological and cultural interrelations. *Am. J. Dig. Dis.* 14 : 819-836, 1969.
20. Sahki T., Isokoski M., Jussila J. : Lactose malabsorption in Finnish children of school age. *Acta Pediatr. Scand.* 61 : 11-16, 1972.
21. Thompson DG, O'Brien JD., Hardi JM : Influence of the oropharyngeal microflora on the measurement of exhaled breath hydrogen. *Gastroenterology*, 91 : 853-860, 1986.
22. Vogelsang H., Ferenci P., Frotz S., Meryn S., Gangl A. : Acidic colonic microclimate - possible reason for false negative hydrogen breath tests. *GUT*, 29 : 21-26, 1986.

SOĞUK STRESİ UYGULANAN SURRENAL MEDULLASI ADRENALİN HÜCRELERİNDE IŞIK VE ELEKTRON MİKROSKOBU DÜZEYİNDE GÖZLENEN DEĞİŞİKLİKLERİN İNCELENMESİ

Yüksel Saran*

Böbrek üstü bezi medullası kromaffin hücreleri, kateşolaminler, ATP, kalsiyum, enzimler, proteinler, peptidler (enkefalinler gibi) ve kromaffin granüllerin diğer ürünlerini sentez eder depolar ve salgı-larlar (44). Surrenal medullasından kateşolaminlerin salgılanması hem nöral hem de hormonal etkenlere bağlıdır (50). Bezin torasik splanknik sinirlerle innerve olduğu bilinmektedir. Kromaffin hücreler çevresinde sonlanan kolinerjik sinirler salgı işlevini kontrol ederler (12). Çeşitli yöntemler uygulanarak uyarılan kromaffin hücrelerden kateşolaminlerin salınma biçimi ve salınan salgı granüllerinin yoğunluğu, membran yapısı ve lokalizasyonu ışık ve elektron mikroskobu ile incelenerek değişik sonuçlar elde edilmiştir (62). Stres, nikotin, reserpin, insulin, düşük ısı, endotoksik şok etkisiyle kromaffin hücrelerden kateşolaminlerin kaybolduğunu kanıtlayan histokimyasal ve ultrastrüktürel düzeyde birçok gözlemler bulunmaktadır (7,10,18,19, 22,23,44). Kateşolamin moleküllerinin granüllerden salınarak sitoplazmaya geçtiği ve hücre dışına diffüzyonla verildiği (43,61,62) yada protein hormonlarında olduğu gibi ekzositozla salgılandığı savunulmuştur (3,11,32,38,44,45,48). Soğuk stresinin medulla hücreleri üzerine etkisi konusunda daha çok hücrelerin çekirdek yapısı ve DNA miktarındaki değişiklikler ele alınmış salgı granülleri ve diğer sitoplazmik organellerdeki etkisi, üzerindeki araştırmalara az rastlanmış ve farklı sonuçlar elde edilmiştir (34,36,59,60).

Surrenal medullası kromaffin hücrelerinin yapı özelliğindeki değişiklikler, sıçan (5,28,33,36,53), fare (37,42), hamster (61,22), memeli (11), kobay (57,58), sığır (31), tavşan ve değişik vertebralılarda (18, 19) incelenmiştir. Surrenal medullası kromaffin hücrelerinin birbirine

* A.Ü. Tıp Fak. Hist. ve Emb. Bilim Dalı Doçenti

oranları ve yapı özellikleri farklı türlerde değişiklik göstermektedir. Kobay medullası özellikle yüksek oranda adrenalin depolayan hücreler içerdiğinden (bütün medulla hücrelerinin yaklaşık % 90'ı) (57,58) bu çalışmada kobay en uygun deney hayvanı olarak görülmüştür. Bu nedenle gözlemlerimiz kobay medullasının büyük çoğunluğunu oluşturan adrenalin hücreleri üzerinde yoğunlaştırılmıştır. Bu çalışma soğuk stressinin kobay medullası adrenalin hücrelerinde gözlenen değişiklikleri ışık ve elektron mikroskobu düzeyinde incelemek üzere ele alınmıştır.

MATERYAL ve YÖNTEM

Materyel olarak 500-600 gr. ağırlığında ergin erkek kobaylar kullanıldı. Bunlar onarlık dört gruba ayrıldılar. İlk grup kontrol olarak alınan hayvanları içerdi. Bunlar deney süresince oda ısısında tutuldu- lar. İkinci grup hayvanlar +4 C° de 15 saat süreyle soğuk odaya bırakıldı. Üçüncü grup, aralıklı olarak +4 C° de (15 saat +4 C° de daha sonra 9 saat oda ısısında) toplam 210 saat (14 gün) süre ile bekletildi son soğuk periyodu sonunda kobaylar öldürüldü. Dördüncü deney grubunda 210 saat soğuk etkisinden sonra oda ısısına alınan kobaylar 48 saat kontrollerle aynı yerde bekletildi ve bu süre sonra öldürüldüler.

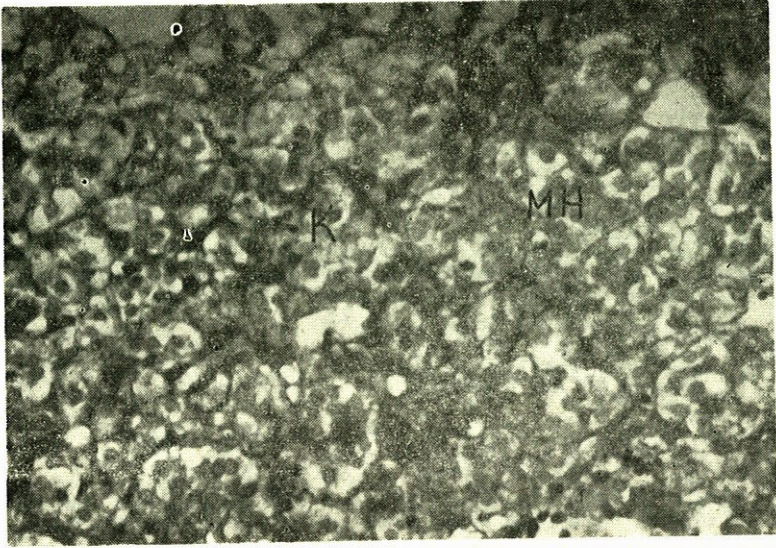
Işık mikroskobu ile inceleme için organlara kateşolaminlerin belirlenmesinde kromaffin reaksiyonu, lipidler için, Sudan siyahı B boyama yöntemi uygulandı. Genel yapı yönünden ise azan birleşik boyası, Laidlaw gümüş empregnasyonu, glikojen incelemesi için periyodik asit Schiff reaksiyonu ve kurşun-asetat yöntemi uygulandı (47).

Elektron mikroskobu için her kobaydaki sol surrenaller veronal asetat tamponla pH 7.4 e ayarlanmış % 2 lik osmiyum tetroksid ile oda ısısında bir saat tesbit edildi ve vestopale yatırıldı. Her doku bloktan ışık mikroskobik bir mikronluk yarı ince ve elektron mikroskobik 200-400 A° luk ultra ince kesitler alındı. Işık mikroskobik yarı ince kesitler toluidin mavisi ile boyandı. Ultra ince kesitler kontrast sağlanması için uranil asetat ile boyandı. Kesitler Zeiss EM 8 elektron mikroskobu ile incelendi.

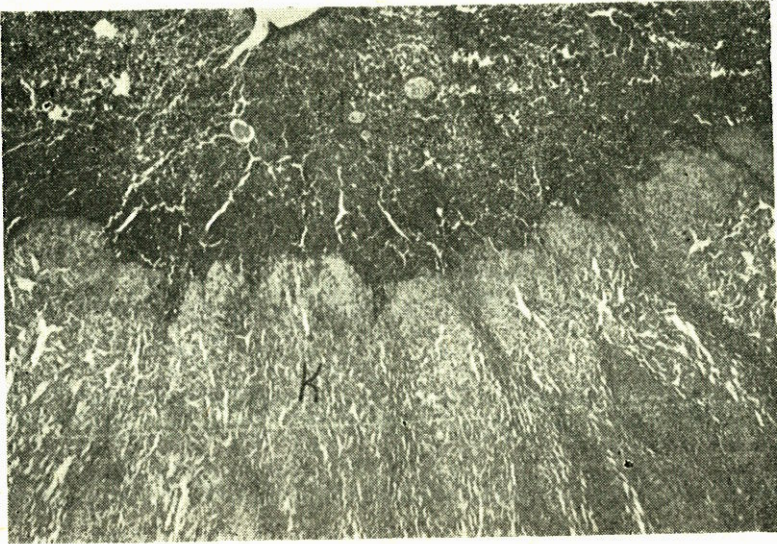
BULGULAR

Kontrol grubunun ışık mikroskobu için hazırlanan kesitlerinde büyük epitelooid medulla hücreleri, kan kapillerleri ve venüller ile yakın ilişkili olarak, yuvarlak hücre kümeleri, ya da kısa kordonlar oluşturdular. Yuvarlak veya oval, bazan düzensiz biçimde çekirdek içer-

diler. Azan ve gümüşleme yöntemleriyle hücreler çevresinde kollagen ve arjirofil lifleri içeren ince fibröz ve vasküler yapı ve hücrelerin genel düzeni belirlendi (Resim 1). Kromaffin ve kurşun asetat (47) ile medulla hücrelerinin salgı granülleri ile dolu olduğu gözlemlendi (Resim

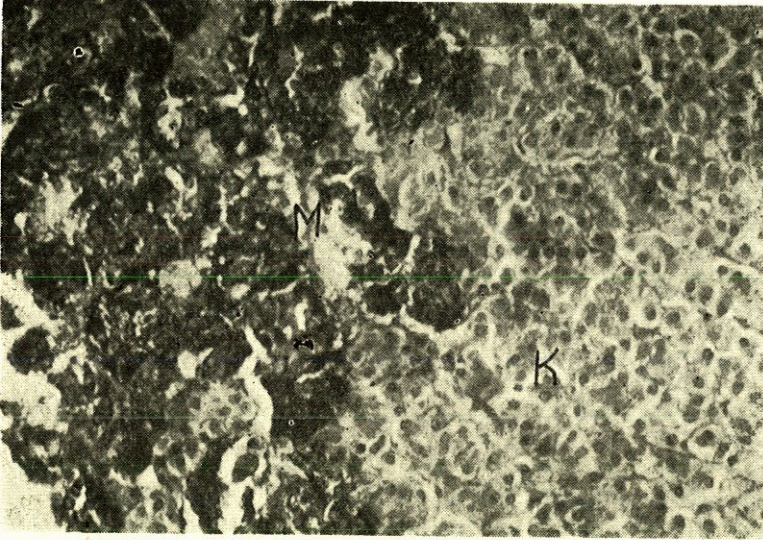


Resim 1 : Kontrol kobay surrenal medullasının genel yapı özelliği. Hücreler, sık kapillerler ve ince bağ dokusu ile ayrılan gruplar oluşturuyor. K, kapiller; MH, medulla hücreleri. Azan X 300.

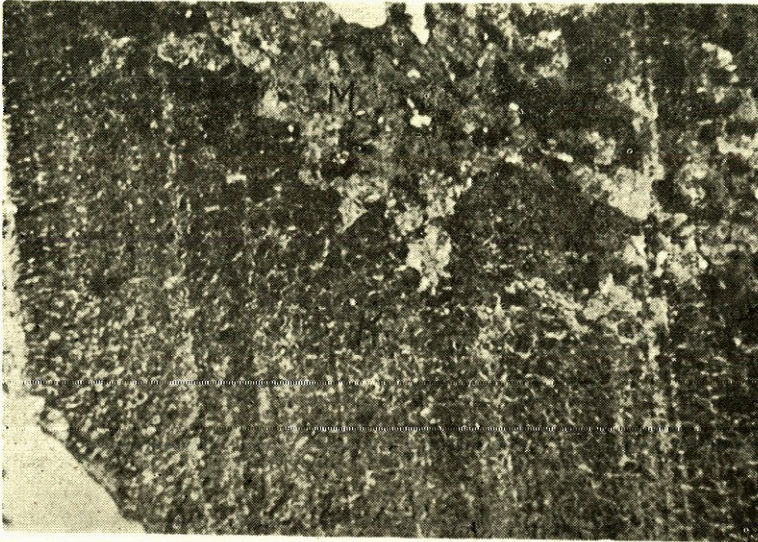


Resim 2 : Kontrol surrenal medullası, kromaffin reaksiyonu. K, koteks; D. medulla. X 250.

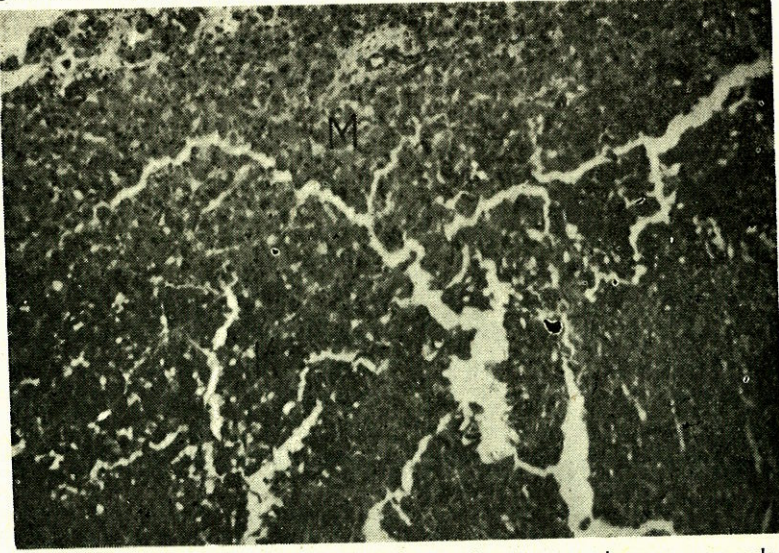
2,3). Sudan siyahı ile boyamada, korteks belirgin boyandığı halde, medullada çok az sayıda boyalı granül gözlemlendi (Resim 4). Sempatik nöronların kobay adrenal medullasından çok sayıda olduğu göze çarptı (Resim 5).



Resim 3 : Kontrol surrenal medullası. Korteksten kurşun asetatlı boyama ile belirgin biçimde ayırdolunabilmektedir. K, korteks; M, medulla. X 250.



Resim 4 : Kontrol surrenal medullası, Lipidden zengin kortekse oranla medulla çok açık renkte beliriyor. K, korteks; M, medulla. Sudan siyahı B boyası X 200.



Resim 5 : 15 saat süreli soğuk etkisi. Kromaffin reaksiyonunun azalması sonucunda medulla soluk kahverengi gözleniyor. K, korteks; M, medulla. Kromaffin reaksiyon X 200.

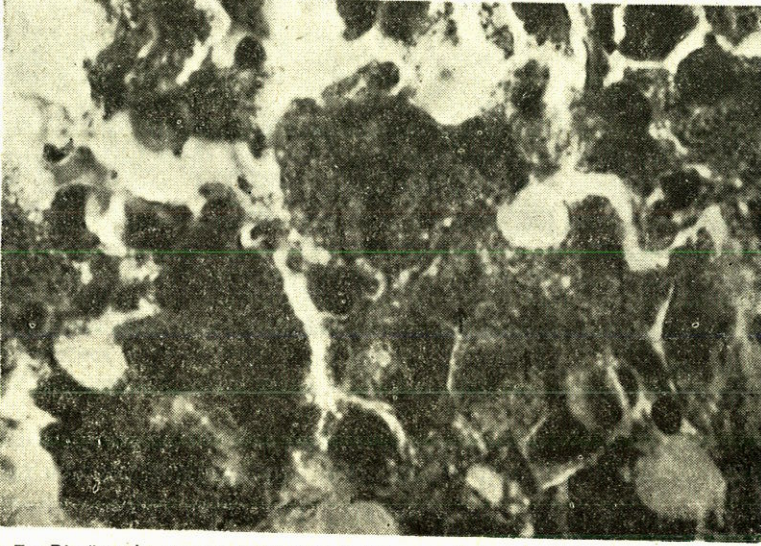
İkinci deney grubunda (15 saat soğuk etkisi) hücre granüllerinde bir miktar azalma gözlemlendi. Kromaffin reaksiyonunun azalmış olduğu görüldü. Hücreler soluk kahverengi görünüm aldılar (Resim 5,7).

Üçüncü deney grubunda (aralıklı olarak 210 saat süre ile soğuk etkisi) salgı granüllerinin hemen tamamen hücreden boşalmış olduğu

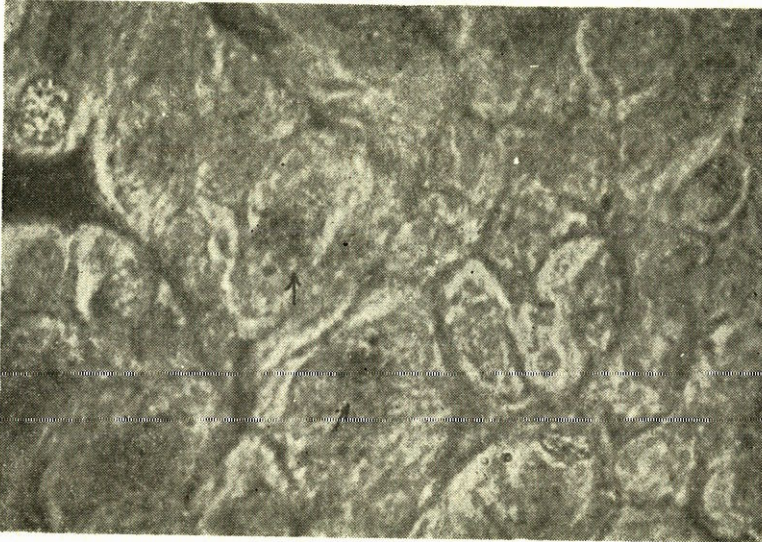


Resim 6 : Uzun süreli soğuk stresi uygulanan medulla. Sitoplazmada kromaffin reaksiyon gözlenmiyor. SN, sempatik nöronlar; K, korteks; M, medulla.

gözlendi. Kromaffin reaksiyonu ile kateşolaminlerin büyük ölçüde azaldığı saptandı. Reaksiyonun rengi soluk kahverenginden negatif reaksiyon görünümünü aldı (Resim 5). Renk ve granül sayısındaki azalmanın yanında hücre büyüklüğünde de belirgin azalma görüldü (Resim 5). Buna karşın damar lümeni çapında belirgin genişleme göz-



Resim 7 : Bir önceki resmin kuvvetli büyütmesi. Kahverengi kromaffin granüller okla işaretli. Kromaffin reaksiyonu X 1200.

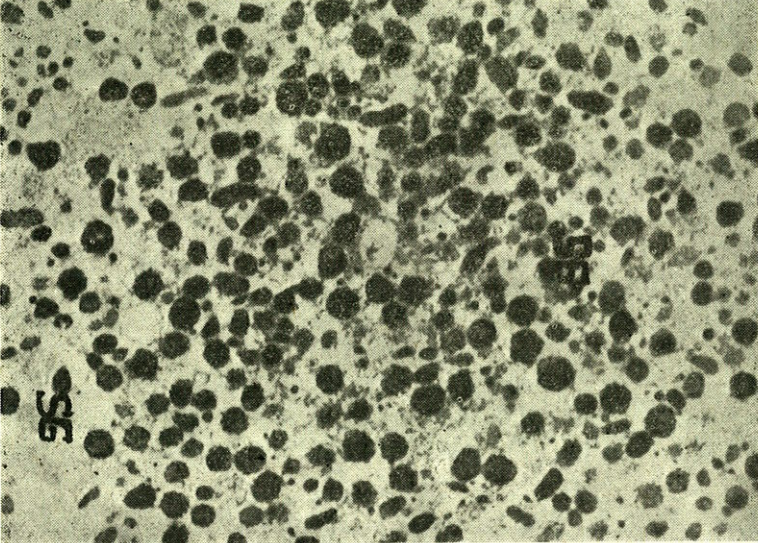


Resim 8 : Uzun süreli soğuk etkisi. Bazı medulla hücreleri sitoplazmasında belirgin PAS pozitif granüller seçiliyor. Ok ile işaretli. X 1200.



Resim 9 : Uzun süreli soğuk etkisi. Medulla hücrelerinde lipid damlaları artmış olarak görülüyor (okla işaretli). Sudan siyahı B X 1200.

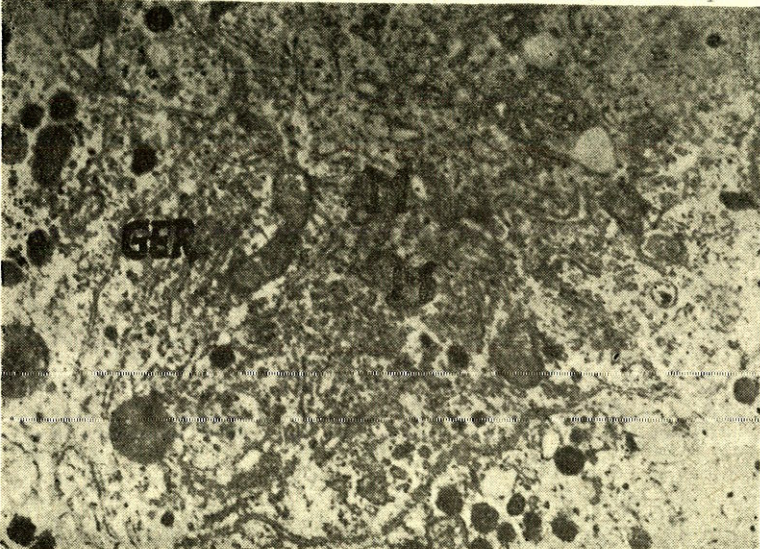
lendi. PAS ile boyamada sitoplazma içinde PAS pozitif granüller seçilebildi (Resim 8). Sudan boyaması kesitlerinde hücre sitoplazmasında daha çok sayıda lipid damlaları gözlemlendi (Resim 9). Ayrıca medullada yıldız biçiminde granüler yapılar içeren hücelere rastlandı. Bunların bağ dokusunda yer alan fagositler olabileceği düşünüldü.



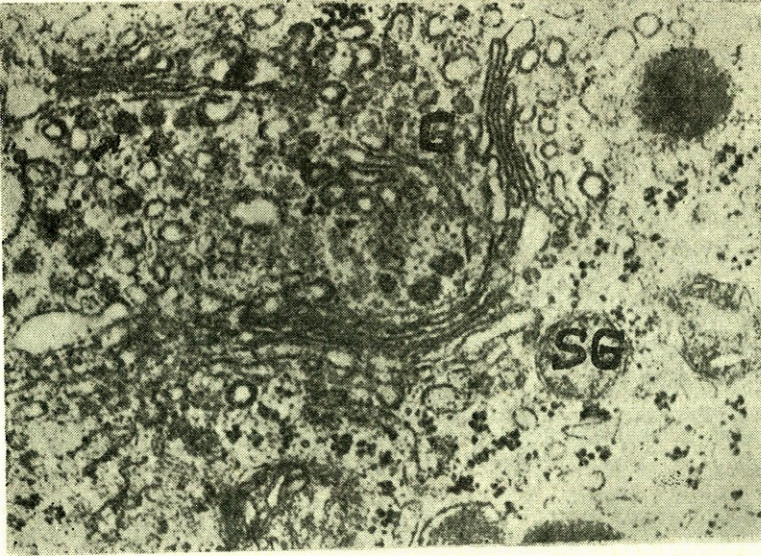
Resim 10 : Kontrol kobay surrenal medullası sitoplazmanın yuvarlak oval osmiyofilik salgı granüllerinden zengin oluşu gözleniyor. SG, salgı granülleri X 10.000.

Dördüncü deney grubunda soğuk etkisinden sonra normal oda ısısında 48 saat bırakılan deney grubunda, medulla hücreleri yeniden kromaffin reaksiyonu ve kurşun asetat yöntemi ile boyanarak kontrol kobaydaki normal görünümü aldılar.

Elektron mikroskobu gözlemlerinde, kontrol grubunda, genelde endoplazma retikulumu, Golgi kompleksi ve mitokondriyonların yer aldığı çekirdeğe yakın alanda daha seyrek olmak üzere, sitoplazmanın her tarafına yayılmış, yuvarlak ya da oval biçimde çok sayıda osmiyofilik salgı granüllü göze çarptı (Resim 10). Granüller membranla çevrili yoğun bir içeriğe sahipti. Elektroyoğun granül materyeli, genelde granül boşluğunu doldurmuştu. Bazı granüller kuvvetli büyütmelerde granül membranı altında periferik ince az yoğun bir halka yapısı içerdiler. Granüllü endoplazma retikulumu sisternalarının kesitlerine tek tek, bazı alanlarda ise küçük gruplar halinde rastlandı (Resim 11). Endoplazma retikulumu keseleri ya da tubulileri içinde elektroyoğun materyel gözlenmedi. Golgi kompleksine iyi gelişmiş olarak hücre sitoplazmasında sıklıkla rastlandı (Resim 12). Golgi vesikül ve vaküolleri ile birbirine paralel yassı sarnıçları belirgindi. Mitokondriyonlar küçük yuvarlak ya da oval koyu matrisli ve belirgin kristal görünümdedir. Lipid damlaları çok seyrek. Glikojen partiküllerine sitoplazmada geliş güzel dağılmış olarak rastlandı. Çok az sayıda lizozom gözlemlendi. Medulla, hücrelerin çevresinde yakın ilişkili olarak bulunan ve seyrek pencereci endotel içeren kapillerlerden



Resim 11 : Kontrol kobay medullası. Sitoplazma duvarlarında sık ribozomlar içeren endoplazma retikulumu kesitleri. GER, granüllü endoplazma retikulumu; M, mitokondriyon. X 20.000.



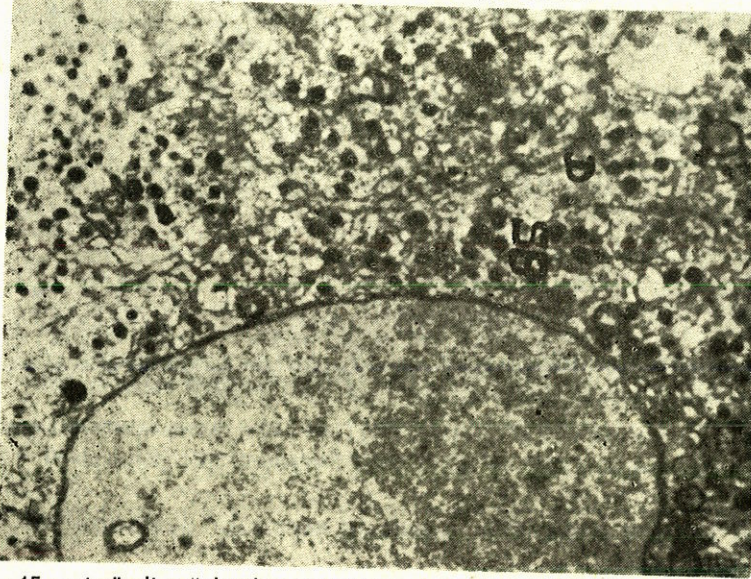
Resim 12 : Kontrol medulla iyi gelişmiş Golgi kompleksi çevresindeki veziküller içinde elektroyoğu nmateriyel okla işaretli G. Golgi kompleksi; SG, salgı granülü. X 23.000.

zengindi. Komşu kromaffin hücreler arasında desmozomlar bulunmaktaydı.

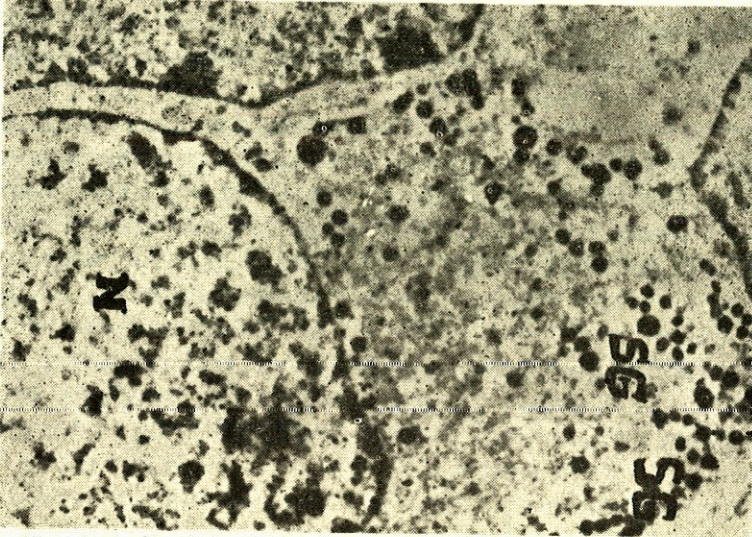
İkinci grupta, aralıklı olarak 15 saat soğuk stresi uygulanan deney hayvanlarından alınan kesitlerde, adrenalin hücreleri sitoplazmasında, granüllerin miktarı kontrole oranla daha azalmıştı (Resim 13). Hücre membranı yakınında salgı granülleri daha çok sayıdaydı ve bu bölgede hücre membranı düzensiz görüldü (Resim 14). Diğer hücre organellerinde önemli bir değişiklik bulunmadı. Bazı alanlarda granül membranı ile hücre membranı arasında bağlantılar gözlemlendi. Sitoplazmanın her tarafında serpilmış vezikül ve vakuollere rastlandı.

Üçüncü deney grubunda, soğuk stresi altında aralıklı olarak 210 saat bırakılan deney grubunda; hücre sitoplazmasında salgı granüllerinde kontrole oranla önemli derecede azalma mevcuttu. Sitoplazmada ancak çok az sayıda osmiyofilik granül bulundu. Endoplazma retikulumu keselerinin lümeninde yer yer genişlemeler göze çarptı. Golgi kompleksine yakın olarak ve sitoplazmanın her tarafında vakuol ve veziküllerin ve yer yer multiveziküler cisimlerin bulunduğu dikkati çekti (Resim 15). Salgı materyelinin ekzositoz ile hücre dışına verildiğini kanıtlayan gözlemlere daha sıklıkla rastlandı. İnterselüler aralıkta salgı içeriğine benzer yoğun maddeler gözlemlendi (Resim 16). Resim 16 da gözlenen görüntülere benzer durumlara sıklıkla rastlandı.

Sitoplazmada düzensiz şekilli yoğun matriks ve materyel içeren lizozomal yapılarda ve lipid damlalarında artma görüldü (Resim 17 ve 18). Hücreler arasındaki desmozom yapıları kontrol grubunda olduğu gibi gözlemlendi. Hücre sınırları oldukça düzensiz görüldü.



Resim 13 : 15 saat süreli soğuk etkisi. Sitoplazmada salgı granülleri kontrola oranla azalmış görülmüyor. SG, salgı granülleri; D, desmozom. X 15.000.

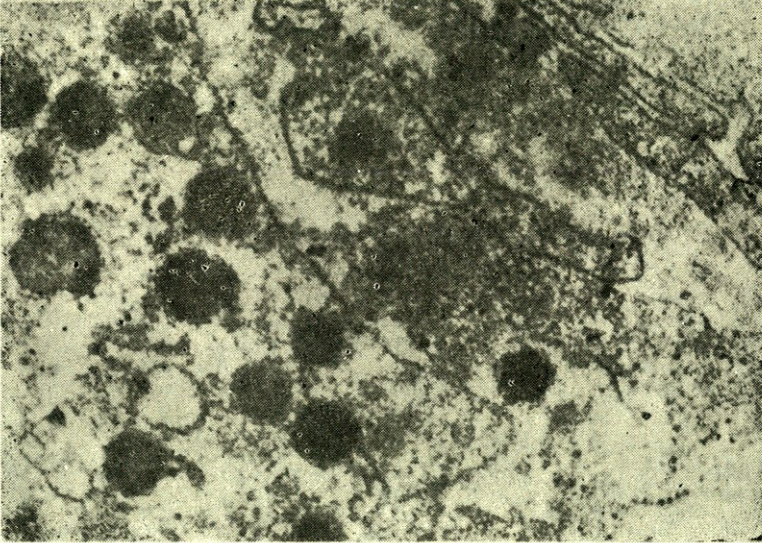


Resim 14 : 15 saat süreli soğuk etkisi, salgı granülleri hücrenin periferisinde hücre membranı yakınında toplanmış görülmüyor. SG, salgı granülleri. X 17.000.

Dördüncü deney grubunda, soğuk etkisinden sonra normal oda ısısında 48 saat bırakılan deney grubunda, salgı granüllerinin yeniden artmış olduğu gözlemlendi (Resim 19). Bazı granüllerin içerdiği daha az yoğun ve periferik az elektroyoğun halka biçimi ince aralık seçili-

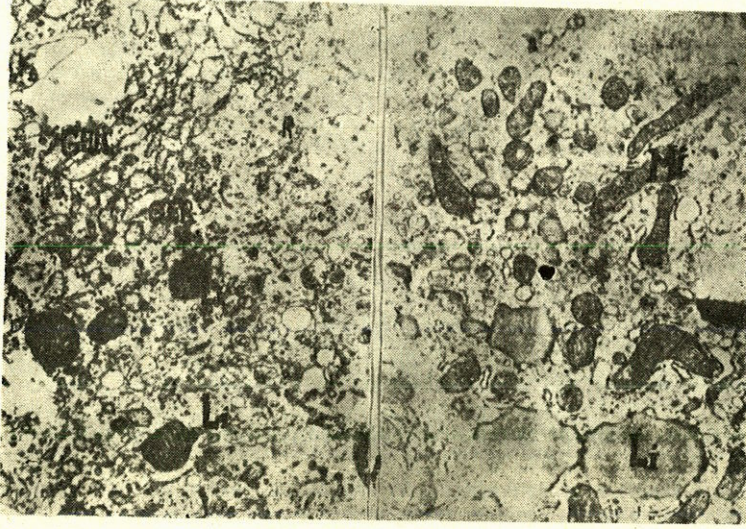


multiveziküler cisimcikler gözlenmektedir. V. Vakuol, Ve. vezikül SG, salgı granülü mc, multiveziküler cisimcik X 25.000.

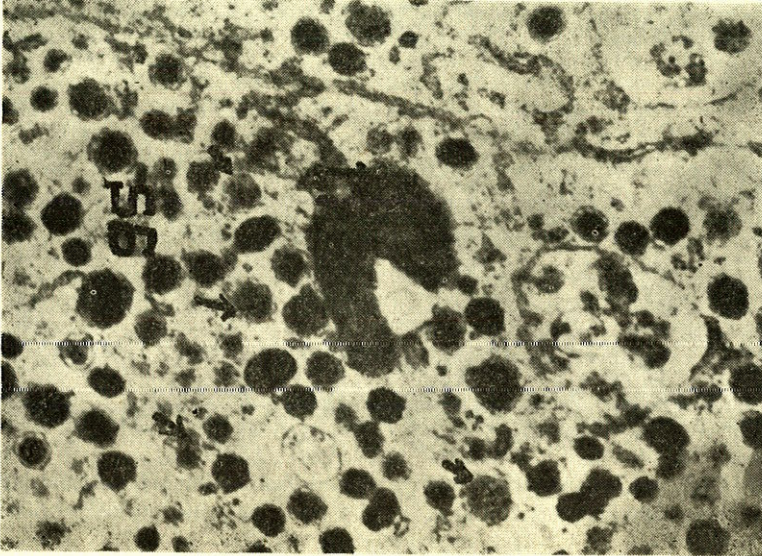


Resim 16 : Uzun süreli soğuk etkisi. Salgı granülleri hücre membranı yakınında toplanmış ve hücre dışında salgı içeriğine benzer yoğunlukta materyel yapısı gözleniyor (okla işaretli) SG, salgı granülü, X 25.000.

yordu. Değişik büyüklükteki diğer granüller daha homojen ve elektro-yoğun görünümdeydi ve açık periferik halka göstermedi. Sitoplazmik vezikül ve vaküollerin miktarı önceki deney grubuna oranla azalmıştı (Resim 19). Endoplazma retikulumu keseleri daha genişlemiş ve orta yoğunlukta materyel ile dolu görüldü (Resim 20). Bazı hücreler-



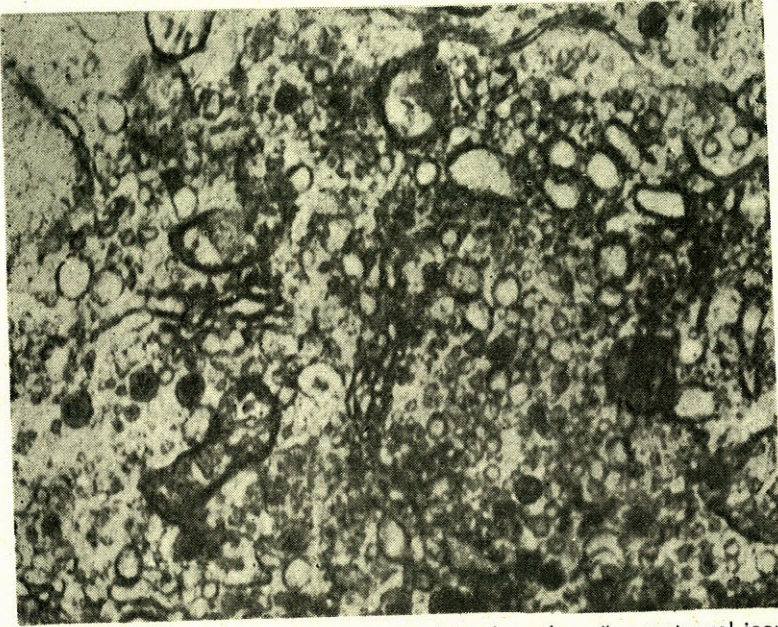
Resim 17 ve 18 : Uzun süreli soğuk etkisi. Sitoplazmada artan sayıda yoğun matrisli lizozomal (Resim 17) ve lipid (Resim 18) damlaları görülüyor. L, lizozom; GER, granüllü endoplazma retikulumu; L, lipid damlası; M, mitokondriyon; X 10.000.



Res. 19 : Soğuk etkisinden 48 saat sonra. Sitoplazmada salgı granülleri yeniden artıyor. Az yoğun (↓) ve yoğun salgı granülleri görülüyor. SG, salgı granülü li, lizozom x 20.000.



Resim 20 : Soğuk etkisinden 48 saat sonra, Endoplazma retikulumu keseleri genişlemiş ve orta yoğunlukta materyel içeriyor GER, granüllü endoplazma retikulumu X 20.000.



Resim 21 : Soğuk stressinden 48 saat sonra. Golgi yakınında yoğun materyel içeren, küçük salgı granülleri seçiliyor. GER, granüllü endoplazma retikulumu; m, mitokondriyon; SG, salgı granülü; G, Golgi.

de Golgi kompleksi yakınında yeni salgı granülleri oluşumuna ilişkin ortada yoğun materyel içeren küçük granüller gözlemlendi (Resim 21).

TARTIŞMA

Farklı türlerin surrenal medulla hücrelerine ilişkin histokimyasal özellikleri ve değişik ilaçların etkilerini kapsayan ışık ve elektron mikroskobu düzeyinde çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Işık mikroskobu düzeyinde kateşolamin granüllerinin ortaya çıkarılması için gümüşleme (9,13,16), fluoresan yöntemler (1,7,15) glüteraldehit-dikromat yöntemi gibi histokimyasal incelemeler mevcuttur. Farklı kateşolamin granüllerini içeren hücrelerin ayırdolunmamasında glüteraldehit (13), glüteralhedid toluidin mavisi (28) yöntemi, glüteraldehit-amonyaklı gümüş eriyiği (56) gibi yöntemler başarılı sonuç vermiştir. Uzun süreli düşük ısıda bırakılan ve PAS uygulanan sıçan adrenal medulla hücrelerinde küçük PAS pozitif granüller follikül lümeni ve damar lümeni içinde gözlemlendiler (34). Kesitlerimizde uygulanan histokimyasal yöntemler arasında kromaffin yönteminin yanısıra kurşun asetat ile boyanan kesitlerde kromaffin hücreleri soluk boyanan korteks hücrelerinin komşuluğunda koyu lacivert renkte belirlendiler. Uzun süreli soğuk etkisinde bırakılan bazı medulla hücrelerinin sitoplazmasında PAS pozitif granüller seçildi. Bunlar ince yapı düzeyinde gözlenen glikojen partiküllerinin gruplaşmalarına uyabilir.

Medulla hücrelerinin normalde ve farklı ilaçlarla uyarılmasına bağlı, çeşitli türlerde ışık ve elektron mikroskobu ile yapılan araştırmalar mevcuttur. Belirli dozlarda insulin injeksiyonundan sonra faz-kontrast mikroskobu ile yapılan çalışmalarda ortaya çıkan negatif kromaffin reaksiyonunun hücreden granül salgılanmasına bağlı olmadığı ileri sürülmüştür (20). Işık mikroskobu ile yapılan başka bir çalışmada ise reserpin etkisiyle medulla hücrelerinden kateşolaminlerin salgılandığı açıklanmıştır (10,18). Ultrastrüktür düzeyinde kromaffin granüller hücre içinde yuvarlak oval, tubular, değişik biçimlerde gözlenmiştir (65). Fikzasyon durumuna göre elektroyoğun granül materyeli ya granül boşluğunu doldurur ya da periferik bir halka oluşturmaktadır. Osmik asit ve aldehit-osmik asit tesbitinden sonra noradrenalin granülleri adrenalin granüllerine oranla daha elektroyoğun gözlenmiştir (9,16,25,55).

Bunun dışında bazı izole salgı granülleri farklı ultrastrüktürel özellikte yapı göstermişlerdir (2).

Normal kobay medullasının ultrastrüktürel yapısının incelenmesi ile (57) esas olarak adrenalın depo edildiği saptanan ve, orta elektro-yoğun granüller içeren hücrelerin yüksek oranda olduğu (medullanın % 85-90'nını oluşturduğu) saptanmıştır (29,57). Bu hücrelere kromaffin-A hücreleri denir. Daha elektroyoğun ve daha küçük granül içeren hücrelerin ise biyokimyasal analizlere dayanarak, noradrenalin türünde olduğu saptanmıştır. Küçük granül içeren bu hücreler, meduller ve kortikal kan damarlarına uzanan, surrenal korteks hücrelerine ve medulladaki sempatik nöronların dendron kesitlerine komşu, kısa uzantılar içerdiler. Oysa kromaffin-A hücrelerinin uzantı oluşturduğu gözlenmedi. Sempatik nöronlar kobay surrenal medullasında çok sayıda gözlenmiştir. 5-6 hidroksi dopamin tatbiki kromaffin-A hücrelerinde, küçük granül içeren hücrelerde ve nöronal hücre gövdesinde ultramorfolojik hiçbir değişiklik oluşturmamıştır (57). Biyokimyasal çalışmalarla kobay surrenal bezinde adrenalinin kateşolaminlerin çoğunluğunu oluşturduğu saptanmıştır (yaklaşık total kateşolaminlerin % 90'ını). Bu çalışmada, normal kobay medullası adrenal hücrelerinin ultrastrüktürel yapısında, sitoplazmanın her tarafına yayılmış yuvarlak ya da oval biçimde çok sayıda membranla çevrili, yoğun bir içeriğe sahip salgı granülleri gözlendi. Golgi kompleksi, mitokondriyon ve endoplazma retikulumunun ince yapı özellikleri daha önce tanımlanan (57,58) kobay medullası yapı özelliklerine uymaktadır.

Medulla hücreleri üzerine soğuk etkisi ve insulin injeksiyonlarından sonra, elektron mikroskobu ile ve hafif büyütmelemede sitoplazma yoğunluğunda genelde bir azalma olduğu ve bunun ya medulla hücrelerinin osmiyofilik özelliğinin azalmasına, ya da granül sayısında azalmayla birlikte çok sayıda vakuollerin varlığına bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Genelde hücre yoğunluğunda gözlenen değişikliklere ek olarak uyarıcı etkenlerden sonra sitoplazmik granüllerin sayısında azalma gözlenmiştir (11). Bazı çalışmalarda insulin injeksiyonundan sonra granüllerin büyüklüğünde azalma olduğu dikkati çekmiştir (64). Bunun granüllerin santral materyelindeki madde kaybına bağlı olduğu ileri sürülmüştür. Belirli sürelerle yapılan rezepin injeksiyondan sonra granüllerde yoğunluğun azaldığı ve bunun elektroyoğun materyelin membran aracılığıyla yayılmasına bağlı olabileceği ileri sürülmüştür (61). Bunun gibi hamster medulla hücrelerinin, farklı sürelerde rezepin injeksiyonu ile uyarılması sonucunda, granül sayısında değişme olmadan, yalnız yoğunluk azalması gözlendi ve bunun amin içeriğindeki azalmaya bağlı olabileceği belirtildi (62). Osmik asit

aminler aracıyla redükte olduğundan normalde granüller elektron mikroskobu ile çok yoğun görülürler. Salınmadan sonra gözlenen granül yoğunluğunun protein ve lipidler gibi diğer granül yapılarının içeriğine bağlı olabileceği bu şekilde yoğunluk azalmasının kateşolaminlerin kaybolduğunu kanıtladığı ileri sürülmüştür (62). Dereceli santrifüj tekniği ile bu granülleri içeren fraksiyonun biyokimyasal incelenmesi sonucunda kateşolaminlerin yaklaşık % 70'nin salındığı, protein, içeriğinde hiçbir kayıp olmadığı saptanarak bu görüşler desteklenmiştir (62). Rezerpinin kateşolamin salınmasına neden olduğu hamster sıçan ve farede ultrastrüktürel değişmelerle gösterilmiştir (10,18,37,62). Kedi glomuskarotikumunda yoğun dozda rezerpin verilerek yapılan çalışmada, glomuskarotikumda granüllerin kaybolmadığı oysa sinir sonlanmaları ve surrenal medullası hücrelerinden benzer granüllerin kaybolduğu gözlemlendi. Bunun nedeni olarak medulla ve sinir sonlanmalarına oranla glomuskarotikumda kateşolamin ve diğer yapılar arasındaki bağın farklı kompleks oluşturduğu öne sürüldü. Rezerpin verilmesinden sonra paragangliyon esas hücrelerinde kalan elektroyoğun görünümün kateşolamine bağlanan ürüne ait olabileceği, yada farklı hücre ve değişik türdeki deney hayvanlarının granül miktarının, rezerpin etkisine farklı tolerans gösterebileceği öne sürüldü (14).

Tavşanda splanknik sinirinin uyarılmasından sonra büyük, çift membranla çevrili kateşolamin içeren cisimciklerin, hücrenin santiral bölgesinden periferik ilerlediği ve bu bölgeden venöz sinuslerin subendotelyal bölgesine boşaldığı izlenmiştir (61). Surrenal medullasında ve adrenerjik sinir sonlanmalarında sekresyonun salgılanma biçiminin, eksositoz olduğu kabul edilmiş ve bu morfolojik olarak çeşitli türlerde saptanmıştır (9,11,12,13,25). Bunun gibi diğer bazı salgı sistemlerinde salgı ürününün hücreden eksositoz ile salgılandığı kanıtlanmıştır (10,18,37,62). Meduller hücrelerde granül sayısındaki değişmeler rezerpin verilmiş hamsterde, belirli aralıklarla izlenmiştir. Rezerpin verilmesinden 24 saat sonra osmiyofilik granüllerin kaybolduğu, 2-3 gün sonra ise kontrol hamsterdeki görünüme kavuştuğu saptanmıştır (61).

Bu çalışmada üçüncü deney grubunda aralıklı olarak 210 saat soğuk etkisi eksositoza ilişkin, hücre membranı ile granül çevresi membranının birleşmesini gösteren durumlara kontrole ve ikinci deney grubuna (15 saat sürekli soğuk etkisi) oranla daha sık rastlandı. Hücre dışında osmiyofilik granül içeriğine benzer özellikteki yapılar gözlemlendi. 15 saat süre ile soğukta bırakılan medulla hücrelerinin sitoplazmalarında granüllerin kontrole oranla azaldığı aralıklı 210 saatlik

üçüncü deney grubunda ise büyük kısmının gözden kaybolduğu ancak çok az sayıda granülün özellikle hücre membranı yakınında bulunduğu gözlemlendi. Soğuk etkisinden sonra oda ısısında 48 saat bırakılan kobay medulla hücrelerinde yeniden granüllerin oluştuğu ve granül miktarının çoğaldığı gözlemlendi.

Belirli sürelerle rezepin injeksiyonundan sonra hamster adrenal medulla hücrelerinde granüllerdeki azalmayla birlikte sitoplazmada vezikül ve vakuollerde artma olduğu gözlemlendi. İçi boş görülen bu veziküler yapıların, ilaç etkisiyle hormonlarını boşaltan kateşolamin depo yerleri olabileceği yada granüllerin oluşumunda duraklama nedeniyle meydana gelebileceği ileri sürüldü (61). Eksositozdan sonra, plazma membranından tomurcuklanan vezikül ve tübüllerin içeri alınması işleminin (endositoz yada pinositoz) hücrenin yüzey artışına karşı bir dengeleme mekanizması olduğu ileri sürülmüştür (2,3,13, 20). Fakat genelde içeri alınan membran parçasının ne olduğuna ilişkin ortak kanı yoktur. Bunların yeni salgı granüllerinin sarılmasında granül öncesi membran olarak mı kullanıldığı yada hücre tarafından membran makromoleküllerine yada daha çok küçük moleküllere mi parçalandığı tartışmalıdır. İçeri alınan membran parçalarının yeni zimogen granüllerinin sarılmasında yeniden kullanıldığı, yada bu membranların parçalandığı öne sürülmüştür (1). Kobay pankreas kesitlerinde uygulanan biyokimyasal kanıtlara göre bu hücre içine alınan membranın ancak membran makromolekülleri noktasına kadar parçalandığı ve mikrozomal membranların ise total olarak yeniden sentez edilemediği saptanmıştır (40). Bu görüşe uymayarak parotis bezinde salgı granüllerinin; protein yapısının amino asitlerden yeni sentezlenen membranlar tarafından sarıldığı ileri sürüldü, böylece endositoz membranlarının küçük moleküllere parçalandığı kabul edildi (4). Bu çalışmada, deneysel koşullardaki kesitlerde aralıklı olarak 210 saat süre ile soğuk etkisi altında bırakılan adrenalın hücrelerinin sitoplazmasında vezikül ve vakuollerin en fazla miktarda bulunduğu gözlemlendi. Yeni granüllerin oluştuğu dördüncü deney koşulunda (soğuk etkisinden sonra 48 saatlik normal oda ısısında) ise azalmıştı. Aralıklı olarak 210 saatlik soğuk etkisi uygulanan kesitlerde kontrol ve diğer deney koşullarına oranla daha sık olmak üzere hücre yüzeyinde endositoza ilişkin görüntülere rastlandı. Granüllerin salgılanmasından sonraki evrede lizozomal yapıların daha sık görülmesi, endositoz ile alınan membranların çoğunlukla lizozomlarda parçalanabileceği kanısını vermektedir. Sitoplazma içinde multi-veziküler cisimler (mvc) sıçan gangliyon hücrelerinde (11), trakea

epiteli hücrelerinde (51) Paneth hücrelerinde (27) uterus yüzey epitel hücrelerinde (43) sözedildi. Bunlar daha çok Golgi kompleksi yakınında gözlemlendiler. Multiveziküler cisimcik içindeki veziküllerin çoğunun multiveziküler cismin yüzey membranının katlanmasıyla oluştuğu kabul edilir (6,24,25,38). Bu durum lizozomal hidrolazın alınmasından önce yada sonra görülebilir. İnsulin verilmesinden sonra surrenal medullasında görülen yoğun cisimciklerin, multiveziküler cisimlerden kaynaklandığı düşünülmüştür (26). Multiveziküler cismin bileceğidir (25). Endositoz yoluyla alınan vezikül ve tubulilerden yeni membranların multiveziküler cisme eklenebileceği (12,24,38), bu cisimciklerin otofajik rolleri olabileceği belirtilmiştir (6,13,24,54).

Son yıllardaki bazı çalışmalarda kromaffin granüllerin veziküler yapılar içerdikleri, bunun diğer hücrelerde bulunan multiveziküler cisimlere benzediği öne sürülmüştür (44). Bununla beraber ikisi arasında lokalizasyon ve fonksiyonel olarak önemli farklar vardır; birçok hücrede multiveziküler cisimler Golgi yakınında lokalize olur, oysa vezikül içeren kromaffin granüller sitoplazmanın her tarafına yayılmıştır. Fonksiyonel olarak multiveziküler cisimler (mvc) ve kromaffin granüller çok farklıdır. Multiveziküler cisimler prelizozomal yapılarıdır, bunlar lizozomların yeniden kullanılmayan endositoz materyelini sindirmek için saldırdığı enzimleri içerirler. Kromaffin granüller ise salgı organelleridir. Bu nedenle yapısal benzerliklerine karşın vezikül içeren kromaffin granüller ve mvc, adrenal kromaffin hücrelerinin ayrı ve farklı organelleridir. Bu çalışmada, multiveziküler cisimcikler daha çok üçüncü deneysel grupta (24 saat süre ile soğukta bırakılan deney grubu) Golgi kompleksine ve lizozomlara yakın alanlarda gözlenmeleri bunların prelizozomal yapılar olabileceği görüşünü destekler.

Çeşitli hücre tiplerinde adrenal medullada membranla çevrili cisimcikler, lizozomlar, melanin granülleri Golgi bölgesinde gözlenmiştir (6,9,20,26,66) ve membranla sarılmışlardır. Bunlar membranla çevrenme yollarına bağlı olarak farklı hücrede farklı makromoleküler yapı gösterirler (66). Hücre yüzeyi membranı veya salgı granülün endoplazmik reitkulumdan oluşabileceği öne sürülmüştür. Endositoz yapan hücrelerin plazma membranı ve lizozomal membranlar ve salgı granülü membranları üzerine yapılan çalışmalarda (3, 15,40) bunların esas olarak yeniden kullanıldığı (40) ya da yeni sentez edildiği (4) konusunda farklı görüşler ileri sürülmüştür. İnsülin

verilen sıçan medulla hücrelerinde 4-9 saat sonra kontrollere oranla daha büyük asit fosfataz içeren cisimcikler ve çok sayıda peroksidaz içeren lizozomlar özellikle Golgi yakınında gözlemlendiler. Endositozla alınan membranın lizozomda parçalandığı ve bunun sonradan salgı granülü etrafında çevrelendiği ileri sürülmüştür. Ekzositoz bölgesinde hamster medullasında yüzey membranından veziküllerin oluşumu ve plazma membranı, salgı granülü veya vezikül membranı arasındaki fark biyokimyasal çalışmalarla açıklanmıştır (54).

Bu çalışmada lizozomal yapılar kontrol preparatlarda az sayıdaydı, deneysel koşullarda daha sık ve daha büyük, genelde elektro-yoğun homojen bazen heterojen görünümdeydi. Ekzositozun en sık gözlemlendiği evrede lizozomların artması, bu evrede hücre içine alınan membranın lizozom da parçalanabileceği görüşüne uymaktadır.

Lipidin, hipofiz çalışmalarında sitoplazmada bir tip residuel cisim şeklinde birikebileceği gösterilmiştir (54). Hipofizde residuel cisimlerin otofajik yolla oluştuğu belirtilmiştir. Sıçan medullasında insulin verilmesinden sonra hücrelerde gözlenen lipidlerin endositoza bağlı oluştuğu kabul edilir (1). Lipidin sonradan ne olduğu konusu ise tartışmalıdır, hücre tarafından yeniden kullanılabilirliği öne sürülmüştür. Bu çalışmada, ışık mikroskobu için hazırlanan Sudan siyahı preparatlarında korteks bilindiği gibi daima çok belirgin lipid damlaları içerdiği halde kontrol hayvanda medullada çok az sayıda boyalı damlacıklar görüldü. Deney koşullarında soğuk etkisinden aralıklı olarak 210 saat sonra, endositozun en sık rastlandığı evrede lipid damlalarının artması bunların endositoza bağlı olarak oluşabileceği görüşünü destekler. Medulla hücreleri sırasındaki desmozomlar kontrol ve deneysel gruplarda benzer şekilde gözlemlendi. Sempatik gangliondaki küçük granül içeren hücrelerde gözlenen «somatik efferent» sinapsına benzeyen özel tip bağlantı yapısına bu çalışmada rastlanmadı (43, 52,63). Son yıllarda kromaffin hücreleri arasında bulunan farklı özellikteki hücre tipleri üzerinde çalışmalar yapılmıştır (44). Sıçan medulla hücrelerinde immüno-elektron-mikroskobik olarak uygulanan bir çalışmada VIP benzeri immünoreaktif hücreler gözlenmiştir. Vazoaktif intestinal polipeptid (VIP), orijinal olarak domuz duodenumundan izole edilmiş. Fakat bunun santral ve periferik sinir sisteminde yaygın olduğu kanıtlanmıştır. Memeli surrenal bezinde VIP benzeri immun reaksiyon sıçan ve insan medullasında bazı meduller hücrelerde gösterildi (30,35). Işık ve elektron mikroskobu ile VIP immüno reaktif kromaffin hücreler, medulladaki reaktif olmayan diğer

hücrelere komşu olarak ve pencereci endotel hücreleri yakınında gözlemlendi. Surrenal korteksi hücrelerinin farmakolojik etkisi üzerinde çeşitli açıklamalar olmasına karşın, VIP'in surrenal medullasının fonksiyonu konusunda kesin fizyofarmakolojik yeterli kavramlar olmadığı açıklanmıştır (44). Bu konunun daha ileri çalışmalara gereği açıktır.

ÖZET

Soğuk stresi etkisiyle kobay medullası adrenal hücrelerindeki değişiklikler ışık ve elektron mikroskobu düzeyinde incelendi. Soğuk stresi altındaki ikinci deney süresinde medulla hücrelerinde en çok göze çarpan değişiklik salgı granüllerinde bulundu. Salgı granüllerinin ikinci deney süresinde kısmen, üçüncü deney süresinde tamamen salındığı gözlemlendi. Soğuk etkisinden sonra normal oda ısısına alındıktan 48 saat sonra yeni granül oluşumunun varlığı ile granül miktarında çoğalma görüldü. Salgılaşma biçiminin ekzositoz yoluyla olduğu gözlemlendi. Sitoplazmadaki diğer organeller, lizozom, lipid ve multivesiküller cisimlerdeki değişiklikler literatür ışığında tartışıldı. Işık mikroskopik incelemelerde uyguladığımız kurşun asetat boyasının kromaffin hücrelerinin, korteks hücrelerinden belirgin biçimde ayırdolunmasını sağladığı belirtildi.

ABSTRACT

**The changes in adrenaline cells of adrenal medulla due to cold stress.
Light and electron microscopic studies**

The alterations in the adrenaline cells of the guinea pigs adrenal medullae which were exposed to cold stress were observed in light and electron microscopy. In the second experiment the most conspicuous difference was on the secretory granules. There was a partial depletion of the secretory granules in the second experiment (to cold exposure for 15 hours/day) and total depletion on the third experiment (to cold exposure for 210 hour in days). After cold stress, the guinea pigs were exposed to the room temperature and 48 hours later there was a marked increase in the number of the secretory granules and it was observed that the secretion was achieved by exocytosis. The alterations on the other cytoplasmic organelles such as lysosomes, lipids and multivesicular bodies were also discussed. It was also determined that the lead acetate staining which is used in the light microscopy techniques had notably ensured to differ the chromaffin cells from the cortex cells.

KAYNAKLAR

1. Abrahams, S.J. and Holtzman, E. : Secretion and endocytosis in insulin stimulated rat adrenal medulla cells. *The Jour of Cell Biol.* 50 : 540-558, 1973.
2. Agostini, B., Taugner, G. : The membrane of the catecholamine storage vesicles of the adrenal medulla. *Histochemie.* 33 : 255-272, 1973.
3. Amsterdam, A., Ohad, I., and Schramm, M. : Dynamic changes in the ultrastructure of the acinar cell of the rat parotid gland during the secretory cycle. *J. Cell Biol.* 41 : 753, 1969.
4. Amsterdam, A., Schramm, M., Ohad, I., Salomon, Y. and Selinger, Z. : Contomittant synthesis of membrane protein and exportable protein of the secretory granule in rat parotid gland. *J. Cell Biol.* 50 : 187, 1971.
5. Arefolov, V.A. : Ultrastructural morphometric analysis of adrenaline and noradrenaline containing cells in rat adrenals during physical and emotional stress. *Biull Eksp. Biol. Med.* 95 : 101, 1983.
6. Arstila, A., Jauregui, H. : Studies on cellular antophagocytosis. *Lab. Invest.* 24 : 162, 1971.
7. Bardakhch, E.A. : Changes in the ultrastructure of the adrenal medulla and cortex during endotoxic shock. *Biull Exsp. Biol. Med.* 97-100,102(7), 1986.
8. Becker, N.H., Novikoff, A.B. and Zimmerman, H.M. : Fine structure observations of the uptake of intravenously injected peroxidase by the rat choroid plexus. *J. Histochem. Cytochem.* 15 : 160, 1967.
9. Benedeczky, I. and Smith, A.D. : Ultrastructural studies on the adrenal medulla of golden hamster. *Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.* 124 : 307, 1972.
10. Camanni, F. and Molinatti, G.M. : Selective depletion of noradrenalin in the adrenals of the hamster produced by reserpine. *Acta Endocrin.*, 29 : 369-374, 1958.
11. Carmichael, S.W. : Scanning electron microscopy of the mamalian adrenal medulla. *Mikroskopie.*, 40 : 53-64, 1983.
12. Coupland, R.E. : The natural history of the chromaffin cell. *The Anat. Rec.*, 175 : 77-86, 1965.
13. Coupland, R.E. and Mopwood, D. : Mechanism of a histochemical reaction differentiating between adrenaline and noradrenaline. *Storing Cell. Nature.*, 209 : 590-591, 1966.
14. DeRobertis, E. : A multivesicular cat echol-containing body of the adrenal medulla of the rabbit. *Exp. Cell Res.*, 12 : 575-581. 1957.
15. DeRobertis, E. and Ferreira, A.Z. : Electron microscope study on the excretion of cat echol-containing droplets in the adrenal medulla. *Exp. Cell Res.*, 12 : 568-574, 1957.
16. Douglas, W.W. and Nagasawa, J. : Membrane vesiculation at sites of exocytosis in the neurohypophysis, adenohypophysis and adrenal medulla. *J. Physiol.*, 218 : 94, 1971.
17. Duncan, D. and Yates, R.D. : Ultrastructure of the carotid body of the cat as revealed by various fixatives and the use of reserphine. *Anat Rec.*, 157 : 667-681, 1967.
18. Duve, D.C. : Tissue fractionation, past and present. *J. Cell Biol.* 50 : 20, 1971.

19. Elfvin, L. : The fine structure of cell surface of chromaffin cells in the rat adrenal medulla. *J. Ultrastruct. Res.*, 12 : 263, 1965.
20. Elfvin, L. : The development of secretory granules in the rat adrenal medulla. *J. Ultrastruct. Res.*, 17 : 45, 1967.
21. Eranko, O. and Hopsu, V. : Effect of reserpine on the histochemistry and content of adrenalin and noradrenalin in the adrenal medulla of the rat and mouse. *Endocrin.*, 62 : 15-23, 1958.
22. Eronko, O. : Distribution and concentration of adrenalin and noradrenalin in the adrenal medulla of the rat following reserpine induced depletion. *Acta Physiol.* 57 : 239-246, 1961.
23. Essner, E. and Novikoff, A.B. : Cytological studies on two functional hepatomas interrelations of endoplasmic reticulum. Golgi apparatus and lysosomes. *J. Cell Biol.* 15 : 289.
24. Golding, D.W., Bayraktaroglu, E. : Exocytosis of secretory granules probable mechanism for the release of neuro modulators in vertebrate neuropiles. *Experientia* 40 : 1277-1280, 1984.
25. Golding, D.W., Pow, D.V. : Neuro secretion by a classic cholinergic innervation apparatus. A comparative study of adrenal chromaffin glands in your vertebrate species. *Cell Tis. Res.*, 249 : 421-425, 1987.
29. Hillarp, N.A., Nilson, B. : The cytology of the adreno-medullary cells with special reference to the storage and secretion of the sympathomimetic amines. *Acta Anat.* 21 : 155-167, 1954.
30. Hirsch, J.G. and Fedorko, M.E. : Vesicle fusion and formation at the surface of pinocytotic vacuoles in macrophages. *J. Cell Biol.*, 38 : 629, 1968.
31. Holly, A.D. : The fine structure of the paneth cell. *J. Anat.* 92 : 268-277, 1988.
32. Holtman, E., Novikoff, A.B. : Lysosomes and GERL in normal neurons of the rat ganglion nodesum. *J. Cell Biol.*, 33 : 419, 1967.
33. Holtman, E., Novikoff, A.B. : Lysosomes in the rat sciatic nerve following crush. *J. Cell Biol.*, 27 : 651, 1965.
34. Honore, L.H. : A light and microscopic method for the differentiation of noradrenaline and adrenaline producing cells of the rat adrenal medulla. *The Jour. of Histochem-Cytochem.*, 19 : 483, 1971.
35. Hopwood, B. : The histochemistry and electron histochemistry of chromaffin tissue. *Histochem-Cytochem.* 3 : 1-10, 1971.
36. Hökfelt, I., Lundberg, J.M. : Immunohistochemical evidence for local VIPergic neuron system in the adrenal gland of the rat. *Acta Physiol. Scand.*, 113 : 575-576, 1981.
37. Husebye, E.S. : Characterization of phospholipase activities in chromaffin granule ghosts isolated from the bovine adrenal medulla. *Biochem. Biophys. Acta.* 31 : 920, 1987.

38. Jamieson, J.D. and Palade, G.E. : Intracellular transport of secretory proteins in the pancreatic exocrine cell II-Transport to condensing vacuoles and zymogen granules. *J. Cell. Biol.* 34 : 597, 1967.
39. Kikuta, A. : Relationship between chromaffin cells and blood vessels in the rat adrenal medulla a transmission electron microscopic study combined with blood vessel reconstructions *Am. J. Anat.* 170 : 73, 1984.
40. Lange, W. : Untersuchungen mit der PAS und Male-PAS reaktion am nebenhieren mark der weissen Ratte beim kälte stress. *Acta Histochem.*, 28 : 263, 1967,
41. Linnoila, R.I. : Distribution of (met) and (leu) enkephalin vasoactive
42. Magni, M.P.V. : A radioautographic study with H^3 -thymidine on adrenal medulla nuclei of rats intermittently exposed to cold. *The Jour. of Cell Biol.*, 28 : 9-19, 1986.
43. Monkhouse, W.S. : The effect of in vivo hydrocortisone administration on the labelling index of the intra and extra adrenal chromaffin tissue of the fetal and perinatal mouse. *J. Anat.*, 140 : 679, 1985.
44. Masur, S.K., Holtzman, E. : Hormone stimulated exocytosis in the toad urinary bladder. Some possible implications for turnover of surface membranes. *J. Cell Biol.* 52 : 211, 1972.
47. Meldesi, J. : Composition of cellular membranes in the pancreas of the guinea pig. *Cell Biol* 49 : 109, 1971.
48. Nilsson, O. : Ultrastructure of mouse uterine surface epithelium under different astrogenic influence 2. early effect of estrogen administered to spayed animals. *J. Ultrast. Res.* 2 : 73, 1958.
49. Ornberg, R.L. : Intra granular vesicles new organelles in the secretory granules of adrenal chromaffin cells. *Tissue Res.* 245 : 547. 1986.
50. Ornberg, R.L. Reese T.S. : Beginning of exocytosis captured by rapid freezing of limulus amoebocytes. *J. Cell Biol.*, 90 : 40, 1981.
51. Pohorecky, L.A. : Adrenocortical control of epinephrine synthesis. *Pharmacol Rec.* 27 : 1, 1971.
52. Pearse, A.G.E. : *Histochemistry, theoretical and applied* third. ed. Churchill Ltd. 1968 London.
53. Palade, G.E. : A small particulate component of the cytoplasm. *J. Biophys. Biochem. Cytol.* 1 : 59, 1955.
54. Pelleter, G. : An ultrastructural study of sites of granule extrusion in the rat. *Z. Zellforsch. Mikrosk. Anat.* 118 : 501, 1971.
55. Pezzi, P.S., Vavicchia, I.C. : Explants of rat adrenal medulla a light and electron microscopic study. *Anat. Rec.* 175 : 77-86.

56. Rhodin, J. : Electron microscopy of the tracheal ciliated mucosa in rat. *Zeit. für Zellfor.* 44 : 345-412, 1956.
57. Singh, D.N. : Adrenomedullary chromaffin cells of the rat an ultrastructural study. *Acta Anat* 129 : 329, 1987.
58. Siegrist, G., Dunant, Y. : Ultrastructural and jonetion of the choromaffin cells in the siperior cervical ganglion of there rat. *J. Ultrastruc. Res.* 25 : 381-407, 1968.
59. Smith, R.E., Farguhan, M.G. : Lysosome function in the regulation of the secretory process in cells of the anterior pituitary gland. *J. Cell Biol.* 31 : 319, 1966.
60. Smith, J.E. and Reese, T.S. : Use of aldehyde fixative to determine the rate of synaptic transmitter release. *J. Exp. Biol* 89 : 19-29, 1980.
61. Tramezzani, J.H. : A technique for light and electron microscopie identification of adrenalin and noradrenalin stoning cells. *The Journal of Histochem and Cytochem.* 12 : 890, 1964.
62. Unsicker, K. : Differantitation and transdifferanetiation of adrenal chromaffin cells of the guinea pig. *Cells Tiss. Res.* 229 : 1983.
63. Unsicker, K., Tschechne, B. : Differentiation and transdifferantiation of adrenal chromaffin cells of the guinea-pig. *Cell. Tic*, 1981.
64. Verwoer, D, and Verwoerd, M.L. : Evolution de la teneur en acide deoxyribonucleigues des noy aux de la medillo-surrenale de rat pendant et après un stress chrorigue au froid. *Arch. Biol.* 74 : 51,
65. Viola-Magni, M.P. : Changes in the DNA content of adrenal medulla nuclei of rats intermittently exposed to cold. *J. Cell Biol.* 24 : 415, 1965.
66. Wetzstein, R. : Electromikroskopisch untersuchungen an Nebennieren mark von maus, Meerschweinchen und Katze. *Zeit für Zellfor.* 46 : 517-576, 1964.
67. Wood, J.G., Secling, L.L. : Cytochemistry of epinephnine and norepinephnine adrenomedullary Cells. *Histochimie* 28 : 183, 1971.
68. Whaley, W.G. : Golgi apparatus influence on cell surfaces. *Science* 175 : 596, 1972.
69. Yates, R.D. : An electronmicroscopic study of the effects of reserpine on adreno-medullary cells of the syman hamster 146 : 29-34, 1963.
70. Yates, R.D. : A light and electron microscopic study correlating the chromaffin reaction and granule ultrastructure in the adrenal medulla of thy syrian hamster. *Anat Rec.* 149 : 237-250, 1964.
71. Yokota, R. : The granule containing cell somata in the superior cervical ganglion of the rat as studied by a serial sampling method. *Z. Zellforsch* 141 : 331, 1973.

KORONER BAKIM ÜNİTEMİZDE AKUT MYOKARD İNFARKTÜSÜ ARITMİLERİNİN ARAŞTIRILMASI

Metin Özenci*

Son 30 yılda Koroner Bakım Ünitelerinin (KBÜ) gelişmesi akut myokard infarktüsü (A. Mİ) seyrinde beliren yaşamsal aritmilerin erken tanınması ve yok edilmesinde yararlı olmuştur. Bu üniteler : özellikle sürekli elektrokardiyografi (EKG) gözlemi ve gereğinde defibrilasyon şansı verebilmesi gibi iki önemli teknolojik üstünlüğe sahip olmaları nedeniyle faydalıdır. Bu açıdan ünite görevlileri yaşamsal aritmileri erken tanıyabilir ve sonlandırabilirler. Bu özelliklerine karşın ilk KBÜ'lerinde A. Mİ mortalitesinde beklenenden az bir düşük gözlenmesi (8), bu ünitelerde doktor dışı eğitilmiş personelin önemini ortaya çıkarmıştır.

7 Ekim 1987 de hizmete giren hastahanemiz KBÜ'e 30 Mart 1988 e kadar toplam 128 A. Mİ vak'ası kabul edilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

S.S.K. Ankara Hastanesi 1. Dahiliye Kliniği bünyesinde kurularak 7 Ekim 1987 de hizmete giren, Hewlett-Packard sistem donanımlı, 8 yataklı, merkezi ve hafızalı kumanda masalı, ikisi çift kanallı basınç transducerli monitörlerle bağlantılı olan KBÜ'e, hastanemiz acil servisine göğüs ağrısı ile başvuran vak'alardan klinik ve elektrokardiyografik olarak A. Mİ tanısı alanlar kabul edilmişlerdir.

Sürekli izlenen vak'alarda ventrikül takikardisi, flutteri, fibrilasyonu gibi akut yaşamsal aritmilere derhal müdahale edilmiş, diğer aritmiler merkezi istasyonun hafıza merkezinden ayıklanarak analiz edilmişlerdir.

* S.S.K. Ankara Hastanesi 1. Dahiliye Kliniği Şefi

BULGULAR

Toplam 128 A. Mİ vak'asından 19'u kadın, 109'u erkektir. Kadınlarda yaş ortalaması 57.2 (44-72), erkeklerde ise 53.8 (26-75) dir (Tablo I). Vak'aların % 88.3'ünü inferiyor ve anteroseptal bölge enfarktüsleri oluştururken, diğer bölgelerin dağılımı yalnızca % 11.7'dir (Tablo II).

TABLO : I - Vak'aların Sayı ve Yaş Ortalamaları.

	Kadınlar	Erkekler
Yaş limitleri	44 - 72	26 - 75
Yaş ortalaması	57.20	53.80
Sayı	19	109

TABLO : II - İnfarktüs Bölgelerine Göre Vak'aların Dağılımı.

İnfarktüs Bölgesi	Vak'a Sayısı	Total Vak'a Sayısına Oranı (%)
İnferiyor	66	51.5
Anteroseptal	47	36.7
Yaygın anterior	7	5.46
Anterolateral	4	3.12
Anterior	2	1.56
Gerçek posteriyor	2	1.56
TOTAL SAYI	128	

Tüm vak'a gruplarında en sık görülen aritmiler sırasıyla Ventriküler Prematüre sistol (VPS), sinüs takikardisi, ventriküler takikardi ve sinüs bradikardisi olmuş, 2° ve 3° A-V bloklar, 1° bloklardan daha sık görülmüştür. Ritim ve iletim bozuklukları diğer günlere oranla en fazla 1. günde çıkmışlardır (Tablo III).

En yüksek vak'a sayısına sahip olan inferior A. Mİ'lerinde, yine en sık görülen ritim bozukluğu VPS olurken, sinüs bradikardisi ve her dereceden bloklar anteroseptal bölge ve diğer yerleşim bölgelerine oranla daha yüksek oranda görülmüşlerdir. Ritim, iletim bozukluklarının belirme zamanı yine 1. günde en sıktır (Tablo : IV). Bu

bölge infarktüslerinin % 29'unda (15 vak'a) elektrokardiyografik sağ ventrikül infarktüs katılım bulguları gözlenmiştir.

Anteroseptal infarktülerde hakim ritm bozuklukları VPS'ler ve sinüs takikardisidir (Tablo : V). Ventrikül fibrilasyonu inferiyor bölgede 5 vak'a da görülürken anteroseptal yerleşimlilerde 2 vak'ada gözlenmiştir.

Tüm infarkt vak'alarının % 11.7'sini oluşturan diğer infarkt bölgelerine sahip vak'alarda ise ritm ve ritm bozuklukları benzer oranlar vermişlerdir (Tablo : VI). Gerek anteroseptal ve gerekse diğer bölge yerleşimli infarktüslerde aritmilerin % 50'den fazlası ilk gün ortaya çıkmışlardır.

Tablo III : Tüm infarkt bölgelerine göre aritmi özellikleri ve infarktüsün günlere göre dağılımları

Aritmi Cinsi	Toplam Sayı	Görüldüğü günler ve toplam sayıya oranı							
		1.gün	%	2.gün	%	3.gün	%	4.gün	%
Sinüs arrest'i		2	100.0	—	—	—	—	—	—
Sinüs bradikardisi	22	17	77.2	2	9.0	2	9.0	1	4.5
Sinüs takikardisi	43	36	83.7	3	6.9	3	6.9	1	2.5
A P S	12	10	83.3	1	8.3	1	8.3	—	—
N P S	21	19	90.4	1	4.7	1	4.7	—	—
Supraventriküler takikardi	10	5	50.0	4	40.0	1	10.0	—	—
Atriyal flutter	3	—	—	—	—	—	—	3	100.0
Atriyal fibrilasyon	2	1	50.0	1	50.0	—	—	—	—
Aberan ventriküler iletimli atriyal fibrilasyon	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Koroner sinüs ritmi	1	1	100.0	—	—	—	—	—	—
V P S	109	100	91.7	7	6.42	3	2.75	—	—
Ventriküler takikardi	23	13	56.5	5	21.7	2	8.7	3	13.0
Yavaş ventriküler takikardi	3	3	100.0	—	—	—	—	—	—
Ventriküler fibrilasyon	11	10	90.8	—	—	—	—	1	9.2
Kardiyak arrest	5	1	20.0	—	—	1	20.0	3	60.0
1°. A - V blok	3	3	100.0	—	—	—	—	—	—
2°. A - blok									
(Mobitz tip 1 ve 2)	12	4	33.3	2	16.6	1	8.3	5	41.8
3°. A - blok	15	8	53.3	3	20.0	3	20.0	1	6.66
Sağ dal bloğu	1	1	100.0	—	—	—	—	—	—
Sol dal bloğu	3	1	33.3	1	33.3	—	—	1	33.3

Tablo IV : İnferyor akut myokard infarktüsünde günlere göre aritmi sıklığı ve toplam sayıya oranı

Aritmi Cinsi	Toplam		Görüldüğü günler ve toplam sayıya oranı							
	Sayı	1.gün	%	2.gün	%	3.gün	%	4.gün	%	
Sinüs arrest'i	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Sinüs bradikardisi	13	11	84.6	—	—	2	15.4	—	—	
Sinüs takikardisi	3	2	66.6	—	—	1	33.3	—	—	
A P S	2	2	100.0	—	—	—	—	—	—	
N P S	4	4	100.0	—	—	—	—	—	—	
Supraventriküler takikardi	5	2+1	60.0	2	40.0	—	—	—	—	
Atriyal flutter	1	—	—	—	—	—	—	—	—	
Atriyal fibrilasyon	1	—	—	—	—	1	100.0	—	—	
Aberan ventriküler iletimli atriyal fibrilasyon	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Koroner sinüs ritmi	1	Sürekli		Sürekli		Sürekli		Sürekli		
V P S	33	29	87.8	2	6.06	1	3.03	1	3.03	
Ventriküler takikardi	6	3	50.0	1	16.6	1	16.6	1	16.6	
Yavaş ventriküler takikardi	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Ventriküler fibrilasyon	5	5	100.0	—	—	—	—	—	—	
Kardiyak arrest	1	—	—	—	—	—	—	—	—	
1°. A - V blok	3	3	100.0	—	—	—	—	—	—	
2°. A - blok (Mobitz tip 1 ve 2)	7	3	42.8	2	28.5	1	14.2	1	14.2	
3°. A - blok	8	4	50.0	1	12.5	3	37.5	—	—	
Sağ dal bloğu	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Sol dal bloğu	—	—	—	—	—	—	—	—	—	

TARTIŞMA

KBÜ'lerinde gerek lidokain ve gerekse elektriksel defibrilasyonun kullanılması ile yaşamsal takiaritmilerin başarıyla kontrol edilebilmeleri, bu kez bradiaritmilerin morbidite ve mortalite üzerindeki etkilerini ön plana çıkarmıştır. Belirgin sinüs bradikardisi ve normal süreli QRS ile birlikte olan A - V bloklar genellikle inferior Mİ'de görülürler ve selim seyrederek. Bunun iki istisnası vardır. Birincisi; sağ ventrikülü içine alan inferior Mİ'dir. İnferyor Mİ ve ileri A-V bloğu olan vakalarda sağ ventrikülün infarktüse katılması hemodinamik

dengeyi bozar. Bu vak'alarda gerek dikkatli gözlem altında sağ ventrikül diastol sonu volümünü yükseltici (Starling) volüm yükleme tedavisi ve gerekse A - V sequential pacing yapılması kalb debisini artırması açısından tavsiye edilir (2). İnförior Mİ'lü vak'alarda % 25-30'a yakın oranlarda sağ ventrikül infarktüsü olduğu düşünülürse (1) olayın önemi anlaşılabilir.

Vak'alarımızın en büyük grubunu (%51.5) oluşturan inferiyör bölge Mİ'lerinin % 29'unda sağ ventrikül katılımlının bulunması literatür bilgilerine uymaktadır. Bu vak'alarda boyun ven dolgunluğu dikkatle gözlenmiş, hemodinamik veriler basınç monitöründen izlenerek gereğinde volüm deplasmanı yapılmıştır. Genellikle selim seyreden ve geçici pacemaker implantasyonuna gerek bırakmaksızın ortalama 10

Tablo V : Anteroseptal akut myokard infarktüsünde günlere göre aritmi sıklığı ve toplam sayıya oranı

Aritmi Cinsi	Toplam		Görüldüğü günler ve toplam sayıya oranı							
	Sayı	1.gün	%	2.gün	%	3.gün	%	4.gün	%	
Sinüs arrest'i	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Sinüs bradikardisi	3	1	33.3	1	33.3	—	—	1	33.3	
Sinüs takikardisi	18	15	83.3	1	5.55	1	5.55	1	5.55	
A P S	3	3	100.0	—	—	—	—	—	—	
N P S	6	6	100.0	—	—	—	—	—	—	
Supraventriküler takikardi	4	2	50.0	2	50.0	—	—	—	—	
Atriyal flutter	1	—	—	—	—	—	—	—	—	
Atriyal fibrilasyon	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Aberan ventriküler iletimli atriyal fibrilasyon	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
Koroner sinüs ritmi	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
V P S	32	28	87.5	+4	—	Devam	—	Devam	—	
Ventriküler takikardi	7	3	42.8	3	42.8	—	—	1	14.2	
Yavaş ventriküler takikardi	1	1	100.0	—	—	—	—	—	—	
1°. A - V blok	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
2°. A - blok (Mobitz tip 1 ve 2)	1	—	—	—	—	—	—	—	100.0	
3°. A - V blok	2	—	—	2	100.0	—	—	—	—	
Sağ dal bloğu	1	1	100.0	—	—	—	—	—	—	
Sol dal bloğu	2	1	50.0	—	—	—	—	1	50.0	

Tablo VI : İnferyor ve anteroseptal bölge dışını tutan infarktüslerde günlere göre aritmi sıklığı ve toplam sayıya oranı

Aritmi Cinsi	Toplam		Görüldüğü günler ve toplam sayıya oranı					
	Sayı	1.gün %	2.gün %	3.gün %	4.gün %	5.gün %	6.gün %	
Sinüs arrest'i	2	2	100.0	—	—	—	—	—
Sinüs bradikardisi	6	5	83.3	1	16.6	—	—	—
Sinüs takikardisi	22	19	86.3	2	9.09	1	4.5	—
A P S	7	5	71.4	1	14.2	1	14.5	—
N P S	11	9	81.8	1	9.09	1	9.09	—
Supraventriküler takikardi	1	—	—	—	—	—	—	—
Atriyal flutter	1	—	—	—	—	—	—	1
Atriyal fibrilasyon	2	1	50.0	—	—	1	50.0	—
Aberan ventriküler iletimli atriyal fibrilasyon	2	1	50.0	1	50.0	—	—	—
Koroner sinüs ritmi	—	—	—	—	—	—	—	—
V P S	44	43	97.7	+1	—	—	—	—
Ventriküler takikardi	10	7	70.0	1	10.0	1	10.0	1
Yavaş ventriküler takikardi	2	2	100.0	—	—	—	—	—
Ventriküler fibrilasyon	4	3	75.0	—	—	—	—	1
Kardiyak arrest	—	—	—	—	—	—	—	—
1°. A - V blok	—	—	—	—	—	—	—	—
2°. A - V blok	—	—	—	—	—	—	—	—
(Mobitz tip 1 ve 2)	4	1	25.0	—	—	—	—	—
3°. A - V blok	5	4	80.0	—	—	—	—	1
Sağ dal bloğu	—	—	—	—	—	—	—	—
Sol dal bloğu	1	—	—	1	100.0	Sürekli	—	Sürekli

gün içinde spontan olarak sinüs'e dönen (12) inferiyor bölge infarktüslerine ait ikinci istisna ise «hipotansiyon bradikardisi»dir. Bu örnekte önemli ve belirgin bradikardi, önemli hipotansiyonla birlikte sinüs yavaşlaması veya A-V blok'a bağlıdır. Hipotansiyon bradikardisi inferiyor Mİ'de nitrogliserin tedavisini izler (9). Nitrogliserin ile azalan venöz dönüşün ventrikül adalesindeki reseptörleri aktivasyonu ile doğan refleksin yarattığı «vazovegal reaksiyon» olayı açıklar (4). Vak'alarımızdan hiçbirinde böyle bir tablo gözlenmemiştir. A.Mİ'lerde A-V blok oluşma insidansı % 3-17 arasında olup bu vak'aların % 8,5 unda birinci derece % 0.3'ünde üçüncü derecede A-V blok oluşmak-

tadır (1). Vak'alarımızda A-V blok insidansı toplam % 27, 1° blok % 2.3, 2° blok % 9.3, 3° blok ise % 11.7 olarak bulunmuştur. Rakamların literatür bilgilerinden yüksek bulunması kanımızca blok olaylarının en sık görüldüğü inferiyor Mİ'lerinin vak'aların % 51.5'unu oluşturmasına bağlıdır. Buna karşılık özellikle inferiyor Mİ' bulunan vak'alarımızda 11 sinüs bradikardisi; 3, 1° A-V blok, 7, 2° de A-V blok ve 8, 3° de A-V blok görülmesi (Tablo : IV) literatür bilgilerine uygundur. Mİ'lerin de A-V nod'un tutulmasına bağlı olduğu sanılan blok olayı üst düzeylerden çıkan yeterli kaçak atımlar nedeniyle genellikle Pacemaker (PM) takılmasına gereksinim bırakmazlar (13). Buna karşılık yaygın kalb kası harabiyetine işaret eden ve bilateral dal tutulmasına bağlı olan Anterior (özellikle anteroseptal) bölge infarktlerinde gelişen bloklar inferiyor Mİ'lerdeki gibi selim seyretmezler (6, 10). Bunlarda PM takılması prognozu etkilememesine karşın tavsiye edilir (14). 1° de A-V blok ile birlikte dal bloğu, alterne eden sağ ve sol dal blokları, sol anterior veya sol posterior blok ile birlikte sağ dal bloğunun varlığı gibi bifasiküler blok durumlarında geçici PM hazır bulundurulmalıdır (7). Anteroseptal bölge Mİ'li vak'alarımızdan 3'ünde S. bradikardisi olurken 1'inde mobitz tip 2, 2'sinde kalıcı PM takılmasını gerektiren 3° A-V blok gelişmiş, 1 inde sağ, 2'sinde sol dal bloğu çıkmış, bunlar bifasiküler blok'a dönmemişlerdir (Tablo V).

Sinüs takikardisi, supraventriküler takikardi, atriyal flutter ve atriyal fibrilasyon, A. Mİ seyrinde ortaya çıkan ventrikül yetmezliği nedeniyle yükselen sol ventrikül diyastol sonu basıncının «gerdiği atriyum»dan kaynaklanan «pompa yetmezliği» aritmileridir. Bu tip aritmilerin ilk 4 gün boyunca görülmeleri izleyecek acil komplikasyonların bir işareti olarak kabul edilir (5,11).

Vak'alarımızdan anterioseptal Mİ'lülerde : % 83.3'ü birinci günde olmak üzere 18 sinüs takikardisi gelişmiş, yine çoğu birinci günde olmak üzere supraventriküler ortaya çıkmıştır (Tablo V). Bu vak'aların tümüne pompa yetmezliği tedavisi uygulanmıştır.

Akut Mİ seyrinde ortaya çıkan Ventriküler takikardi ve ventriküler fibrilasyon atakları birbirinden farklı sebeplerde ve farklı zamanlarda ortaya çıkarlar. İlki; başlangıçtaki kanlanma azalmasına veya kanlanmanın birden düzelmesine bağlı iken, ikincisi; akut dönemle ilgili olmaksızın infarkta katılan myokard alanına ve ventriküler ekzitasyonun değişik homojenitede yayılması ile oluşan «reentry» olayına bağlıdır (3). Takiaritmiler; tek bir VPS'den Ventrikül fibrilasyonuna uzanan bir spektrum içinde görülürler. Bu tip aritmilerin in-

sidansı nekroza katılan bölgenin miktarı ile kesinlikte ilgili iken, infarkt bölgesi, transmural genişlik veya nontransmural özellikle ilgili değildirler. Gerçekten; vak'alarımızda Ventriküler takikardi ve ventriküler fibrilasyon; en kalabalık grubu oluşturan inferiyor ve antero-septal Mİ'lerinde hemende eşit oranlarda görülmüşlerdir (Tablo : IV-V).

Potansiyel yaşamsal aritmi riski en yüksek olan grub dal bloğu ile birlikte olan yaygın anterior Mİ'lerdir. Bu vak'alarda tümü ventrikül fibrilasyonuna bağlı kardiyak arrest insidansı % 30 civarındadır (10). Yaygın infarkta bağlı ejeksiyon değeri ile kompleks yaşamsal ventriküler aritmiler arasında da zıt bir ilişki vardır (3). Vak'a grublarımızdan yaygın anterior Mİ'ü içeren gruba mensup sol dal bloğu gelişen bir vak'a recussitation'a cevap vermeyen kardiyak arrest ile kaybedilmiştir.

Inferiyor Mİ grubunda 5 ventrikül fibrilasyonu, 1 kardiyak arrest, antero-septal Mİ grubunda 2 ventrikül fibrilasyonu, 4 kardiyak arrest ve diğer bölgeler grubunda 4 ventrikül fibrilasyonu olmak üzere toplam 11 ventrikül fibrilasyonu ve 5 kardiyak arrest gözlenmiştir (Tablo IV,V,VI). Bu vak'alardan 5'i kaybedilmiş olup, 128 vak'ada exitus oranı % 3.4 dür.

ÖZET

7 Ekim 1987 - 30 Mart 1988 arasında Kliniğimiz Koroner Bakım Ünitesine kabul edilen 19'u kadın, 109'u erkek toplam 128 Akut Myokard infarktüsü vak'asının ritm ve iletim bozuklukları çeşitli özellikleriyle incelendi. Inferiyor myokard infarktüslerinde bradikardi ve blokların, anterior miyokard infarktüslerinde ise takiaritmi ve özellikle supraventriküler ritimlerin baskın olduğu gözlemlendi. Tüm gruplarda aritmilerin büyük çoğunluğunun miyokard infarktüsünün ilk gününde çıktığı, ölüm oranının ise % 3,4 olduğu anlaşıldı.

SUMMARY

Arrhythmias in acute myocardial infarction

In the coronary care unit of Social Security Hospital 128 patients (19 female and 109 male) with acute myocardial infarction were investigated for the findings of cardiac rhythm disturbances between October 1987 - March 1988.

In the cases of inferior myocardial infarction the dominant findings were bradycardia and Atrioventricular blocks while in the anterior myocardial infarction tachycardia and especially supraventricular rhythms were predominating.

It is concluded that in general arrhythmias were occurring at the first day of myocardial infarction, and the incidence of mortality was 3.4 %.

KAYNAKLAR

1. Braunwald E. : Heart Diseases; A textbook of Cardiovascular Medicine. The use of cardiac pacemakers (By W. Escher). W.B. Saunders comp. 1980, 744.
2. Burks, J.M., Calder, J.R., and Roland, D.L. : Sinus arrest in diaphragmatic myocardial infarction : Treatment of power failure with atrial pacing. *PACE*, 2 : 553, 1979.
3. Califf, R.M., McKinnis, R.A., Burks, J., et al. : Prognostic implications of ventricular arrhythmias during 24-hour ambulatory monitoring in patients undergoing catheterization for coronary artery disease. *Am. J. Cardiol.*, 50 : 23, 1982.
4. Come. P.C., and Pitt, B. : Nitroglycerin induced severe hypotension and bradycardia in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 54 : 624, 1976.
5. Crimm, A., Severance, H.W., Coffey, K.S., et al. : The prognostic significance of isolated sinus tachycardia during the first three days of acute myocardial infarction. *Am. J. Med.*, 76 : 1079, 1984.
6. Hindman, M.C., Wagner, G.S., JaRo, M., et al. : The clinical significance of bundle branch block complicating acute myocardial infarction I. Clinical characteristics, hospital mortality, and one year follow-up. *Circulation*, 58 : 697, 1978.
7. Hindman, M.C., Wagner, G.S., JaRo, M., et al. : The clinical significance of bundle branch block complicating acute myocardial infarction. II. Indications for temporary and permanent pacemaker insertion. *Circulation*, 58 : 689, 1978.
8. Killip, T., and Kimbrall, J.T. : Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit : A two year experience with 250 patients. *Am. J. Cardiol.*, 20 : 457, 1967.
9. Kim, Y.I., and Williams, J.F. : Large-dose sublingual nitroglycerin in acute myocardial infarction : Relief of chest pain and reduction of Q wave evolution. *Am. J. Cardiol.*, 49 : 842, 1982.

10. Lie, K.I., Liem, K.L., Schuilenberg, R.M., et al. : Early identification of patients developing late in-hospital ventricular fibrillation after discharge from coronary care unit : A 5 1/2 year retrospective and prospective study of 1, 897 patients. *Am. J. Cardiol.*, 41 : 764, 1978.
11. McNeer, J.F., Wallace, A.G., Wagner, G.S., et al. : The course of acute myocardial infarction. Feasibility of early discharge of the uncomplicated patient. *Circulation*, 51 : 410, 1975.
12. Özenci, M., Gürel, T., Ölmez, Ü., Erol, Ç. : Kliniğimizde geçici transvenöz pace-maker uygulaması ve sonuçları. *Ankara Tıp Fak. Mecm.* 34 : 699, 1981.
13. Rotman, M., Wagner, G.S., and Wallace, A.G. : Bradyarrhythmias in acute myocardial infarction. *Circulation*, 45 : 703, 1972.
14. Ju PN. Goodwin J.F. : Heart block, pacing and Pacemaker (By A. Harris) *Progress in cardiol.* 5 : 321, 9176.

İDRAR YOLU ENFEKSİYONLARINDA İZOLE EDİLEN BAKTERİLER

Hatice Özenci*

İdrar yolu enfeksiyonları her yaşta en sık rastlanan enfeksiyonlardan biridir. Solunum sistemi enfeksiyonlarından sonra ikinci sırayı alır. Etken mikroorganizmalar çoğunlukla gram (—) bakterilerdir. Gram (+) bakteriler ve mantarlar daha az etken olarak saptanmaktadır (1). En önemli bakteriyel etken E. coli olarak belirlenmiştir. Barsak florasında yer alan belirli E. coli serotiplerinin idrar yolu enfeksiyonlarından sıklıkla izole edilmesi izole edilen E. coli'nin barsak florasından kaynaklandığını kanıtlamaktadır (2).

Günümüzde koşullar değişmekte antibiyotik kullanımları çeşitlenmekte ve bilinçsiz kullanım süregitmektedir. Buna paralel etkenler ve etkenlerin özelliklerinde değişimler söz konusu olacaktır. Etken bakterilerin hangi oranlarda bulunduğunu saptamak amacıyla çalışma sonuçları değerlendirildi.

GEREÇ VE YÖNTEM

A.Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Bakteriyoloji laboratuvarına 1987 - 1988 yıllarında üriner sistem enfeksiyonu aranmak üzere hekim tarafından gönderilen 390 hastanın idrar kültürü yapıldı. 1/10, 1/100 dilüsyonları kanlı agar, MacConkey agar plaklarına ekildi. 37°C de 1 gecelik inkübasyondan sonra koloniler sayılarak değerlendirildi. 10⁵ koloni/ml sayısındakiler etken olarak değerlendirildi (4-5). Total sayım inhibitör olmayan kanlı agar plaklarında yapıldı. MacConkey agar plakları idandifikasyon için yardımcı plak olarak kullanıldı (4). Bakteriler klasik bakteriyolojik, biyoşimik tiplendirme kurallarına uygun olarak tiplendirildi.

* A.Ü.T.F. Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi.

BULGULAR

İdrar kültürü istemiyle gönderilen 390 hastanın 93 ünde 10^5 koloni/ml sayısında etken bakteri izole edilmiştir.

Üretilen etkenler Tablo I de görüldüğü gibi % 65,59 gram (—) basil çoğunluğundadır. Gram negatif basillerden *E. coli* birinci sırayı, *Klebsiella* ikinci sırayı almaktadır. % 34,40 oranında etken olarak gözlenen gram (+) bakterilerin en sık rastlanana *Staph. epidermidis*'dir. Rastlanma sıklığına göre sırasıyla *E. coli*, *Staph. epidermidis*, *enterococcus*, *Corynebacterium*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Staph. aureus* olarak belirlenmiştir.

Tablo I : İdrar kültüründe üretilen Gram (+) ve Gram (—) bakteriler ve yüzdeleri

Bakteri	Gram Negatif		Bakteri	Gram Pozitif	
	Adedi	%		Adedi	%
<i>E. Coli</i>	42	45.16	<i>Staph. epidermidis</i>	12	12.90
<i>Proteus</i>	6	6.45	<i>Enterococcus</i>	10	10.75
<i>Klebsiella</i>	8	8.60	<i>Corynebacterium</i>	9	9.07
<i>Enterobacter</i>	3	3.22	<i>Staph. aureus</i>	1	1.07
<i>Pseudomonas</i>	2	2.15			
Toplam	61	65.59		32	34.40

TARTIŞMA

İdrar bakterilerin üremesi için iyi bir besiyeri olduğundan ekim hiç bekletilmeksizin hemen yapıldı. Yeast, koliform, staphylococcus enterococcus, difteroid, streptococcus, proteus gibi bakteriler normal idrarda sık olarak bulunabilmektedir. İdrarın santrifüje edilerek ekilmesi ve bekletilmesi bu nedenle kesinlikle tavsiye edilmez. 10^5 koloni/ml sayımı kesin enfeksiyonu işaret eder. 10^4 - 10^5 arası şüpheli olarak kabul edilerek örnek alınımı yinelenmesi tavsiye edilmektedir (4,5).

Üriner sistem enfeksiyonu aranması istemiyle gelen hastalarımız idrarlarında % 76,15 etken tesbit edilememiştir. Olumsuzluğun nedeni antibiyotik kullanımı, fokal odak aranması durumunda odakın başka bir yerde bulunması ve kronik olgularda L-forma geçen veya defektli mutantların oluşu üremede başarısızlığa neden olmaktadır. Mikoplazma enfeksiyonlarında da durum olumsuz olarak saptanacaktır (6).

Üriner sistem enfeksiyonlarına neden olan mikroorganizmaların büyük oranını gram (—) bakteriler oluşturur. Gram (+) bakterilerle mantarlara daha az rastlanır. Gram negatif bakterilerden en sık rastlanan etken *E. coli* olduğu çeşitli araştırmalarla saptanmıştır (1,3,5,6; 7).

Hastane enfeksiyonlarına en sık neden olan *Klebsiella* cinsi bakteriler, gram (—) bakteriler içinde *E. coli*'den sonraki sıklıkta gözlenmiştir. Daha önceki bir çalışmamızda da idrardan çeşitli serolojik tiplerde *Klebsiella* izole edilmiştir (8).

Günümüzde üriner enfeksiyon pratik hekimlikte en çok rastlanan enfeksiyonlardan birisini oluşturur ve son yıllarda enfeksiyonun epidemiyolojisi, patogenezi, doğası, önlenmesi (bakteri virüslansı, konak direnci) hakkında daha gerçekçi bilgiler edinilmiştir. Çeşitli disiplinlerin birlikte çalışması, özellikle temel bilimlerin katkıları önemlidir. Hala da yanıtlanmayan yönleri söz konusudur (9).

Özellikle intrinsek risk faktörler olarak üriner obstrüksiyon, stasis, reflux, gebelik, yaşlılık, kadınlarda seksüel intercourse, B ve AB kangrubu, renal medullanın hiperosmolalitesi nedeniyle bakteri fagozitozunun azalması, mesane ve böbrek hücrelerinin üropatojen bakterilere karşı reseptörlerinin farklılığı söz konusudur. Tekrarlayan üriner sistem enfeksiyonu bazı hastalarda üriner sistem epitel hücrelerinin üropatojen koliformlar için alınganlığının artmasında immünolojik mekanizmalar dikkati çekmektedir. Ekstrinsek risk faktörlerin en önemlisi ensturumantasyondur (10).

Üroepitel hücrelerinin bol miktarda üromukoid ile çevrili olduğu bilinir. Dolayısıyla *E. coli*, hücrelere zayıf bağlanabilir (Glyko protein engeller). Bu üromukoid tip I pilili *E. coli*'lerin hücrelere yapışmasını engelleyen defans mekanizmasıdır. Yapılan çalışmalar yaşlılarda idrarda üromukoid seviyesinin azalması nedeniyle daha çok bakteri üri riskini beraberinde getirmekte olduğu gösterilmiştir. O halde gediatrik hastalarda tip I pilili'nin mesane epiteline yapışabilmesi epitelin reseptöre sahip olması anlamına gelir. Kimyasal olarak Mannoz içeren hücreler hala gösterilememiştir. Tersine P pili içeren *E. coli* mannoza rezistondırlar, glikolipidlere yapışırlar, PNL de yoktur. Böylece fagositozu engelleyerek virulansını artırır. Bazı koliler her iki piliyi de yapabilme potansiyeline sahiptirler. Gerekli olan pilisini yapma uyarısını nereden alıyor sorusunun cevabı henüz çözümlenmemiştir.

Diğer çalışmalar gram pozitif kokların farklı adeninlerle virulan olduklarını göstermiştir. Konak hücre ile bakteri determinantları arasındaki ilişki üriner sistem enfeksiyon patogenezinin anlaşılmasında önemli noktadır. Mikrobu virulans faktörleri özellikle önemlidir. Dikkatin bilhassa bakteri yüzey yapılarında (adhesinler), pililerde toplanması gerekir. Bu yapılar ürogenital epitele (reseptör moleküllerine) yapışmada önemli yardımcıdırlar. Yapışma (adherence) bir tek veya bir kaç reseptör özelliğindedir. Aslında son yıllardaki birçok çalışma üriner sistem enfeksiyonu patogenezinde bakteri yapışmasının en önemli faktör olduğunu göstermiştir. Patogenez konak epitel hücrelerinin reseptörleri spesifik adhesinleri olan bakterileri duyarlı kılarak üriner enfeksiyon başlama mekanizmasının birinci adımıdır. Üropatojen koliformlar kromozomal olarak ifade edilen farklı bağlanma özelliğindedirler ve mesane epitelinin reseptörü ile böbreğin reseptörü birbirinden farklıdır. *E. coli*'nin veya mannosensitif pilisi mannoz içeren yapılara bağlandığı bilinmektedir. (Tomn-Horsfoll glycoprotein) (9).

E. coli başta olmak üzere gram (—) bakterilerin daha fazla üriner sistemi enfeksiyonuna neden olduğu saptanmıştır.

Daha sonraki aşamada moleküler düzeydeki çalışmalarda risk faktörlere bağlı olarak gelişen enfeksiyonlardaki özelliklerinin, gruplara göre dağılımının araştırılması epidemiyolojik açıdan açıklayıcı sonuçlar verecektir.

297 hastanın (% 76.1) idrarında üreme olmamıştır. Kronik hastalarda diğer etkenleri de düşünerek mikoplazma, L-form ve metabolik defektli bakterilerin aranması diğer etkenlerinde yakalama olanağını kazandıracaktır (6).

ÖZET

A.Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı bakteriyoloji laboratuvarının idrar kültürü yapılmak üzere gönderilen 390 idrar kültür sonuçları değerlendirildi. İnhibe edici olmayan, kanlı besiyerine dilüsyon tekniğiyle ekilen idrarların 37°C 1 gecelik inkubasyondan sonra koloni sayımında 10⁵ koloni/ml olan bakteriler erken olarak değerlendirildi. 93 İdrar kültüründe bakteri üretildi. Üretilen mikroorganiz-

maların % 66 gram negatif basiller % 34 gram pozitif bakteriler olduğu gözlemlendi. Bakteriler sıklık sırasıyla E. coli, staph, epidermidis, Enterococcus, Corynebacterium, Klebsiella, Proteus, Pseudomonas, Enterobacter, Staph aureus olarak belirlenmiştir.

SUMMARY

Bacteri Isolated From Urinary Tract Infections

Cultures of 390 urine samples which are sended to bacteriology laboratory of Ankara University Medical Faculty, Microbiology Department were evaluated. Using the dilution technique samples were inoculated to blood agar culture medium without inhibitory effect. After one night incubation at 37°C bacteria with 10⁵ cfu per ml. were considered as etiologic factor. 93 urine samples were examined. As a result rate of gram positive bacilli found to be 34.40 % whereas gram negative bacilli were 65.59 %. Frequency of bacteria are as follows : E. coli 45 %, Staph. epidermidis 13 %, Enterococcus 11 %, Corynebacterium 10 %, Klebsiella 9 %, Enterobacter 3 %, Pseudomonas 3 %, Staph. aureus 1 %.

KAYNAKLAR

1. Kocal, N., Atun, I.H. : İdrar yolu enfeksiyonlarında etken bakteriler ve bunlara karşı oluşan antikorlar Mikrobiol. Bült. 16 (2), 131, 1982.
2. Margileth, M.A., Pedreira, A.F., Hirshman, H.G. : Urinary tract bacterial infections office diagnosis and management : Symposium on pediatric nephrology. Pediatr. Clin. North Am., 23 : 721, 1976.
3. Demiröz, N., Günalp, A. : Belirli E. coli serotiplerinin çocukluk dönemi idrar yolu enfeksiyonlarda görülme sıklığı ve etkenin kaynağı Mikrobiol. Bült. 15 : (3) 103, 1981.
4. Sonnenwirth, A.C., Jarett, L. : Gradwohl's clinical laboratory methods and diagnosis 1587-1582 Eighth edition The C.V. Mosby Company ST. LOUIS, TORONTO, LONDON 1980.

5. Stenquist, K., Sandberg, G., Janson, G.L., et all. : Virulence faktors of E. coli in Urinary isolates from pregnant Women J. infect Dis 156 (6), 871, 1987.
6. Söyletir, G., Günalp, A. : İdrar yolu infeksiyonlarından izole edilen E. coli'lerin çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları ve bu infeksiyonlarda metabolik defektli suşların nolu mikrobiol. Bült. 19 (4) 210, 1985.
7. Baykal, M. : Üriner sistem enfeksiyonlarında Salmonella'lar Mikrobiol. Bült. 9 (4) 315, 1975.
8. Özenci, H. : Ankara'da çeşitli kaynaklardan soyutlanan Klebsiella'ların biyotipleri, serotipleri, antibakteriellere in vitro dirençlilikleri ve dirençliliklerinin R plazmidleri ile ilişkileri Doçentlik tezi, Ankara, 1979.
9. Andriole, V.T. : Ürinary tract Infections Recent Developments J. infect. Dis : 156 (6) 865, 1987.

TÜRK TOPLUMUNDA SERUM PARAMETRELERİNE AİT BİYOKİMYASAL REFERANS DEĞERLERİN TESBİTİ

İsmail Hakkı Gökhan*

Klinik Biyokimyada «Normal Değerler Bölgesi» milletler arası terminolojiye göre «Referans Değerler Bölgesi», vücut sıvılarındaki herhangi bir komponente ait analiz sonuçlarının % 95 ini sağlıklı, normal şahıslardan elde edilen değerlerin oluşturduğu istatistiksel konsantrasyon bölgesidir (1,2,3,4,5). Bir topluma ait referans değerler üzerinde çok çeşitli faktörlerin tesiri vardır. Bunların en önemlileri, başta, ırkı ve genetik faktörler olmak üzere iklim, yaş, cinsiyet, beslenme, gebelik, bedeni faaliyet durumu, nümunenin alındığı zaman, kullanılan analiz metodunun spesifiklik ve doğruluğudur. Bundan dolayı her toplumun vücut sıvılarındaki bütün komponentler için referans değerlerin tesbit edilmesi gerekir. Türk toplumunda, bir kaç serum komponenti dışında, bu biyokimyasal parametrelerin referans değerleri tesbit edilmemiştir. Bu sebeple ülkemizde klinik biyokimya analizlerinden elde edilen sonuçlar ekseriya çeşitli yabancı araştırmacıların kendi toplumları için tesbit ettiği değerlerle karşılaştırılarak yorumlanmaktadır. Irkı ve genetik özellikleri ile beslenme şartları ve alışkanlıkları diğer milletlerden çok farklı olan toplumumuzda analizlerden elde edilen sonuçların yabancıların referans değerlerine göre yorumlanması bazı hatalara yol açmaktadır.

Referans değerler üzerindeki çalışmalar bu yüzyılın ilk yıllarında başlamıştır. Referans değerler terimi yerine 1970 li yıllara kadar daha çok normal değerler, normal bölge terimleri kullanılmıştır.

Laboratuvarcılar 1970 lerden beri artık «reference range», «reference values» ve «reference intervals» terimlerini tercih etmektedirler (2,20,21).

* A.Ü. Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

Kimyasal ve fizyolojik şahsiyetin tesbiti hususunda çalışmalar yapan ve «Biyokimyasal Şahsiyet» terimini 1923 yılında ilk defa kullanan araştırmacı Löhnerdir (6,27). Fakat bu konuda çok araştırmalar yapılarak insanların biyokimyasal bir şahsiyete sahip olduğunu etraflı bir şekilde izah eden Williams'tır. Williams 1950 li yıllarda başladığı bu konudaki çalışmalarını 1980 li yıllara kadar devam ettirmiştir (7, 8,27).

Çeşitli ülkelere ait referans değerlerin tesbiti için yapılan çalışmaların 1960 - 1980 yılları arasında yoğunlaştığı dikkati çekmektedir (8,9,10,11,20,24,27). Diyagnostik enzimlerin referans değerleriyle ilgili çalışmalar ise 1962 - 1968 yılları arasında yapıp tamamlanmıştır (2, 20,24,27). Son zamanlarda, bilhassa 1980 li yıllardan sonra referans değerlerle ilgili çalışmaların sayısının çok azaldığı görülmektedir. Rutin analizlerde kullanılan parametrelerin hemen hemen hepsinin referans değerleri tesbit edildiğinden son zamanlarda bu komponentlerin otoanalizör, atomik absorpsiyon spektrofotometresi ve gaz kromatografisi gibi yeni cihazlarla analizleri tekrarlanmaktadır (25,26).

Referans değerlerle ilgili çalışmalarda genellikle diyagnostik önemi olan 12 - 14 serum komponentinin tayin edildiği görülmektedir (2, 7,23,27). Biz de bu çalışmamızda aşağıda sıralanan 16 serum parametresine ait referans değerleri tesbit ettik. Bunlar, hemoglobın, üre, ürik asit, kreatinin, total lipit, total kolesterol, total protein, albümin, globülinler, glukoz, glutamat oksalasetat transaminaz, glutamat pirüvat transaminaz, alkali fosfataz, asit fosfataz, kalsiyum ve anorganik fosfordur.

Buraya kadar referans değerlerin tesbiti ile ilgili çalışmaların tarihçesi ve bugünkü durumundan kısaca bahsettik. Bu kısımda referans değerlerin toplumlara göre farklı oluşunun sebepleriyle laboratuvaradaki tayinlerine tesir eden faktörler hakkında kısaca bilgi vermek istiyoruz.

Biyolojide normal kavramı ancak keyfi olarak kabul edilebilir. Çünkü normalin tarifi bir taraftan araştırılan objeye diğer taraftan da çözülecek meseleye tâbidir. Klinikteki gözlemler sağlıklı hastalık arasındaki sınırın çok kesin ve net olmadığını ortaya koymuştur. Bir çok hastalıklar klinik öncesi safhada hiç bir belirti göstermediğinden teşhis ve tesbit edilemezler. Bu duruma göre mutlak bir sağlığını mevcudiyetinden bahsetmek mümkün değildir. Bunun için normal değerler terimi ancak tam sağlıklı ideal bir toplum için geçerlidir. Gerçekte

böyle bir toplum mevcut olmadığından 1970 li yılların ortalarında «referans değerler» kavramı teklif edilmiş ve büyük bir kabul gö-rerek klinik biyokimyada yerleşmiştir. Referans değerler, sağlık du-rumu tarif edilmiş belirli bir gruba ait belirli değerleri ifade etmek-tedir. Bu değerler de daha önce bahsettiğimiz analizlerden elde edi-len değerlerin % 95 inin bulunduğu bölgedir. Biyolojik büyüklüklerin hepsi değişkendir ve bunların değişkenliği belirli kurallara bağlıdır. Referans bölgenin tesbitinde de bu kuralların dikkate alınması şarttır. Biyolojik büyüklüklere tesir eden bir çok faktör arasında en önemlile-ri genetik faktörlerle endojen ve eksojen ferdi faktörleridir (2,4,5,39).

1. Genetik Faktörler : İnsanların çeşitli sebeplerle birbirinden uzaklaşması akrabalık bağlarının kopmasına ve çeşitli ırkların teşek-külüne sebep olmuştur. Biyokimyasal antropoloji son yıllarda belirli ırk gruplarına özgü metabolik defektleri tesbit etmiştir. Meselâ erit-rozitlerdeki anormal bir hemoglobinden ileri gelen orak hücreli anemi hemen hemen yalnız zencilerde görülür. Bu defektin zenci toplumun-daki dağılımı % 2 - 50 oranındadır. Fakat bu genin faydalı bir tarafı da tesbit edilmiştir. Heterozigotlarda orak hücreli anemi malaria en-feksiyonlarına karşı koruyucu bir tesir göstermektedir (2,4,39,45).

İrkların çok ve hızlı karışmasından dolayı açık, belirgin irki farklı-lıklar yalnız izole insan topluluklarında görülmektedir. Buna karşılık karışık insan topluluklarında nadir anomaliler gözlenmektedir. Bu-gün bilinen 200 metabolik anomalinin büyük kısmı resesif olarak geçmektedir. Bunlarda her iki genin sebep olduğu bir hastalığa nadir olarak rastlanır. Her insanda bu tip genlerden 10 unun heterozigot olduğu tahmin edilmektedir. Bu hastalık, metabolik bozuklukları en düşük seviyede olan bir çok rahatsızlıkta olduğu gibi heterozigot du-rumda ise bunun yol açtığı hata referans değerlerden ayıklanamaz. Buna gut hastalığı olan ailelerdeki ürikasit değerlerini gösterebiliriz. Gut kesin olarak ırsi bir hastalıktır. Bu hastalık bazı kimselerde akut hiperürisemi ile ortaya çıkmaktadır. Bu ailelere mensup şahıslar üze-rinde yapılan araştırmalar, sağlıklı görünenlerin büyük bir kısmında ürik asit değerlerinin % 6 mg dan fazla olduğunu göstermiştir. Refe-rans değerleri bozucu tesir gösteren bu hastalar hiperürisemi belirti-leriyle sağlıklı şahıslardan ayırt edilir. Aynı oranlarda rastlanan diğer

irsi hastalıklar diabetes mellitus, adale distrofisi ve mukoviszidosedur (1,2,45).

2. Endojen Ferdi Faktörler : Bir çok metabolitler kesin olarak yaşa bağlı değişiklikler gösterirler. Bunlardaki değişikliklerin bir kısmı çocukluk çağında başlar, diğerleri ise ileri yaşlarda ortaya çıkar. Yaşa bağlı bu değişikliklerin sebepleri hakkında fazla bir şey bilinmemektedir. Hakiki endojen faktörlerle birlikte burada beslenme ve yaşama tarzının da rolü vardır. Diğer bir faktör cinsiyet farkıdır. Hayvanlarda hormonların doğrudan doğruya tesiriyle meydana gelen farklı cinsiyet belirtileri yanında, görünüşte hormonlardan bağımsız olan enzimlerin de cinsiyete bağlı büyük farklılıkların ortaya çıkmasında önemli rolü vardır. İnsanlarda bugüne kadar bu tip araştırmalar pek az yapılmıştır. Burada yalnız menstrasyon siklusuna bağlı olarak gebeliğin serum komponentleri üzerine tesir ettiği gözlenmiştir. Bunun dışında belirti göstermeyen hastalık durumlarını da endojen ferdi faktörlerden sayabiliriz. Meselâ anikterik hepatit. Bilhassa hormonlarda (meselâ kortizol) günün çeşitli saatlerindeki değişiklikler diğer metabolitler üzerine de tesir etmektedir (2,5).

3. Eksojen Ferdi Faktörler : Eksojen şahsi faktörlerin başında beslenme şekli gelmektedir. Burada benzer yaşama tarzına sahip fakat farklı diyetle beslenen kimselerde serum kolesterol değerleri arasında büyük farklılıklar gözlenmiştir (47,48,49).

Bedeni faaliyetin de serum komponentleri üzerine tesir ettiği tesbit edilmiştir. Meselâ kas sisteminden gelen serum enzimlerinden kreatin kinaz, aldolaz ve GOT de bedeni faaliyetten sonra bir yükselme görülmekte, buna karşılık daha ziyade karaciğere spesifik olan GPT de hiç bir değişiklik olmamaktadır. Psikolojik faktörler de serumdaki bazı maddelerin konsantrasyonunda büyük değişikliklere yol açmaktadır. Meselâ stres durumlarında çok fazla salgılanan pepsinojen ülserlerin etiyolojisi hakkında yanlış değerlendirmelere sebep olmaktadır. Amerikan ordusunda yapılan bazı araştırmalar, psikolojik durumlar ile pepsinojen salgılanması arasında net bir korelasyonun bulunduğunu göstermiştir. Son olarak meslek durumu, hayat standardı, iklim ve mevsimlere bağlı olarak meydana gelen değişiklikleri sayabiliriz. Fakat bunlara ait kesin sonuçları gösteren çalışmalar henüz ye-

terli değildir. Alınan ilaçların da çeşitli serum komponentlerinin konsantrasyonuna tesir ettiği gözlenmiştir.

Referans Değerlerin Elde Edilmesi : Mutlak bir sağlık durumunun gerçek hayatta mevcut olmadığı yukarıda anlatılmıştır. Toplumda yaşayan her şahısta bir takım patolojik değişikliklere rastlanmaktadır. Bundan dolayı sağlıklı olarak adlandırılan bir topluluğun referans değerlerini tesbit ederken bu gruptaki fertlerin sağlık durumunun tarif edilmesi gerekir. Böylece bazı fertlerin gruba alınması, bazılarının da gruptan çıkarılması sağlanabilir. Referans değerlerin üzerine az veya çok tesir eden hususlar aşağıda kısaca özetlenmiştir. Referans değerlerin tesbit işlemlerinde bunların mutlaka dikkate alınması gerekir (1,2,4).

Referans Değerlerin Tesbitinde Dikkat Edilecek Hususlar :

● Referans grubun seçimi ve özellikleri : Cinsiyet, yaş, meslek, vücut kütlesi, boy, görünüş, genetik ve etnik durum, coğrafi yer, grubu oluşturan fertlerin sayısı, gruba alınma veya gruptan çıkarılmanın sebepleri.

● Nümunelerin hangi şartlar altında alındığı : Stres, bedeni faaliyet, vücudun duruş şekli, diyet, fazla alkol ve kahve alınması, açlık süresi, sigara alışkanlığı, menstrasyon durumu, gebelik, oral kontraseptif veya diğer ilaçların alınması.

● Kan alma tekniği, nümunenin şekli ve muhafazası : Arteriyel, kapiler veya venöz kan, antikoagülanlar, nümunenin alındığı saat, kanın alınışı ile plazmanın ayrılması arasındaki süre, nümunenin nakli, analize kadar muhafaza süresi ve bu sıradaki sıcaklık derecesi, eritme, dondurma, hemoliz, rastgele idrar nümunesi, veya 24 saatlik idrar.

● Analiz için kullanılan metotların güvenilirliği : Doğruluk, kesinlik ve kalite kontrolü, metodun pratik oluşu.

● Referans değerlerin elde edilmesinde kullanılan istatistik teknik verilmelidir. Aynı şekilde referans bölge de gösterilmelidir (Mesele % 2,5-97,5, $X \pm 2 s$ Bölgesi).

Pratikteki tatbikatı kolay olmamakla birlikte yukarıda belirtilen şartların mümkün olduğu kadar yerine getirilmesine çalışılmalıdır. Kullanılan analitik metotlar ne kadar optimize ve standardize edilirse sonuçlar arasındaki farklılıklar o derece azaltılmış olur (2,39,45).

Referans değerler hiç bir zaman mutlak değerler olarak tarif ve kabul edilemez. Sağlıklı sayılan bir topluma ait belirli bir klinik kimyasal parametrenin tayin edilen referans bölgesi, bu parametreye ait tek bir şahsın serumunda ölçülen değerden çok farklı olabilir. Bir şahsa ait değerlerdeki değişiklikler bir topluluğun fertleri arasındaki farklılıklardan daha küçük olabilir. Bir şahsa ait belirli bir değer, bu şahsa ait önceden bilinen değerler bölgesinin dışında bulunabilir. Bundan dolayı bu değer, sağlıklı kabul edilen toplumun referans bölgesinin içinde bulunmasına rağmen patolojik bir anlam taşır. Bir şahsa ait referans bölgenin tesbitinin pratik bakımdan mümkün olmayacağı yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (1,2,3,4,5,45).

Laboratuvar sonuçlarının belirli bir referans bölge ile karşılaştırılmasında referans bölgeye ait değerlerin relatif değerler olduğu unutulmamalıdır.

Elde Edilen Sonuçların Değerlendirilmesi : Elde edilen sonuçların önce cinsiyet ve yaşa göre incelenmesi gerekir. Bundan sonra değerlerin dağılım tipi araştırılır. Ekseriya ileri sürülen görüşlerin aksine normal bir dağılım kaide dışı bir istisnadır. Dağılım tipinin tayini için değerler grafikte gösterilir. Normal bir dağılımda verilenlerin değerlendirilmesi basit ve kolaydır. Bu durumda aritmetik ortalama ve standart sapma hesaplanır. Genellikle değerlerin $x = \pm 2 s$ içerisinde toplanması halinde bu bölge referans bölge olarak kabul edilir. Daha komplike bir dağılımın mevcudiyetinde parametreye bağımlı olmıyan referans bölgeler elde edilir. Referans bölgenin tesbitinde çok hassas olmıyan basit bir usül, yüzde sıklıkların lineer veya logaritmik bir kâğıda geçirilerek bu ihtimaliyet kâğıdı üzerinde bir grafik çizilmesidir (2,5,39).

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada bedeni ve ruhi herhangi bir şikâyeti olmıyan 16 - 62 yaşlarındaki sağlıklı kadın ve erkeklerden alınan total kan ve serumlar rutin laboratuvar şartlarında analize tabi tutulmuştur. Her deney için gerekli şartlar hazırlanmış ve tedbirler alınmıştır. Kanlar genellikle yaklaşık 12 saatlik bir açlık süresinin sonunda alınmıştır.

Analizlerde hemoglobin tayini Sahli (28), üre Nessler (29), ürik asit, Henry, Sobel, Kim (30), kreatinin Jaffe (31), lipit sülfosfovanilin (32), total kolesterol modifiye Meites ve Foulkner (33), total protein, albümin ve globülinler biüre (34,45), glukoz Folin-Wu (35), GOT ve GPT Reitman-Frankel (36,44), asit ve alkali fosfataz King-Armstrong (37), kalsiyum titrimetrik (38), ve anorganik fosfor modifiye Fiske, Subbarow metotları kullanılmıştır.

SONUÇLAR

Serumdaki her biyokimyasal parametre için analiz sayıları, istatistiksel ortalama değerler tablo 1 de ve güven aralıkları ile birlikte diğer bütün istatistiksel analiz sonuçları müteakip grafiklerde verilmiştir.

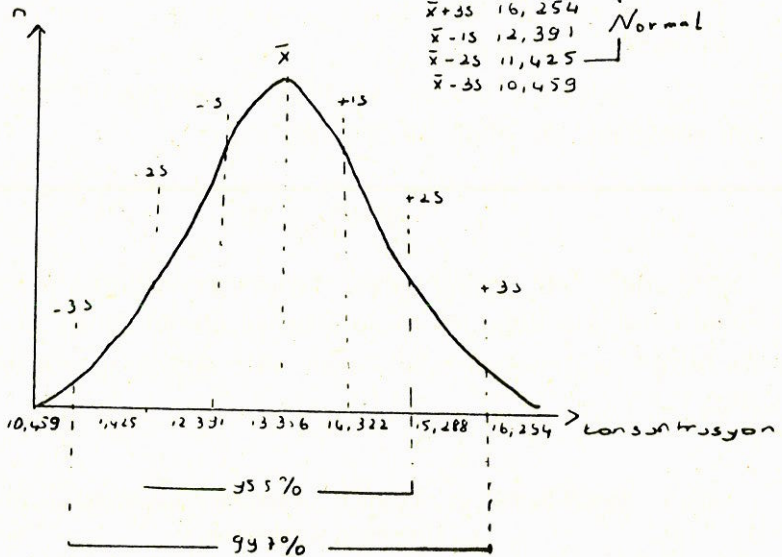
Tablo 1 : Normal Sağlıklı Erişkinlerin Biyokimyasal Parametrelerine Ait Referans Değerlerin Ortalamaları

Parametre	n (Sayı)	Ortalama (x)	± s	Birim
Hemoglobin	E 469	13,4	0,9	gr/100 ml
	K 867	14,4	1,2	gr/100 ml
Total Lipid	1847	729,7	158,8	mg/100 ml
Total protein	858	6,6	0,7	gr/100 ml
Globülinler	490	2,9	0,7	gr/100 ml
Albümin	471	3,4	0,4	gr/100 ml
Glukoz	2835	99,9	12,5	mg/100 ml
Üre	923	30,4	7,8	mg/100 ml
	K 828	5,3	1,4	mg/100 ml
Ürik Asit	E 866	6,3	1,4	mg/100 ml
	K 492	1,1	0,2	mg/100 ml
Kreatinin	E 480	1,2	0,3	mg/100 ml
	K 763	222,6	42,1	mg/100 ml
Kolesterol	E 903	224,5	44,9	mg/100 ml
GOT	658	11,7	3,9	RF Ünitesi
GPT	543	8,2	2,5	RF Ünitesi
Alkali Fosfataz	233	7,3	2,3	KA Ünitesi
Asit Fosfataz	92	3,7	1,0	KA Ünitesi
Kalsiyum	90	7,6	2,4	mg/100 ml
Anorganik Fosfor	65	4,2	0,8	mg/100 ml

Hb (KADIN)

n: 867 \bar{x} 13,35694823 s 0,9658086203

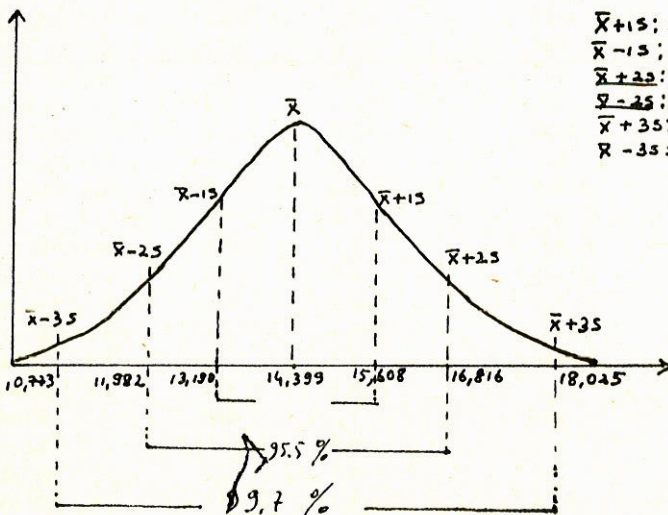
$\bar{x}+1s$ 14,322
 $\bar{x}+2s$ 15,288
 $\bar{x}+3s$ 16,254
 $\bar{x}-1s$ 12,391
 $\bar{x}-2s$ 11,425
 $\bar{x}-3s$ 10,459

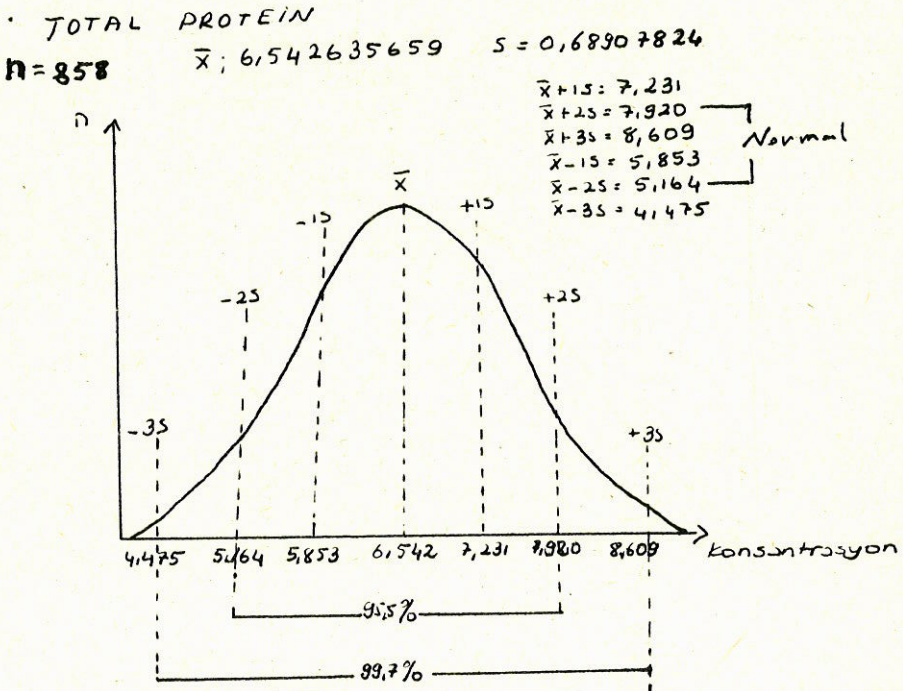
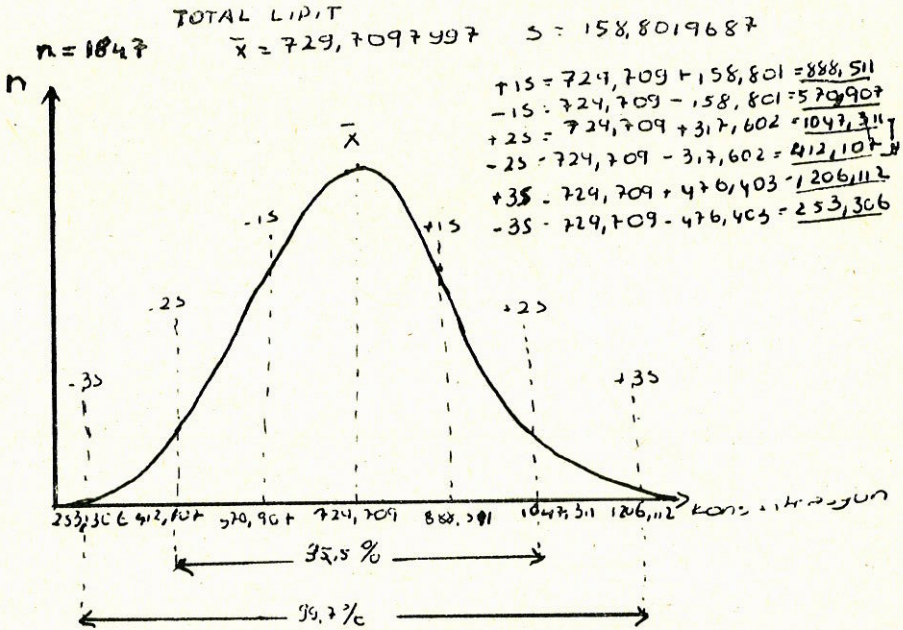


Hb (ERKEK)

\bar{x} 14,39940828 s 1,208673863 n: 469

$\bar{x}+1s$: 15,60808217
 $\bar{x}-1s$: 13,19073442
 $\bar{x}+2s$: 16,816756
 $\bar{x}-2s$: 11,88206055
 $\bar{x}+3s$: 18,02542987
 $\bar{x}-3s$: 10,7738668





ALBÜMİN

n=471

$\bar{x} = 3,385965912$

$S = 0,48822520192$

$\bar{x} + 1S = 3,874$

$\bar{x} + 2S = 4,362$

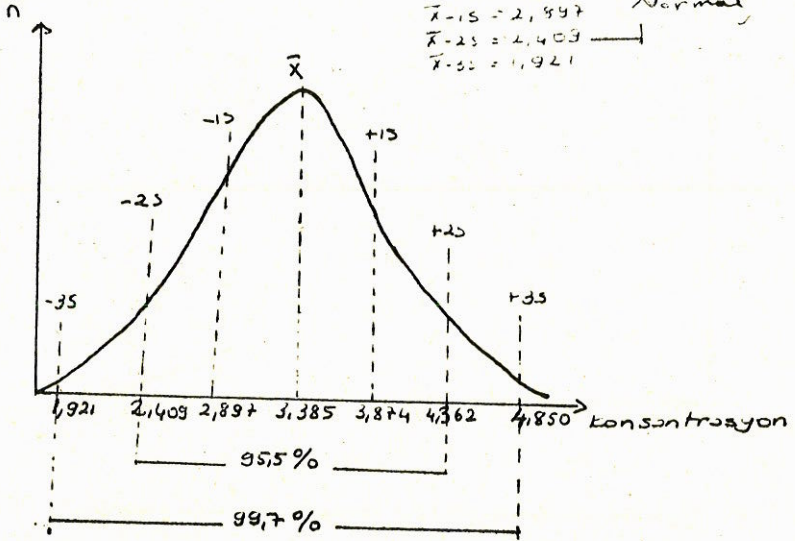
$\bar{x} + 3S = 4,850$

$\bar{x} - 1S = 2,897$

$\bar{x} - 2S = 2,409$

$\bar{x} - 3S = 1,921$

Normal



GLOBÜLİN

n=490

$\bar{x} = 2,915789474$

$S = 0,7441220515$

$\bar{x} + 1S = 3,659$

$\bar{x} + 2S = 4,404$

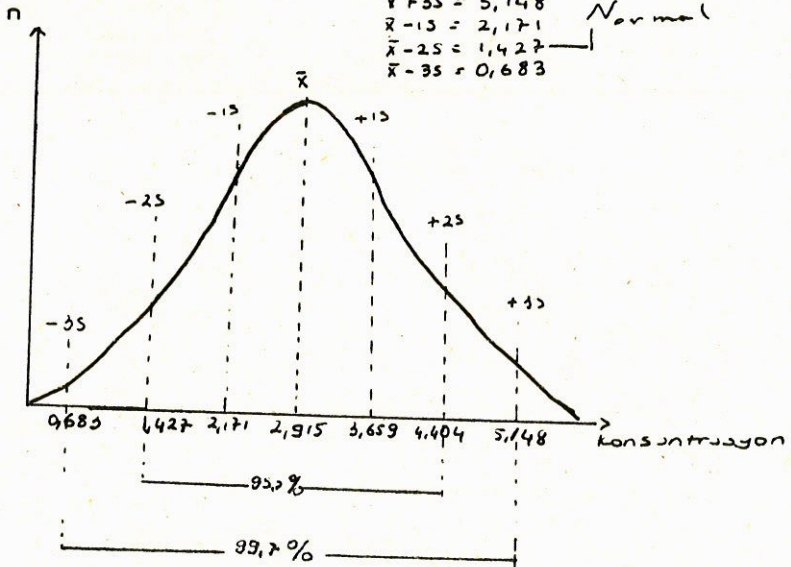
$\bar{x} + 3S = 5,148$

$\bar{x} - 1S = 2,171$

$\bar{x} - 2S = 1,427$

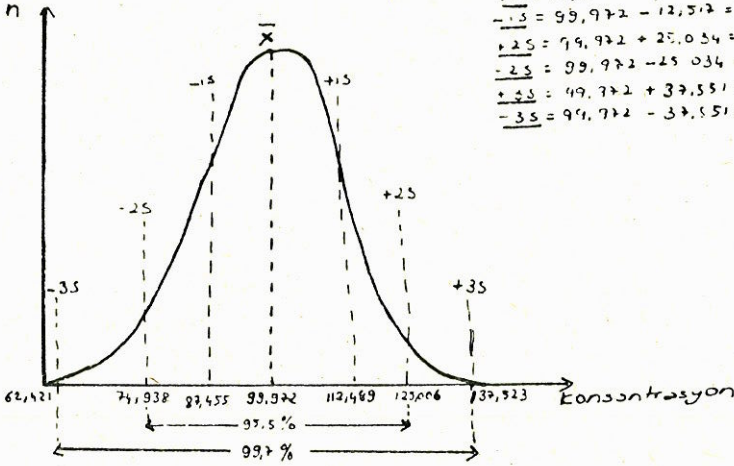
$\bar{x} - 3S = 0,683$

Normal



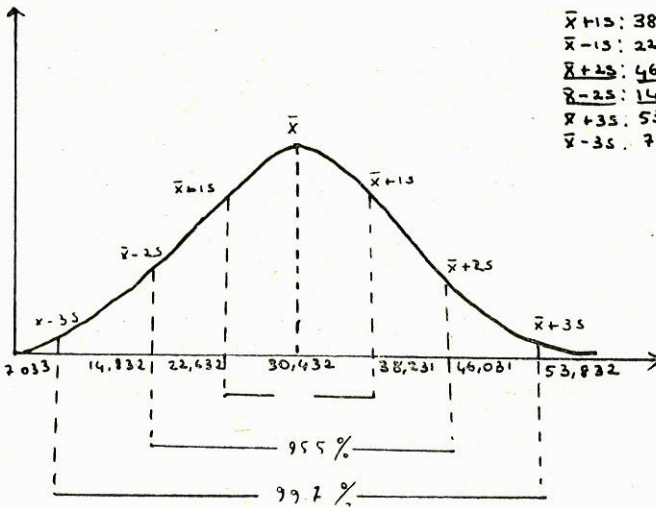
GLUKOZ

$n = 2835$ $\bar{x} = 99,97213404$ $s = 12,51721185$



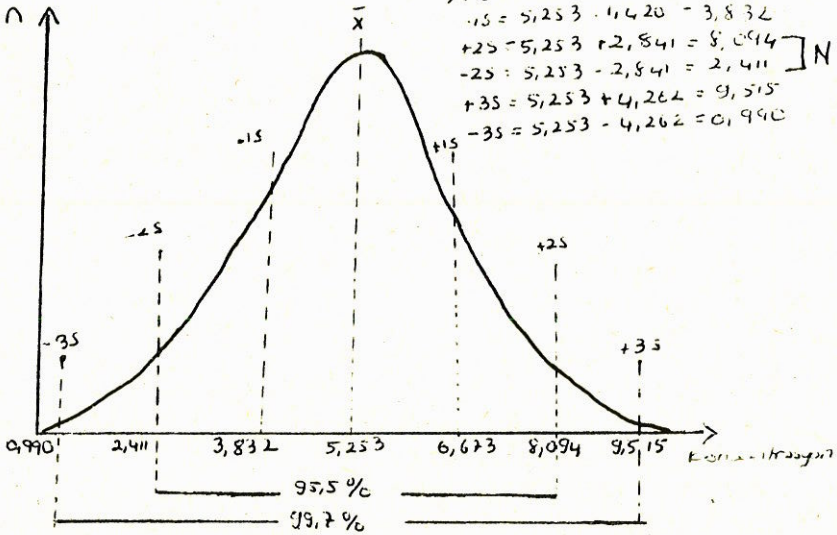
$$\begin{aligned}
 +1.5 &= 99,972 + 12,517 = 112,489 \\
 -1.5 &= 99,972 - 12,517 = 87,455 \\
 +2.5 &= 99,972 + 25,034 = 125,006 \\
 -2.5 &= 99,972 - 25,034 = 74,938 \\
 +3.5 &= 99,972 + 37,551 = 137,523 \\
 -3.5 &= 99,972 - 37,551 = 62,421
 \end{aligned}$$

$\bar{x} = 30,43206934$ $s = 7,799654503$ $n = 923$

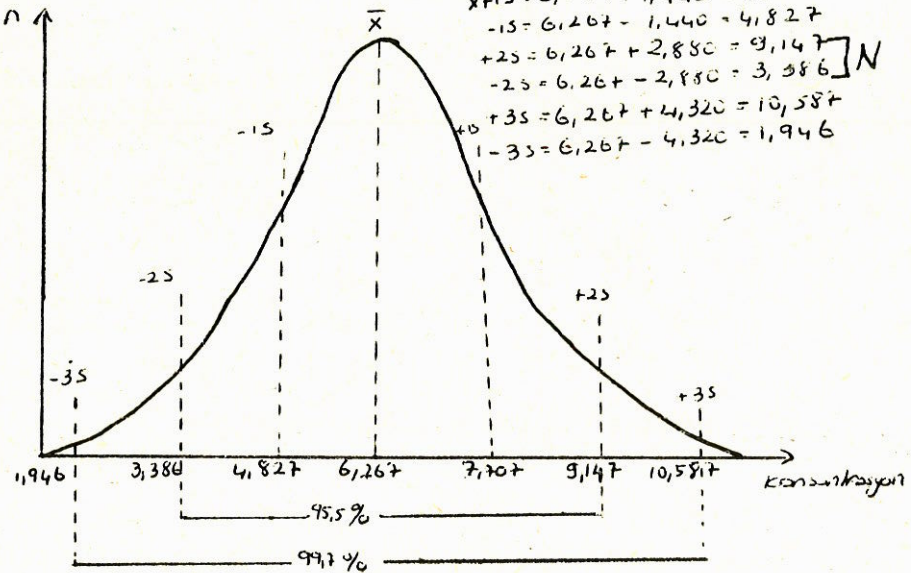


$$\begin{aligned}
 \bar{x} + 1.5 &= 38,23172384 \\
 \bar{x} - 1.5 &= 22,63241484 \\
 \bar{x} + 2.5 &= 46,03137834 \\
 \bar{x} - 2.5 &= 14,83276034 \\
 \bar{x} + 3.5 &= 53,83103285 \\
 \bar{x} - 3.5 &= 7,03310588
 \end{aligned}$$

ÜRİK ASİT (KADIN)

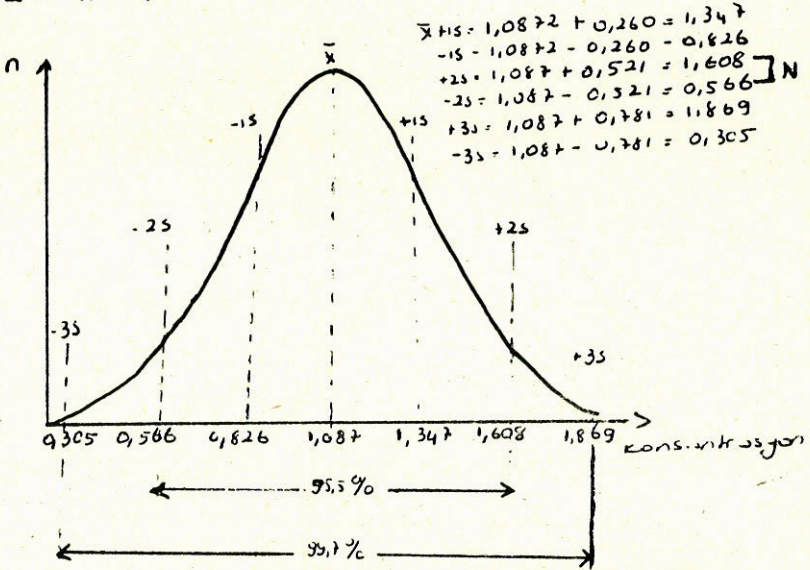
 $n = 826$ $\bar{x} = 5,253067485$ $s = 1,420695315$ 

ÜRİK ASİT (ERKEK)

 $n = 866$ $\bar{x} = 6,267213115$ $s = 1,440154632$ 

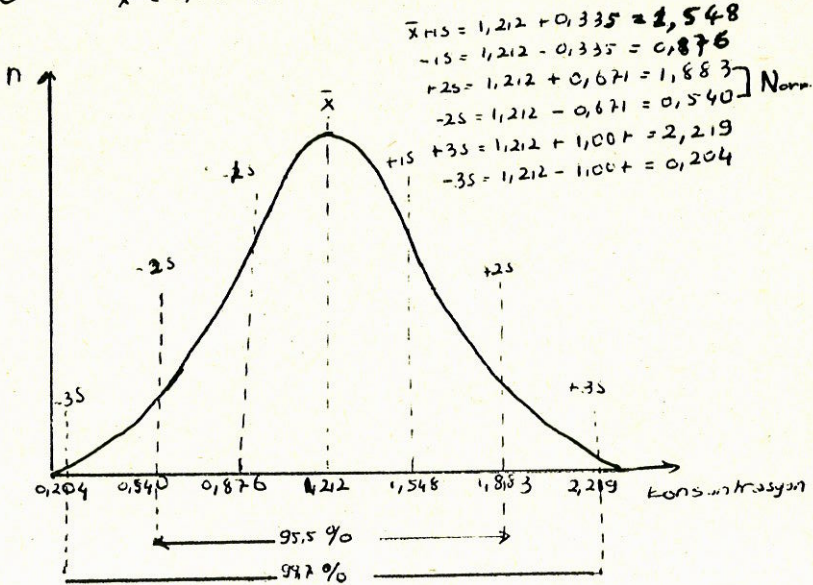
KREATİNİN (KADIN)

$n = 492$ $\bar{x} = 1,087291667$ $s = 0,200639484$



KREATİNİN (ERKEK)

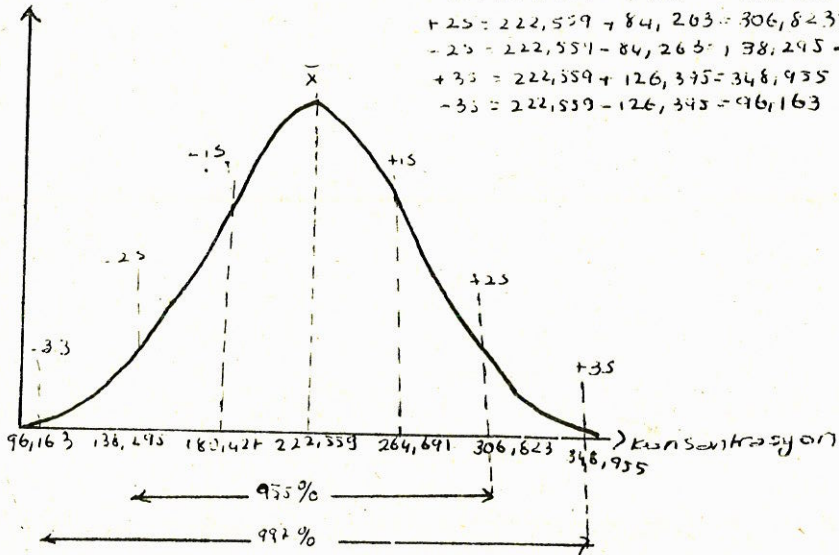
$n = 480$ $\bar{x} = 1,2121111$ $s = 0,335898676$



KOLESTEROL (KADIN)

$n = 763$ $\bar{x} = 222,5571633$ $s = 42,13196426$

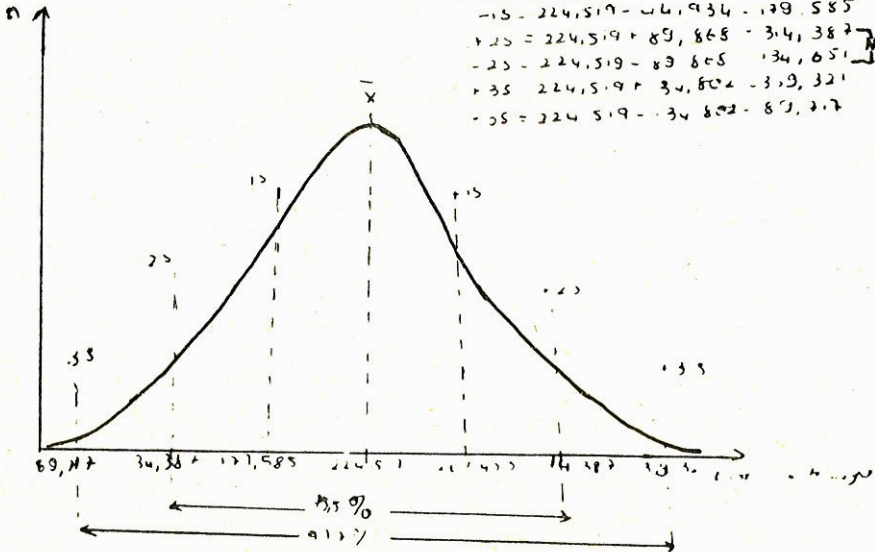
$x + 1s = 222,557 + 42,131 = 264,691$
 $-1s = 222,557 - 42,131 = 180,427$
 $+2s = 222,557 + 84,263 = 306,823$
 $-2s = 222,557 - 84,263 = 138,295$
 $+3s = 222,557 + 126,395 = 348,955$
 $-3s = 222,557 - 126,395 = 96,163$



KOLESTEROL (ERKEK)

$n = 303$ $\bar{x} = 224,5193725$ $s = 44,93460816$

$+1s = 224,519 + 44,934 = 269,453$
 $-1s = 224,519 - 44,934 = 179,585$
 $+2s = 224,519 + 89,868 = 314,387$
 $-2s = 224,519 - 89,868 = 134,651$
 $+3s = 224,519 + 134,802 = 359,321$
 $-3s = 224,519 - 134,802 = 89,717$



GOT

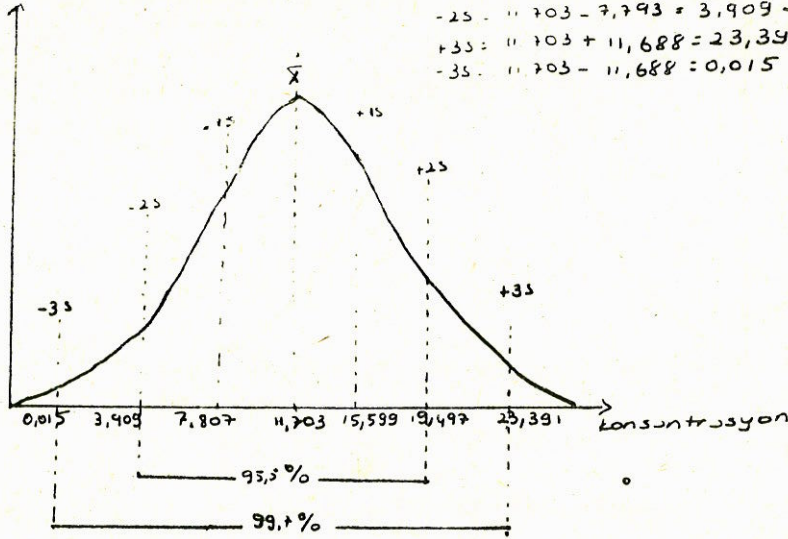
5-20

n = 658

$\bar{x} = 11,70364742$

s = 3,896923669

$$\begin{aligned} \bar{x} + 1s &= 11,703 + 3,896 = 15,599 \\ -1s &= 11,703 - 3,896 = 7,807 \\ +2s &= 11,703 + 7,793 = 19,497 \\ -2s &= 11,703 - 7,793 = 3,909 \\ +3s &= 11,703 + 11,688 = 23,391 \\ -3s &= 11,703 - 11,688 = 0,015 \end{aligned} \quad \text{Normal}$$



GPT

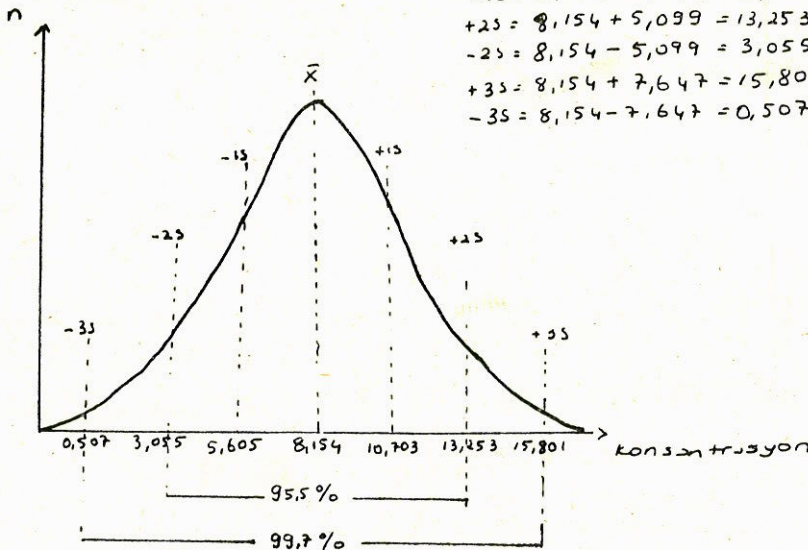
5-14

n = 543

$\bar{x} = 8,154696133$

s = 2,549511756

$$\begin{aligned} \bar{x} + 1s &= 8,154 + 2,549 = 10,703 \\ -1s &= 8,154 - 2,549 = 5,605 \\ +2s &= 8,154 + 5,099 = 13,253 \\ -2s &= 8,154 - 5,099 = 3,055 \\ +3s &= 8,154 + 7,647 = 15,801 \\ -3s &= 8,154 - 7,647 = 0,507 \end{aligned} \quad \text{Norm}$$



ALKALİ FOSFATAZ (AP)

n: 233

$\bar{x} = 7,289565217$

$s = 2,282100229$

$\bar{x} + 1s = 9,572$

$\bar{x} + 2s = 11,854$

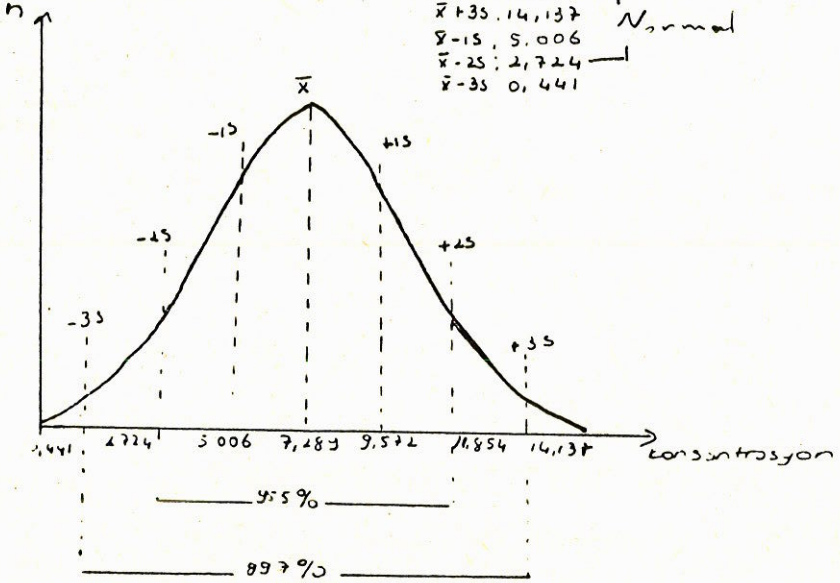
$\bar{x} + 3s = 14,137$

$\bar{x} - 1s = 5,006$

$\bar{x} - 2s = 2,724$

$\bar{x} - 3s = 0,441$

Normal



ASİT FOSFATAZ (ASİT P)

n: 92

$\bar{x} = 3,73123$

$s = 1,013915279$

$\bar{x} + 1s = 4,745$

$\bar{x} + 2s = 5,759$

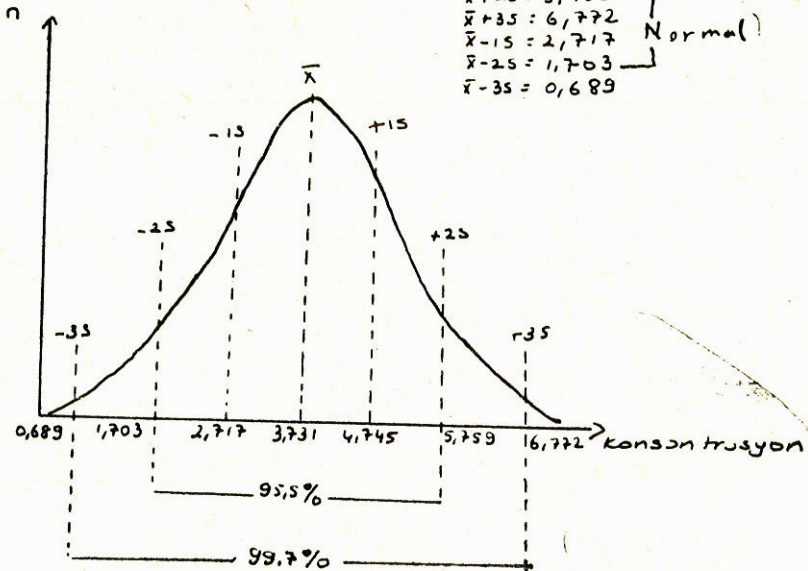
$\bar{x} + 3s = 6,772$

$\bar{x} - 1s = 2,717$

$\bar{x} - 2s = 1,703$

$\bar{x} - 3s = 0,689$

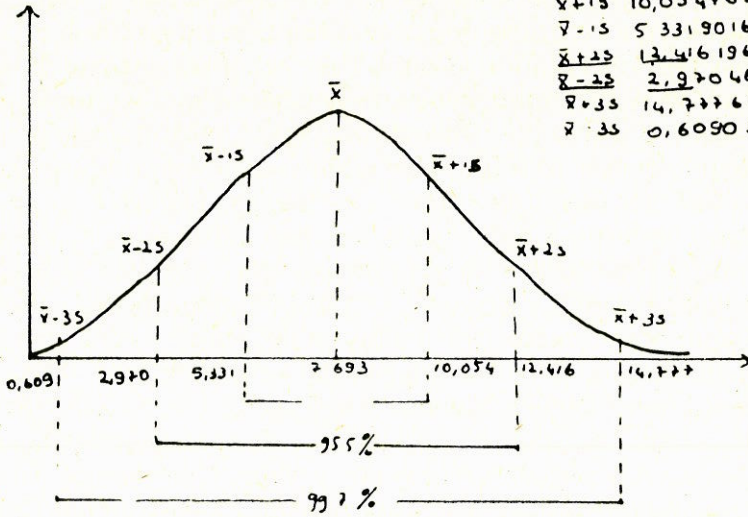
Normal



- Ca - KALSİYUM

$\bar{x} = 2,69333333$ $s = 2,361431674$ $n = 90$

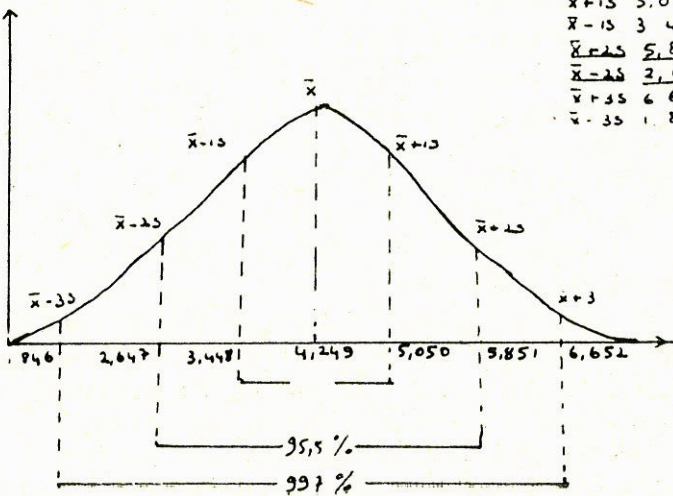
$\bar{x} + 1s$	10,054765
$\bar{x} - 1s$	5,331901656
$\bar{x} + 2s$	12,41619668
$\bar{x} - 2s$	2,970469982
$\bar{x} + 3s$	14,77762835
$\bar{x} - 3s$	0,609038308



- P - ANORGANİK FOSFOR

$\bar{x} = 4,249230769$ $s = 0,800999976$ $n = 65$

$\bar{x} + 1s$	5,050230745
$\bar{x} - 1s$	3,448230793
$\bar{x} + 2s$	5,851230721
$\bar{x} - 2s$	2,647230774
$\bar{x} + 3s$	6,652230697
$\bar{x} - 3s$	1,84623084



TARTIŞMA

Biyokimyasal analizlerden elde edilen sonuçların normal olup olmadığı referans değerlerle mukayese edilerek anlaşılır. Bu bakımdan klinikçinin elinde referans değerler hakkında güvenilir bir kaynağın bulunması gerekir. Bugün ülkemizdeki laboratuvarların hemen hemen hepsinde esas alınan referans değerler yabancı toplumlar için tesbit edilmiş değerlerdir. Bu bakımdan deneysel olarak elde edilen bir sonucun genetik özellikleri ve beslenme alışkanlıkları bizim toplumumuzdan çok farklı bir toplumun referans değerleriyle karşılaştırılması bazı hallerde hatalı yorumlara yol açmaktadır. Çünkü bugün bazı serum parametrelerinin toplumlara göre oldukça büyük farklılıklar gösterdiği tesbit edilmiştir (27). Bu sonucun farklı referans değerlerle mukayesesi neticesinde elde edilen bilgi yanlış değerlendirmeye sebep olabilecek kadar değişiklik göstermektedir. Aynı genetik orijinli fakat farklı bölgelerde yaşayan gruplar için tesbit edilen değerlerin bile büyük farklılıklar göstermesi referans değerlerin mümkün olduğu kadar dar sınırlar içerisinde yapılmasını gerektirmektedir. Meseleye bu açıdan bakıldığında bu çalışmada elde edilen sonuçların önemi daha da artmaktadır. Çalışmamızda elde edilen sonuçlara ait ortalama değerler literatürdekilerle mukayese edildiğinde şu tablo ortaya çıkmaktadır.

Kadınlar için elde edilen ortalama hemoglobin değerleri ($x = 13,4 \mp 0,9$) erkekler için ($x = 14,4 \pm 1,2$) bulunandan daha düşüktür. Gerek kadın erkek arasındaki bu fark gerekse sonuçların diğer ülkelerin değerlerinden düşük oluşu literatürle uyum içindedir.

Total protein için bulunan değer ($x = 6,6 \pm 0,7$) literatürde verilen ($7,0 \pm 4,2$) değeri ile karşılaştırıldığında ülkemize ait değer daha düşük olduğu görülmektedir. Bu durum muhtemelen beslenme farkından ileri gelmektedir (2,27,47). 492 kişilik bir kadın grubu ile yapılan çalışmadan elde edilen serum kreatinin değeri ($x = 1,1 \pm 0,3$) tür. 480 kişilik erkek grubu için bulunan değer ise ($x = 1,2 \pm 0,3$) tür. değerler literatürde cinsiyet ayırımı yapılmaksızın verilen ($x = 0,99 \pm 0,055$) değerinden biraz daha yüksektir (27).

Glukoz için verilen ortalama değerler analiz metoduna göre büyük farklılıklar göstermektedir. 2835 kişilik bir grupta tesbit ettiğimiz ortalama değer ($x = 99,9 \pm 12,5$) olup literatürde bildirilenlerden farklı değildir (40,45). Benzer bir durum üre ile yapılan çalışmalarda gözlenmiştir. 920 kişi üzerinde yapılan çalışmalardan elde edilen ortalama üre değeri ($x = 30,4 \pm 7,8$) literatürde verilen ($x = 30,12 \pm 1,08$) de-

ğerine çok yakındır. 823 kadından elde edilen ürik asit değerleri ortalaması ($x = 5,3 \pm 1,4$) literatürde kadın erkek ayırımı yapılmadan verilen ($x = 6,49 \pm 0,12$) den daha düşük bulunmuştur (2,27,45). Buna karşılık 866 erkekte elde edilen ortalama serum ürik asit seviyesi ($x = 6,3 \pm 1,4$) ise literatürde verilenlerle büyük bir uygunluk göstermektedir (2,27,39,45).

470 kişinin ortalama serum albümin seviyesi ($x = 3,4 \pm 0,4$) literatürde verilen değerler ile karşılaştırıldığında biraz düşük olduğu görülmektedir. Bu konuda literatürde verilen sınır değerleri (3,5-5,5 gr/100 ml dir). Buna karşılık 490 kişiye ait ortalama globülin değeri ($x = 2,9 \pm 0,7$) literatürde verilen referans değerlerin (1,5-3,0 gr/100 ml) üst sınırına yakındır. 763 ve 903 erkekte alınan serum numuneleri ile yapılan çalışmalardan elde edilen ortalama serum kolesterol değerleri arasında önemli bir fark görülmemiştir. Bu değerler kadınlar için ($x = 222,6 \pm 42,1$) ve erkekler için ($x = 224,4 \pm 44,9$) olarak tesbit edilmiştir. Erkek ve kadınlara ait değerlerin birbirine yakın oluşu literatür ile de uygunluk göstermektedir. Buna karşılık bu değerler literatürde verilen ($x = 266,02 \pm 5,02$) değerinden daha düşüktür. Gözlenen bu önemli farkın sebeplerinin araştırılması gerekir.

Total lipit için 1842 kişilik bir gruptan elde edilen ($x = 729,7 \pm 158,8$) lik ortalama değer (450-1000 mg/100 ml) olarak verilen referans bölgenin sınırları içerisinde dir. Bu değer literatürde verilen ortalama değerlere yakındır (41).

Serum kalsiyum ($x = 7,69 \pm 2,4$) ve fosat ($x = 4,2 \pm 0,8$) değerleri literatürde verilenler ile yakınlık göstermektedir (40).

GOT, GPT, alkali ve asit fosfataz aktivitelere ait ortalama değerler de literatürde verilenlere yakındır (42,44).

Bütün bu değerlendirmelerde görüldüğü gibi, çeşitli parametreler için tesbit ettiğimiz ortalama değerlerin bir kısmı literatürde yabancı toplumlar için bulunanlarla anlamlı bir fark göstermemesine rağmen, bazı parametrelerin ortalama değerleri arasında anlamlı farklar bulunmuştur. Meselâ ortalama protein, albümin ve total kolesterol seviyesi Amerikanın San Fransisko şehrinde tesbit edilen değerlerden daha düşüktür (27). Bu durum büyük bir ihtimalle beslenme şeklinden kaynaklanmaktadır. Çünkü total protein, albümin ve kolesterolün serumdaki seviyelerinin diyetle büyük ölçüde bağlı olduğu bilinen bir husustur (43,46,47).

Bu çalışmada tesbit edilen bazı serum parametrelerinin ortalama değerleri kullanılan metotların aynı olması şartıyla yapılan rutin la-

boratuvar analizlerinin sonuçlarının değerlendirilmesinde kullanılabilir. Bu suretle bu çalışma biyokimyasal analizlerin sonuçlarının değerlendirilmesinde ülkemizde mevcut bir boşluğu dolduracaktır.

ÖZET

Bu çalışmada, sayıları Tablo 1 de verilen sağlıklı kişilerden serum numuneleri alınarak analiz edilmiş ve hemoglobin, total lipit, total protein, kreatinin, glukoz, üre, ürik asit, albumin, globulin, kolesterol, kalsiyum ve fosfat seviyeleri ile serum GOT, GPT, ALP ve Asit Fosfataz aktiviteleri tayin edilmiştir. Her bir serum parametresi için istatistiksel analiz yapılarak toplumumuz için ortalama değerler ve referans değerler bölgesi belirlenmiştir. Ayrıca, elde edilen sonuçlar başka toplumları esas alarak tesbit edilmiş olan ortalama değerler ve referans değerler bölgeleri ile mukayese edilmiştir.

SUMMARY

The Establishment of Biochemical Reference Values of Serum Parameters in Turkish Community

In this study, the sera obtained from people with good health (the numbers are given in Table 1) were analysed and haemoglobin and serum concentrations of total lipids, total protein, creatinine, glucose, urea, uric acid, albumin, globulin, cholesterol, calcium and phosphate and GOT, GPT, ALP and Acid Phosphatase activities were determined. Performing statistical analyses, the mean values and reference ranges for each parameter were established. In addition, the results obtained were compared to those established for some other populations.

KAYNAKLAR

1. Breuer, H., Schneider, H. Th. : Praktikum der klinischen Chemie und Haematologie, Bonn, 1981.
2. Richterich, R. : Klinische Chemie, S. Karger Verlag, Basel, 1978.
3. Aebi, H. : Einführung in die praktische Biochemie, S. Karger Verlag, Basel 1982.
4. Rick, W. : Klinische Chemie und Mikroskopie, Springer, Berlin, 1977.
5. Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie, Eine Dokumentation, 1979.
6. Löhner, L. : Über Individualstoffe und biochemische Individualspezifität, Pflügers Arch. Ges. Physiol. 198, 490, 1923.

7. Williams, R. : Biochemical Individuality, John Wiley-Sons, New York, N.Y., 1956.
8. Williams, G.Z., et al. : Biological and analytical components of variation in long terms studies of serum constituents in normal subjects. *Clin. Chem.* 16, 1016, 1022, 1028, 1970.
9. Young, D.S., et al : Biological and analytic components of variation in long-term studies of serum constituents in normal subjects. *Clin. Chem.* 17, 403, 1971.
10. Statland, B.E., Wirkel, P., and Bokelund H : Factors contributing to intra-individual variation of serum constituents (1), *Clin. Chem.* 19, 1374, 1973.
11. Statland, B.E., Wirkel, P : Variations of cholesterol and total lipid concentrations in sera of healthy young men. *Am. J. Clin. Pathol.* 66, 935, 1976.
12. Statland, B.E., Bokelund, H., and Winkel, P. : Factors contributing to intra-individual variation of serum constituents. *Clin. Chem.* 20, 1513, 1974.
13. Caraway, W.T. : Chemical and diagnostic specificity of laboratory tests. *Am. J. Clin. Pathol.* 37, 445, 1962.
14. Gochman, N., and Givelber, H. : Automated simultaneous microdetermination of calcium and magnesium by atomic absorption. *Clin. Chem.* 16, 229, 1970.
15. Harris, E.K., and DeMets, D.L. : Estimation of normal ranges and cumulative proportions by transforming observed distributions to Gaussian form. *Clin. Chem.* 18, 605, 1972.
16. Harris, E.K. : Effects of intra-and interindividual variation on the appropriate use of normal ranges. *Clin. Chem.* 20, 1535, 1974.
17. Pickup, J.F., Harris, E.K., Kearns, M., and Brown, S. : Intraindividual variation of some serum constituents and its relevance to population-based reference ranges. *Clin. Chem.* 23, 842, 1977.
18. Dybkaer, R., and Grasbeck, R., Theory of reference values. (Editorial.) *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 32, 1-7, 1973.
20. Merck, E. : *Klinisches Labor*, Darmstadt, 1970.
21. Galen, R.S. : The normal range, *Arch. Pathol. Lab. Med.* 101, 561-5, 1977.
22. Grannis, F.G., Lott, J.A. : A Technique for determining the probability of abnormality, *Clin. Chem.* 24/4 640-651, 1978.
23. Guavin, P. et al : Reference values applicable to 12 serum parameters : studie carried out on an active population of the Quebec area, *Union. Med. Can.* 105 (11) 1714-7, 1976.
24. Haschen, R.J. : *Enzymdiagnostik*, Gustav Fischer Verlag, 1970.
25. Buddecke, E. : *Pathobiochemie*, Walter de Gruyter Co. Berlin, 1983.
26. Bauer, R. : *Humangenetik Klinische Biochemie*, Walter de Gruyter Co. Berlin, 1978.
27. Williams, G.Z., Widdowson, G.M., and Penton, J. : Individual character of variation in time-series studies of healthy people (II). Differences in values for

- clinical chemical analytes in serum among demographic groups, by age and sex, *Clin. Chem.* 24/2, 313-320, 1978.
28. Sahli, H. : *Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden für Studierende und praktische Aerzte*, Leipzig. Wien : Deuticke, 1894.
 29. Gentzkow, C.J. : An accurate method for determination of blood urea nitrogen by direct nesslerisation, *J. Biol. Chem.* 143 : 531, 1942.
 30. Henry, R.J., Sobel, C. and Kim, J. : A modified carbonate phosphotungstate method for determination of uric acid and comparison with the spectrophotometric uricase method, *Am. J. Clin. Path.* 28 : 152, 1957.
 31. Jauk, F. : *Kurze Laboratoriumdiagnostik*, Urban Schwarzenber, München, 1974.
 32. Rapoport, S.M., Raderecht, H.J. : *Physiologisch chemisches Praktikum*, VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 1972.
 33. Burke, W., Diamondstone, B.I., Velapoldi, R.A., and Menis, O. : Mechanisms of the Liebermann Burchard and Zak color reactions for cholesterol. *Clin. Chem.* 20, 794, 1974.
 34. Weichselbaum, C.T. : An accurate and rapid method for the determination of proteins in small amounts of blood serum and plasma, *Am. J. Clin. Path.* 16 : 40, 1946.
 35. Annino, J.S. : *Clinical Chemistry*, Little Brown and Co. Boston, 1960.
 36. Reitman, S., Frankel, S. : *J. Clin. Path.* 28, 56, 1957.
 37. King, E.J. and Armstrong, A.R. : A convenient method for determining serum and bile phosphatase activity. *Can. med. Ass. J.* 31, 376, 1934.
 38. Paschen, K. : *Die Bestimmung des Calciums und seiner fraktionen im Serum*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1975.
 39. Eastham, R.D., Peheim, E. Colombo, J.P. : *Interpretation Klinischchemischer Laborresultate*, S. Karger Verlag Basel, 1981.
 40. Mager, M. and Farase, G. : What is true blood glucose, *Techn. Bull. Regist. Med. Tech.* 35, 104, 1968.
 41. Rifkind, B.M., Segal, D. : Lipid research clinics program reference values for hyperlipidemia and hypolipidemia, *Jama*, 250, 1869-1872, 1983.
 42. Henry, R.J., Chiamori, N., Golub, O.J. : Revised spectrophotometric methods for the determination of GOT, GPT and LDH. *Am. J. Clin. Pathol.* 34, 381, 1960.
 43. National Cholesterol Education Program Report of the expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol. in adults draft, Bethesda MD, NIH, 1987.
 44. Weber, II., Wegmann, T. : *Atlas der klinischen Enzymologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1968.
 45. Thiele, H.J. : *Klinische Chemie*, VEB, Verlag Volk und Gesundheit, Berlin, 1975.
 46. Laurenzi, M., Maicini, M. : Plasma lipids in elderly men and women, *European Heart Journal*, 9. Supp. D. 69-74, 1988.
 47. Zöllner, N. : Auswirkungen des Ernährungszustandes; in Lang, Rick und Roka, *Optimierung der Diagnostik*. Springer, Berlin, 1973.

İNCE VE KALIN BARSAK TÜMÖRLERİNDE TRANSABDOMİNAL ULTRASONOGRAFİNİN DEĞERİ

S. Karayalçın*

A. Dökmeçi**

N. Örmeci***

A. Reşit****

Ö. Uzunlumoğlu*****

Abdomenin sonografik tetkiki 1970 başlarında bazı organlarda (karaciğer, safra kesesi, safra yolları) başarılı olarak uygulanırken barsakların sonografik tetkiki iyi sonuçlar vermemekteydi (1). Sonraki yıllarda kullanılmaya başlayan aletlerdeki teknik gelişmeler ve birçok araştırmacının «pseudokidney» (yalancı böbrek) veya «target» (hedef) belirtilerini göstermesinden sonra barsakların sonografik incelemesine ilgi artmıştır (2.3). Bu konu ile ilgili ilk yayınlar özellikle mide tümörleri üzerine yoğunlaşırken daha sonraları kolon ve ince barsaklara ait patolojik sonografik bulguları içeren incelemelerde sıklıkla tarif edilmeye başlamıştır (4). Özellikle son yıllarda çeşitli gastrointestinal şikayetler ile gelen hastalarda ilk görüntüleme yöntemi olarak ultrasonografinin tercih edilmeye başlanması, gastrointestinal kanal patolojilerinin sonografi ile uğraşanlar tarafından iyi tesbit edilip doğru yorumlanmasını gerektirmektedir.

Uzun yıllar kolon tümörlerinde tanı klasik olarak kalın barsağın baryumlu radyolojik incelemesi ile konulup kesin tanı operasyonda çıkartılan parçanın histopatolojik incelenmesi ile olmuştur. Sonraki yıllarda tanı yöntemleri arasına kolonoskopi ve kolonoskopik biyopsinin girmesi artık ameliyat öncesi kesin histopatolojik tanının bilinmesine ve operasyonların daha bilinçli yapılmasına yol açmıştır.

İnce barsak tümörlerinin teşhisinde ise baryum ile yapılan radyolojik inceleme gastrointestinal kanalın diğer alanlarında yapılan rad-

* A.Ü. Tıp Fak. Gastroenteroloji Bilim Dalı Araştırma Görevlisi

** A.Ü. Tıp Fak. Gastroenteroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi

*** A.Ü. Tıp Fak. Gastroenteroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi

**** A.Ü. Tıp Fak. Gastroenteroloji Bilim Dalı Araştırma Görevlisi

***** A.Ü. Tıp Fak. Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanı

yolojik çalışmalara göre daha zor ve fazla hata yapılan bir tetkik olmasına rağmen her zaman için en değerli yöntem olarak kalmıştır. Bunun başlıca sebebi ise endoskoplar ile proksimal duodenum ve distal 5 cm.'lik ileum (kolonoskopi sırasında bazen ileoçekal valvulden geriye doğru ileuma ulaşılabilir) dışında ince barsaklardaki patolojilere endoskop ile ulaşmanın ve lezyonlardan biyopsi almanın mümkün olamamasıdır.

Baryumlu radyolojik tetkik ve gastroskopi yanında abdomenin sonografik incelemesinin mide tümörü teşhisi ve tedavisinin yönlendirilmesinde ne kadar değerli olduğunu kliniğimizin yaptığı bir çalışmada göstermiştik (6). Mide tümörleri dışında ince ve kalın barsak tümörlerinde de sonografinin değerli olup olmadığını araştırmanın gerekli olduğunu düşünerek planladığımız bu çalışmanın amacı;

1 : 20 sağlıklı kontrol grubunda ince barsak ve kolona ait normal görüntülerin ve duvar kalınlıklarının tesbiti.

2 : Kliniğimize teşhis amacı ile yatırılan hastalarda rutin ultrasonografik muayene sırasında karın taraması yapılırken barsaklara ait bir patolojinin ortaya konulup konulamıyacağını araştırmak.

3 : Ultrasonografi ile ön tanısını koyduğumuz hastaları radyolojik ve endoskopik olarak inceleyip sonuçlarımızın doğruluğunu kontrol etmek.

4 : Transbdominal sonografinin ince ve kalın barsak tümörlerinin tanısındaki değerini ve diğer klasik yöntemler arasındaki yerini tesbit etmektir.

MATARYEL VE METOD

Bu çalışmamızda prospektif olarak 20 sağlıklı kişi ve 38 hasta, 1986-1988 yılları arasında incelendi. Hasta grubunu kliniğimize teşhis ve tedavi amacı ile yatırılan ve sonografik muayene öncesi tanısı konulmamış vakalar oluşturdu. Hastaların 26'sı erkek 12'si kadın olup yaş ortalaması 48 (15-80) dir.

En az 8 saat açlıktan sonra sonografik incelemeye gelen hastalarda parankimatöz organların tetkikinden sonra abdomen pelvise kadar tarandı. Tetkikler Toshiba Model SAL 30 ile yapıldı ve görüntüler polaroide alındı. Patolojik bir bulgu (barsak duvarı ile ilgili 10 mm den daha kalın bir yapı) tesbit edilmesi halinde bunun lokalizasyonu ve boyutları ölçüldü. Barsakların taraması yapılırken özellikle hedef belirtisinin (ortası hiperekoik ve çizgi şeklinde periferi hipoekoik ve 10 mm den kalın bir yapı) olup olmadığı veya hedef belirtisi göster-

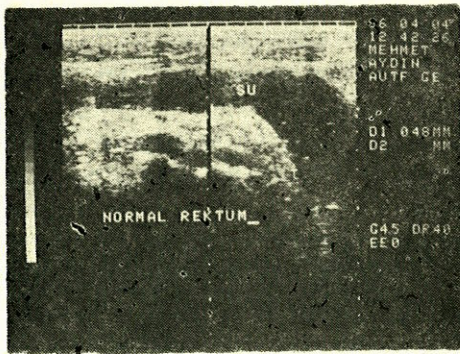
meden gelişmiş solid yapılar arandı. Bu iki görüntüden birinin tesbit edilmesi halinde hastalığın abdomendeki yaygınlık derecesinin ve komplikasyonlarının tesbiti için pelvise kadar tüm organlar dikkatlice tarandı.

Epigastriumda tesbit edilen lezyonları mide tümörlerinden ayırt edebilmek için daha sonra hastalara ağızdan 500-1000 ml kadar su içirildi ve suyun lezyonun içini doldurduğu vakalar mide tümörü olarak kabul edilerek çalışmadan çıkartıldılar. Lezyonun lokalizasyonu ve görüntüsü dikkate alınarak öncelikle kolon patolojisi düşünülen vakalarda hemen bir kere boşaltıcı lavman yapıldı ve arkasından rektal yol ile 1500 ml su verildi ve hasta suyu içinde tutarken muayene tekrarlandı. Uygun görülen vakalardan ultrason eşliğinde Chiba iğnesi ile lezyona ponksiyon yapılarak alınan mataryelde sitolojik çalışma yapıldı.

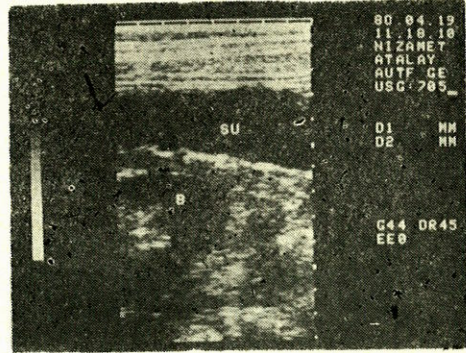
Sonografik incelemeden sonra koyulan ön tanıya göre hastalara uygun baryumlu radyolojik tetkik seçildi ve daha sonrada edoskopik tetkik fiberoptik kolonoskoplar ile yapılarak histopatolojik incelemeler için biyopsiler alındı.

BULGULAR

Sağlıklı 20 kontrolde duodenum, ince ve kalın barsaklara ait normal görüntü ve değerler tesbit edildi. Buna göre ince barsaklar ve kolona ait normal duvar kalınlıkları ortalama 3,1 mm bulundu. Rektal yoldan kolon su ile doldurulduktan sonra yapılan incelemelerde kolon duvarına ait görüntüler çok daha detaylı olarak incelendi (Resim 1,2,3).

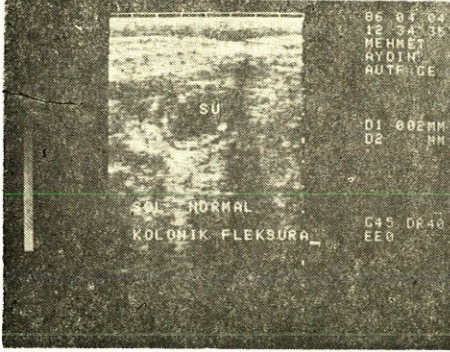


Resim 1 : Rektal yoldan su verildikten sonra sonolusant olarak doldurulmuş normal rektum.

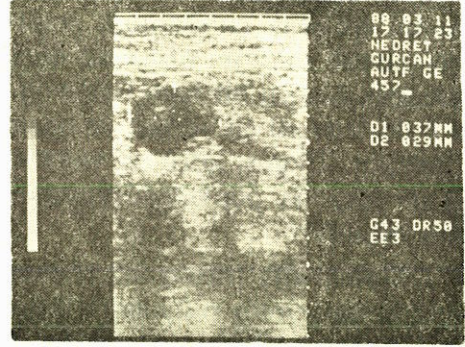


Resim 2 : Splenik fleksura hizasında içi su (sonolusant alan) ile dolu kolon ve sol böbrek (B).

Bu şekilde tesbit edilen 38 gastrointestinal kanal patolojisinden 24 tanesinin kolon tümörü olduğuna karar verildi. Bu gruptaki hastaların yaş ortalaması 52 olup 15 erkek ve 9 kadın hastadan oluşmaktaydı. Hastalarımızda şikayet olarak karın ağrısı (16/24), zayıflama (19/24), barsak alışkanlığında değişme (8/24) gastrointestinal kanama (6/24) mevcut olup fizik muayenede 8 hastada kitle palpe edildi. Şikayetlerin devamı ortalama 9 ay (3-24 ay) kadardı.



Resim 3 : Splenik fleksuranın transvers kesiti; Ortada rektal yoldan verilen su ve bunun periferinde 2 mm kalınlığında hipoekoik halka (normal kolon duvarı).



Resim 4 : Sağ alt kadrana lokalize atipik hedef belirtisi; Periferinde neoplastik infiltrasyon alanına tekabül eden 18 mm kalınlığında hipoekoik alan ve ortada çizgi şeklinde hava ve muküsten oluşan hiperekoik alan.

Sonografik bulgular iki ana grupta incelendi;

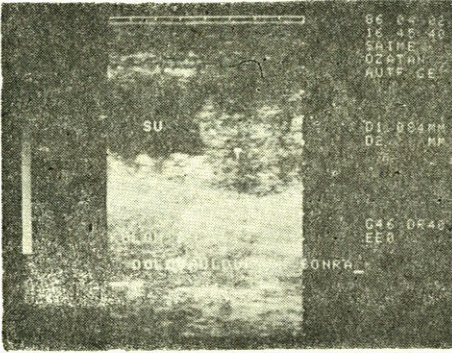
A : Kolon tümörünün kendisine ait sonografik bulgular :

1 : Atipik hedef belirtisi : Vakaların büyük çoğunluğunda (19/24) görüldü (Resim 4). Tümörün lokalizasyonuna göre farklı alanlarda bu görüntü tesbit edildi. 10 vakada göbeğin sağında, periferde, üstte ve altta (sağ kolona ait), 8 vakada göbeğin solunda, periferde, daha çok göbeğin altında (sol kolon ve sigma tümörleri), 1 vakada epigastriumda (transvers kolon) atipik hedef belirtisi bulundu. Rektal yoldan su verdikten sonra suyun bu yapının ortasını doldurması en tipik özelliklerden biriydi (Resim 5). Atipik hedef belirtisinin kalınlığı ortalama 25 ± 12 mm olup, lezyonun uzunluğu ise ortalama 72 ± 35 mm bulundu.

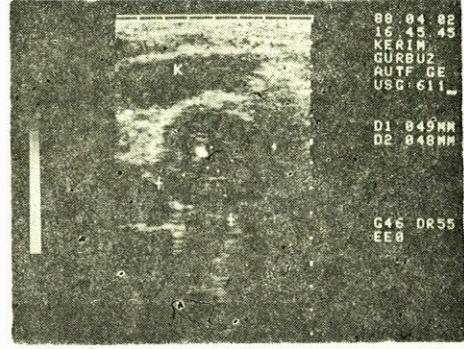
2 : Atipik hedef belirtisi göstermeyen solid yapı : 5 vakada görülen bu solid yapının kalınlığı ortalama 35-80 mm arasında değişiyordu ve su verildikten sonra lezyonun içine suyun dolmadığı dikkati çekmekteydi (Resim 6).

B : Primer tümör dışı ek bulgular : 13/24 vakada tesbit edilmiştir ki bunlar;

- | | |
|---|-------------|
| 1 : Karaciğer metastazları | : 8/24 |
| 2 : İntraabdominal lenf bezi büyümesi | : 8/24 |
| 3 : İleus | : 2/24 |
| 4 : Apse (Karaciğer ve retroperitoneum) | : 2/24 |
| 5 : Glob vezikal ve hidronefroz (Resim 7) | : 2/24 |
| 6 : Peritonda sıvı | : 2/24 dir. |

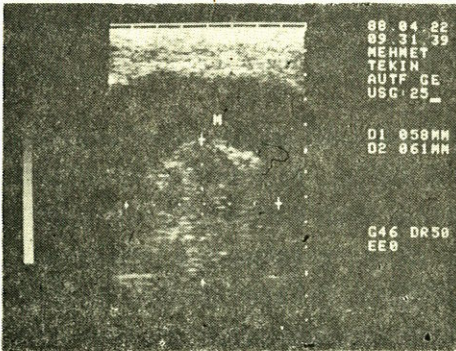


Resim 5 : Tümör dokusu (T) ve bunun sağ yan tarafını (lümeni) dolduran su.

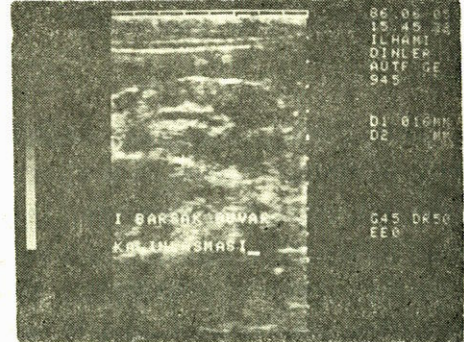


Resim 6 : Sol alt kadranda atipik hedef belirtisi göstermeyen solid yapı.

Sonografiden sonra 22/24 hastada kolonun radyolojik tetkiki yapıldı ve 20 vakada tümör tesbit edildi. Vakalardan birinde daha önceden rektum tümörü için rektum rezeksiyonu yapıldığından, diğerinde ise cekumda yerleşen tümörün hemen yanında retroperitoneal



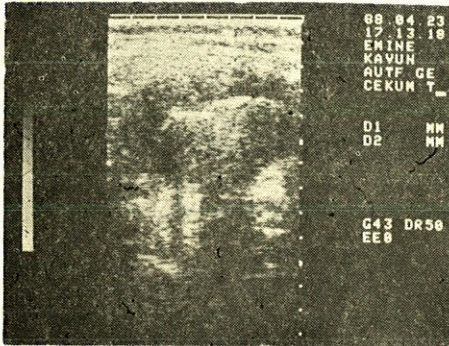
Resim 7 : Mesane (M) boynunu tümü ile infiltre edip glob vezikal oluşturan solid yapı.



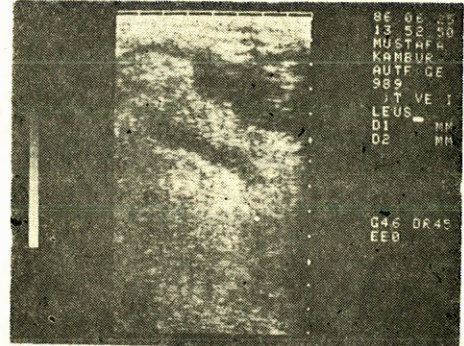
Resim 8 : Duvar kalınlığı 16 mm olan ve ortada tübüler sonolusent bir yapı şeklinde lümeni görülen ince barsak segmenti (lenfoma).

alanda apse bulunduğundan kolon grafisi uygun görülmemiş ve bu hastaların sonuçları cerrahi ile doğrulanmıştır.

Radyolojik tetkikten sonra kolonoskopik inceleme 16/24 vakada yapıldı ve lezyonlara ulaşılıp hepsinden biyopsi alındı. Histopatolojik olarak hepsinde adeno karsinoma tesbit edildi. Apse olan iki vaka-ya, rektumu rezeke olan hastalara ve muayeneyi kabul etmeyenlere kolonoskopik inceleme yapılmadı. Endoskopik inceleme yapılamayan vakalarda (8 vaka) ultrasonografi eşliğinde Chiba iğnesi ile lezyonlardan aspirasyon sitolojisi yapıldı ve birinde anaplastik karsinoma diğerlerinde ise adeno karsinoma tesbit edildi. Ayrıca 5 hastaya endoskopik muayeneden daha önce ultrasonografi ile tanı koyulduğu anda aspirasyon sitolojisi yapıldı ve hepsinde adeno karsinoma tesbit edildi. Lezyonlara ponksiyon sırasında ve sonraki takiplerde bir komplikasyona rastlanılmadı.



Resim 9 : Hipoekoik 37 mm çapında solid bir yapı ve sol tarafında hafif oranda genişlemiş ince barsak lümeni (leiomyoma).



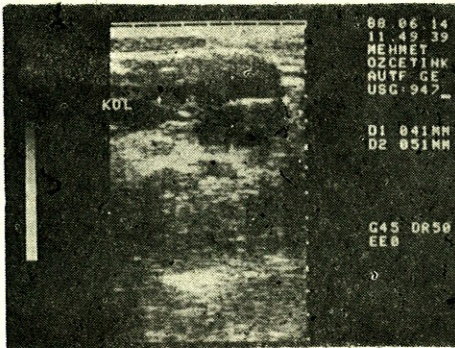
Resim 10 : İnce barsak lümeninde 45 mm ye kadar varan genişleme ve bunun yüzeye yakın duvarında hipoekoik infiltrasyon (ileumda Adeno Ca).

Sonografik olarak gastrointestinal kanala ait atipik hedef belirtisi tesbit edildikten sonra hem ağızdan verilen su, hemde rektal yoldan verilen su ile doldurulamayan lezyonların ince barsaklara ait olabileceği düşünüldü. Bu şekilde tesbit edilen 14 hastanın yaş ortalaması 44 olup 11 erkek ve 3 kadından oluşmaktaydı. Şikayet olarak zayıflama (14/14), ateş (13/14), ağrı (7/14), barsak alışkanlığında değişme (5/14), gastrointestinal kanama (3/14) tesbit edilen hastaların 5 tanesinde fizik muayenede kitle palpe edildi. Şikayetlerin devam süresi ortalama 5 ay 1-12 ay) kadardı. Sonografik bulgular iki ana grupta incelendi.

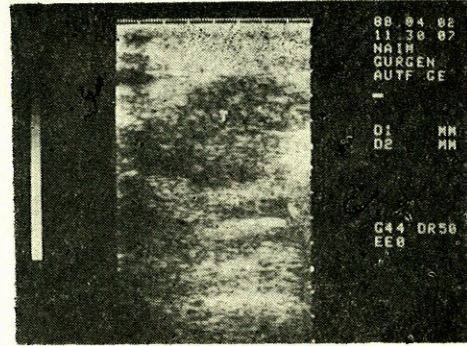
A : İnce Barsak tümörünün kendisine ait bulguları :

1 : Atipik hedef belirtisi : 10/14 vakada görüldü. Lokalizasyon olarak belirli bir alanı seçmemişlerdi. Ancak duodenumun proksimalini tutan 4 vakada patolojik görüntü her zaman sağ üst kadranda safra kesesi lojunun hemen altında tesbit edildi. Lezyonlarda duvar kalınlığı ortalama 18 ± 5 mm olup, lezyonların büyüklüğü ise ortalama 58 ± 20 mm tesbit edildi. 5/14 vakada birden fazla atipik hedef belirtisi görüldü.

2 : Atipik hedef belirtisi göstermeyen solid yapı : 4/14 vakada görüldü. Burada ince barsakların uzun eksenine paralel olarak her iki duvarda belirgin hipoekoik duvar kalınlaşması (18 ± 4 mm) ve ortada kısmen açık olarak içi sekresyonla dolu görülen barsak lupları dikkati çekti (Resim 8). Ayrıca bir vakada (ileumda leiomyoma) sol üst kadranda 25 mm çapında yuvarlak hipoekoik bir yapı ve proksimalindeki barsak ansında hafif olarak genişleme görüldü (Resim 9).



Resim 11 : Kolodokta (KOL) genişleme ve hemen distalinde 51 mm çapında atipik hedef belirtisi (duodenumda lenfoma).



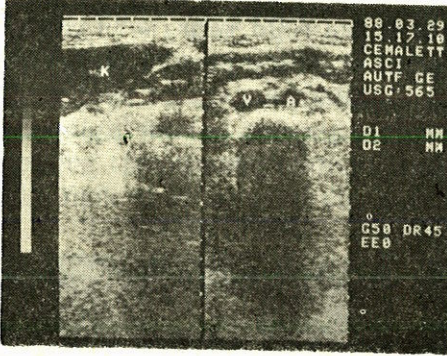
Resim 12 : Aortanın hemen üzerinde hipoekoik solid yapı. Kolonlara (K) su verdikten sonra bu yapının içine su girmediği görüldü (Retroperitoneal alanda implantasyona bağlı nüks kolon tümörü).

B : Primer tümör dışı ek bulgular : 10/14 vakada tesbit edildi;

- | | |
|--|--------|
| 1 : Karaciğer metastazı | : 8/14 |
| 2 : Lenf bezi büyümesi (Retroperitoneum ve mezoda) | : 8/14 |
| 3 : Splenomegali | : 5/14 |
| 4 : İleus (Resim 10) | : 3/14 |
| 5 : Karında sıvı | : 3/14 |
| 6 : Ekstrahepatik kolestaz (Resim 11) | : 1/14 |

İnce barsak tümörüne ait görüntülerin eko paterni ile kolon tümörüne ait görüntülerin ekopaternali arasında belirgin bir farklılık tesbit edilmedi. Ancak ince barsakların retroperitoneal olmamasından dolayı tekrarlanan muayeneler sırasında görüntünün yer değiştirebileceği fark edildi.

Sonografik çalışmadan hemen sonra 10/14 vakada ince barsak radyolojik tetkiki yapılabildi ve bunların 7 tanesinde patoloji ortaya koyulabildi.



Resim 13 : Transvers kolonun büyük bir kısmını tutan crohn hastalığı (V= Vena Kava A=Aorta, K=Karaciğer). -

Radyolojik olarak duodenumun atake görüldüğü 5 hastada endoskopi yapıldı ve 4 tanesinde lezyona ulaşılabilip biyopsi alındı. Geri kalan 10 hastadan 9'una perkütan Chiba iğnesi ile girildi ve sitolojik tetkik için mataryel aspire edildi. İnce barsak tümörlerimizde histopatolojik olarak 8 non-hodgkin Lenfoma, 4 adeno karsinoma, 1 hodgkin lenfoma 1 vakada leiomyoma (post operatif tanı) görüldü. Biyopsilerden veya kitleden yapılan ponksiyonlardan sonra hiçbir komplikasyona rastlanılmadı.

TARTIŞMA

Gastrointestinal kanala ait herhangi bir şikayet ile doktora başvuran bir hastada anamnez, fizik muayene ve klasik rutin laboratuvar testlerinden sonra ilk yapılacak ileri tetkik yöntemlerinden birisi tüm abdomen ultrasonografisidir (5). Bunun amacı hastaların mevcut şikayetlerinin karın içindeki hangi organdan kaynaklandığını mümkünse gösterebilmektir. Bu ucuz, hastaya zararsız, kolay yapılan ve bir muayenede birçok organın aynı anda tarandığı yöntemde bir patolojinin tesbiti, doktoru gereksiz tetkiklerden kurtararak ileri tetkik-

lerin daha iyi yönlendirilmesini sağlayacaktır. Bundan dolayı ilk yapılan sonografik tetkik ne kadar doğru ise sonuca gitmek o kadar kolay olacaktır.

Barsaklara ait normal ve patolojik sonografik görüntüler artık bugün için iyi bilinmektedir (6). Birçoklarının da kabul ettiği gibi normal barsak duvarı ortalama 3-5 mm dir (7). Barsaklara ait görüntülerin iyi elde edilmesini en fazla bozan faktör intestinal havadır. Havanın oluşturduğu hiperekoik yapılar ve bunun akustik gölgelerini azaltmanın en iyi yöntemi barsakları ağızdan veya rektal yoldan su ile doldurup incelemektir. Biz kliniğimizde herhangi bir barsak duvarında 5-10 mm arasında tesbit edilen kalınlaşmayı şüpheli 10 mm nin üstündeki kalınlaşmaları ise patolojik olarak değerlendiriyoruz.

Barsak duvarında iltihabi veya neoplastik bir infiltrasyondan dolayı ortaya çıkan en önemli bulgu atipik hedef (target) belirtisidir (Resim 4). (8). Bu yapının periferini hipoekoik bir yapı (Patolojik dokü) oluştururki kalınlığı en aşağı 5 mm dir. Yapının ortası ise düzensiz hiperekoik (hava ve müküs) bir alandan oluşur. Görüntü içinde peristaltik aktivite tesbit edilmez. Bu yapının tesbitinden sonraki ilk yapılacak işlem hangi barsak segmentini temsil ettiğini anlamaktır. Ağızdan su içirildiğinde yapının hemen su ile dolması lezyonun mide ile ilişkili olduğunu gösterirken (9), dolmaması kolon veya ince barsak patolojisi düşündürür. Bu anda hastaya rektal yoldan su verilmesi ve lezyonun bu şekilde su ile doldurulması ise patolojinin kolonlarda olduğunun en büyük delilidir. Hiçbir şekilde su ile doldurulamayan görüntüler ise ince barsağa ait olabilir. Biz kendi çalışmamızda 19/24 kolon tümöründe ve 10/14 ince barsak tümöründe bu görüntüyü tesbit edebildik. İster ince barsağa ister kolona ait olsun aralarında ultrasonik görüntü olarak hiçbir fark yoktu.

Atipik hedef belirtisi olmadan görülen hipoekoik solid yapılar (Resim 6) genellikle patolojinin ekstraluminal olduğuna veya subseröz ilerlediğine bir işarettir (10). Gerçektende bu şekilde tesbit edilen kolon tümörü vakalarının daha önceden rezeke edilmiş ve sonradan barsak mezosunda implantasyon metastazı şeklinde büyüyen tümörler olduğu anlaşılmıştır (Resim 12). Bu vakalarda baryumlu radyolojik inceleme ve kolonoskopi negatif sonuç verirken, ekstraluminal yapılar sonografik olarak çok net değerlendirilip mevcudiyetleri cerrahi olarak kanıtlanmıştır. İnce barsaktaki leiomyoma ise subseröz

ilerliyen bir patoloji olduğundan bu şekilde bir görüntü vermiştir (Resim 9).

Primer tümöre ait bu iki bulgudan sonra hastalarda ek bulguların aranması çok önemlidir. Bu sayede hastalığın yaygınlık derecesi ve komplikasyonları iyice belirlenebilir ve sonografik evreleme mümkün olur (11,12). Ek bulgular içinde en değerli olanı ve tedaviyi değiştirebileni karaciğer metastazlarıdır. Bundan dolayı karaciğer metastazlarının yeri, çapı ve sayısı belirtilmelidir. Bundan başka karında sıvının mevcudiyeti (peritona yayılımı), tedaviyi önemli ölçüde değiştiren bir bulgudur. Bazen hastalardaki ilk klinik bulgu ileusdur. Bu şekilde başvuran 5 hastamızda ileusun mevcudiyeti [dilate (>3 cm) barsak anslarının tesbiti] gösterildikten (Resim 10) sonra sebebi de bulunabilmiştir. 1 vakamızda sağ kolonda tümör ve bunun hemen yanında perirenal alanda bir sonolusent alan (kolleksiyon) tesbit ettik ve bu loja yapılan ponksiyonda apse materyelinin gelmesi ile hastaya kolonoskopi veya kolon grafisi gibi o anda mortaliteyi arttırabilecek tetkikler yapmadan cerrahiye vererek uygun ve erken tedavisini sağlayabildik. Bütün bunlardan dolayı primer tümöre ait bulgular yanında ek bulguları da dikkatli bir şekilde arayıp rapor etmek gerekmektedir.

Primer tümörün tesbiti, lokalizasyonunun yapılması ve hastalığın yaygınlık derecesinin tesbitinden başka ultrasonografi preoperatif histopatolojik tanıya gitmede çok değerli bir yol gösterici olmuştur. Kolonoskopi yapılamayan bazı vakalarda ve ince barsak tümörlerinin çoğunda perkütan ponksiyon ile elde edilen materyalin sitolojik incelenmesi tanı koymada çok yardımcı olmuştur. Bu şekilde preoperatif tanıları kesinleşen vakalarda gereksiz cerrahi müdahalelerden kaçınmak mümkün olmuştur. Sonografinin bu alandaki rehberliği özellikle ince barsak tümörlerinde çok değerlidir (13). Vakalarımızın hiçbirinde ponksiyon sonrası bir komplikasyon olmaması bu yöntemin rahatlıkla ve sıklıkla uygulanmasını sağlayabilir.

Bu muayeneler sırasında bazı güçlükler ile karşılaşıldığını da belirtmek gerekmektedir. Bunlardan en önemlisi bazı tesbit edilen patolojik barsak duvarı kalınlaşmalarının ileri tetkiklerinde tümör çıkmamasıdır. Tartışmanın başında da belirtildiği gibi neoplastik olmayan duvar enfiltrasyonlarında aynı görüntüyü vermektedir ve crohn, ulseratif kolitis ve barsak tüberkülozunda benzer görüntüler bildirilmiştir (14,15,16). Bu şekilde tesbit edilen crohn (Resim 13) hastası

ve 1 ulseratif kolitis vakası çalışmaya dahil edilmemiştir. Bir diğer sorun ise tesbit edilen primer tümöre ait görüntünün lokalizasyonunun doğru yapılamamasıdır. Özellikle 3 vakada hastada ince barsak tümörü olmasına rağmen lezyon kolonlarda zannedilmiştir. Bunun en önemli sebebi kolonların yeterli miktarda su ile doldurulamamasıdır. Üçüncü önemli sorun ise rektumda ilk 10 cm de lokalize tümörlerdir. Kliniğimizde incelenen ve ultrasonografik tetkiki yapılmış rektum tümörleri retrospektif olarak incelendiğinde bu süre içinde 5 vakanın (% 11 false negative) normal olarak rapor edildiği görülmüştür. Bunun en önemli sebebi ise rektum bölgesinin pubisin hemen üstünden görüntülenmesinin teknik olarak çok zor olmasıdır. Bundan dolayı rektal tümörlerin ortaya konmasında transrektal uygulanan probe'lar kullanılmaktadır (17). Bu bilgiler ışığı altında transabdominal incelemelerde rektum lezyonlarının rahatlıkla gözden kaçabileceğini bilerek rektoskopik incelemeye yönelmek gerekir.

Sonuç olarak her ne kadar transabdominal sonografinin bazı zorlukları olsada bugün için kolon ve ince barsak tümörlerindeki faydaları şöyle sıralanabilir :

1 : Teşhiste yönlendiricidir : Çeşitli gastrointestinal şikayetler ile doktora gelen hastalarda ilk tarama yöntemi olarak uygulanırsa şikayetlerin hangi organdan geldiğini tesbit edip uygun ileri tetkiklerin (radyoloji, endoskopi) seçiminde doktoru yönlendirebilir. Bunun dışında özellikle ince barsak tümörlerinin preoperatif histopatolojik tanısının konulmasında ve postoperatif dönemdeki ekstraluminal nükslerin ortaya çıkartılmasında çok değerlidir. Bununla beraber ultrasonik muayene ile gastrointestinal kanala ait patolojilerin ortaya konulabilmesi için alarme edilmiş olmak ve tüm abdomeni inatçı bir şekilde tekrar tekrar taramak gerekir.

2 : Tedavide yönlendiricidir : Primer lezyon tarif edildikten sonra aynı seansta hastalığın yaygınlığı ve komplikasyonları gösterilip sonografik evreleme ile objektif bir tedavi planı çizilmesini sağlayabilir.

Bütün bu sonuçların ışığı altında, transabdominal ultrasonografinin barsak tümörlerinin teşhis ve tedavisinin yönlendirilmesinde baryumlu radyolojik çalışmalar ve endoskopiye ek olarak kullanılması gereken bir yöntem olabileceğini vurgulamak isteriz.

ÖZET

Transabdominal ultrasonografinin ince ve kalın barsak tümörlerinin teşhisindeki değerini tesbit etmek için yapılan çalışmada 38 hasta değerlendirildi. Barsak ile ilgili atipik hedef belirtisinin (29/38) görülmesi veya abdomende hipoekoik solid yapı (9/38) tesbiti ile tanıya gidilirken patolojik görüntü içine rektal yoldan verilen suyun dolması kolon tümörü için tipikti. Bu şekilde değerlendirildiğinde barsak tümörü tanısında % 11 oranında false negatif sonuç vermekteydi. İnce barsak tümörlerinde sonografi eşliğinde perkütan yol ile elde edilen materyel preoperatif tanıda çok değerliydi. Karaciğer metastazi (17/38), intraabdominal lenf bezi (16/24), asit (5/38), ileus (1/38), apse (2/38) ve ekstrahepatik kolestaz (1/38) sonografide tesbit edilen ek bulgulardı. Bundan dolayı sonografinin barsak tümörü tanı ve tedavisinin yönlendirilmesinde radyoloji ve endoskopi ile birlikte uygulanması gereken değerli bir yöntem olduğu vurgulandı.

SUMMARY

The value of transabdominal ultrasonography in small intestine and colon tumors

The purpose of this prospective study is to evaluate the potential role of transabdominal ultrasonographic examination in the diagnosis of small intestine and colon tumors. Sonography was used as an initial screening procedure for all the patients who were hospitalised in our clinic. During 1986-1988, 38 patients were included in this study having either a pseudokidney sign (29/38) or a hypoechogenic mass (9/38) unrelated to the stomach. Water enema was done and masses demonstrating a close relation with water was considered to be originating from the colon (24/38). Later to confirm our diagnosis radiologic and/or endoscopic examinations were performed. For those beyond the reach of endoscopy percutaneous fine needle aspiration, under the guidance of sonography, was done for sitological diagnosis. All the colon tumors and only 4 cases with small bowel tumor were diagnosed to have adenocarcinoma while the rest were malignant lymphoma and leiomyoma (1 case). Additional sonographic findings (16/38 liver metastasis, 16/38 abdominal lymph node enlargement,

5/38 ascites, 2/38 abscess and 1/38 bile duct obstruction) were observed in 23/38 patients. These results indicate that sonography is a valuable imaging technique for diagnosing and defining the extend of abdominal spread of bowel tumors.

REFERANSLAR

1. Holm HH, Rasmussen SN, Kristensen JK : Errors and pitfalls in ultrasonic scanning of abdomen. Br J Radiology 45 : 835-840, 1972.
2. Walls WJ : The evaluation of malignant gastric neoplasms by ultrasound B-scanning. Radiology 118 : 159-163, 1976.
3. Lutz HT, Petzoldt R : Ultrasonic patterns of space occupying lesions of the stomach and the intestine. Ultrasound Med Biol 2 : 129-132, 1976.
4. Bluth EI, Merrit CRB, Sullivan MA : Ultrasonic evaluation of the stomach, small bowel, and colon. Radiology 133 : 677-680, 1979.
5. Lyttkens K, Forsberg L : Incidental findings of gastrointestinal tumors at abdominal ultrasound examinations. Acta Radiologica Diagnosis 26 : 671-675, 1985.
6. Fleischer AC, Muhletaler CA, James AE : Sonographic patterns arising from normal and abnormal bowel. Radiol Clin North Am 18 : 145-159, 1980.
7. Morgan CL, Trought WS, Oddson TA, Clarck WM, Rice RP : Ultrasound patterns of disorders affecting the gastrointestinal tract. Radiology 135 : 129-135, 1980.
8. Fakhry JR, Berk RN : The «Target» pattern : Characteristic sonographic feature of stomach and bowel abnormalities. AJR 137 : 969-972, 1981.
9. Karayalçın S, Dökmeci A, Uzunalimoğlu O. : Mide kanserinde ultrasonografinin değeri. Ankara Tıp Bülteni 8 : 119-126, 1986.
10. Sandler MA, Ratanaparakarn S, Madrazo BL : Ultrasonic findings in intramural exogastric lesions. Radiology 128 : 189-192, 1978.
11. Derchi LE, Biggi E, Rollandi GA, Cicio GR : Sonographic staging of gastric cancer. AJR 140 : 273-277, 1982.
12. Pahlman L, Adalsteinsson B, Glimelius B : Ultrasound in preoperative staging of rectal tumors. Acta Radiologica Diagnosis 25 : 489-494, 1984.
13. Bluth EI : Ultrasound evaluation of small bowel abnormalities. Am J Gastroenterology 78 : 788-793, 1983.

14. Sonnenberg A. : Erckenbrecht J : Detection of crohn's disease by ultrasound. Gastroenterology 83 : 430-434, 1982.
15. Bluth EI, McVay LV, Gathright JB : Ultrasonic characteristics of ileal tuberculosis. Dis Colon Rectum 28 : 613-614, 1985.
16. Parulekar SG : Sonography of colonic diverticulitis. J Ultrasound Med 4 : 659-666, 1985.
17. Konishi M, Muto T, Takahashi H : Transrectal ultrasonography for the assessment of invasion of rectal carcinoma. Dis Colon Rectum 28 : 889-894, 1985.

ARTİKÜLER KONDROKALSİNOZİS* (Bir olgu nedeniyle)

Ümit Ölmez**

Güner Tokgöz***

Huriye Sencer****

Murat Duman*****

Ömer Kaya*****

«Artiküler Kondrokalsinozis», ilk defa 1958 yılında Zitnan ve Sitaj tarafından bir klinik antite olarak tanımlandı (1,5,11,13,15,16). Daha sonra McCarty ve arkadaşları, sinovia sıvısı ve dokulardan elde ettikleri kristalleri, kompanze polarize ışık mikroskopisi, X ışını difraksiyon ve kızıl ötesi spektrometri tekniklerini kullanarak analiz ettiler ve kalsiyum pirofosfat dihidrat (CPPD) olduğunu gösterdiler. Bu sebepten sendroma «Artiküler kondrokalsinozis», «CPPD kristal depo hastalığı» veya «Psödogut» gibi isimler verildi (1,13,14,15,16).

Seyrek görülen bir hastalık olması, klasik olgulardan farklı bir takım özellikler göstermesi nedeniyle artiküler kondrokalsinozis'li bir olgumuzu yayınlamayı uygun gördük.

OLGU

A.Y. (prot : 276894), 29 yaşında erkek hasta, mesleği : Şoför.

On yıl önce üşüme, titreme ve yüksek ateşle iki dizde birden şişlik, ağrı, ısı artışı, hareket kısıtlılığı olmuş. Hastaneye başvuran hastanın diz ekleminden sıvı alınmış, menisküs lezyonu düşünülmüş, antiromatizmal ilaçlar verilmiş. İki yıl boyunca aspirin, fenil bütazon,

* 6-8 Nisan 1988, II. Türk-Alman Fiziksel Tıp ve Romatoloji Kongresinde tebliğ edilmiştir.

** A.Ü. Tıp Fak. İmmünoloji Bilim Dalı Uzman Araştırma Görevlisi

*** A.Ü. Tıp Fak Genel Dahiliye Anabilim Dalı Başkanı, İmmünoloji Bilim Dalı Profesörü

**** A.Ü. Tıp Fak. Elektron Mikroskopi Ünitesinde, Histoloji-Embriyoloji Bilim Doktoru

***** A.Ü. Tıp Fak. İmmünoloji Bilim Dalı Doçenti

***** A.Ü. Tıp Fak. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

kolşisin düzensiz olarak ağrılı peryodlarda kullanmış, fizik tedavi yapılmış ama diz ağrısı geçmemiş. Hasta ortalama ayda bir ateş, dizlerde artrit tablosuyla seyreden nöbetleri olduğunu, arasıra da omuz, sırt ve belinde ağrı olduğunu söylüyor. Hasta sol dizinde şişlik ve ağrı nedeniyle 1.10.1987 tarihinde kliniğimize yatırıldı.

Hastanın öz ve soygeçmişinde özellik yok.

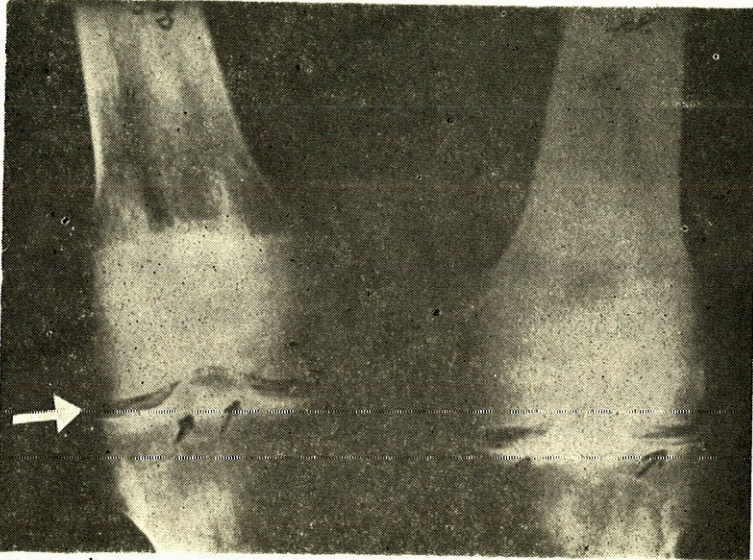
Fizik muayenesinde; sol diz ekleminde hareket kısıtlılığı ve hafif şişlik dışında patolojik bir bulgu yoktu.

Laboratuar tetkiklerinde; hemogram normal, sedimentasyon : 3 mm/s, idrar, üre, ürik asit, kreatinin, açlık kan şekeri, kan elektrolitleri (Na, K, Ca, P, Mg), serum Fe, SDBK, alkalen fosfataz, transaminazlar, bilirübin, kolesterol, total lipid, kan proteinleri protein elektroforezi normal.

ASO, CRP, RF, brusella ve grup aglütinasyon testleri, ANA, ADNA normal. Tiroid fonksiyon testleri, parathormon normal sınırlarda.

Radyolojik tetkikler; akciğer grafisi normal, yüz ön sinüs grafisinde sağ maksiller sinüs kapalı.

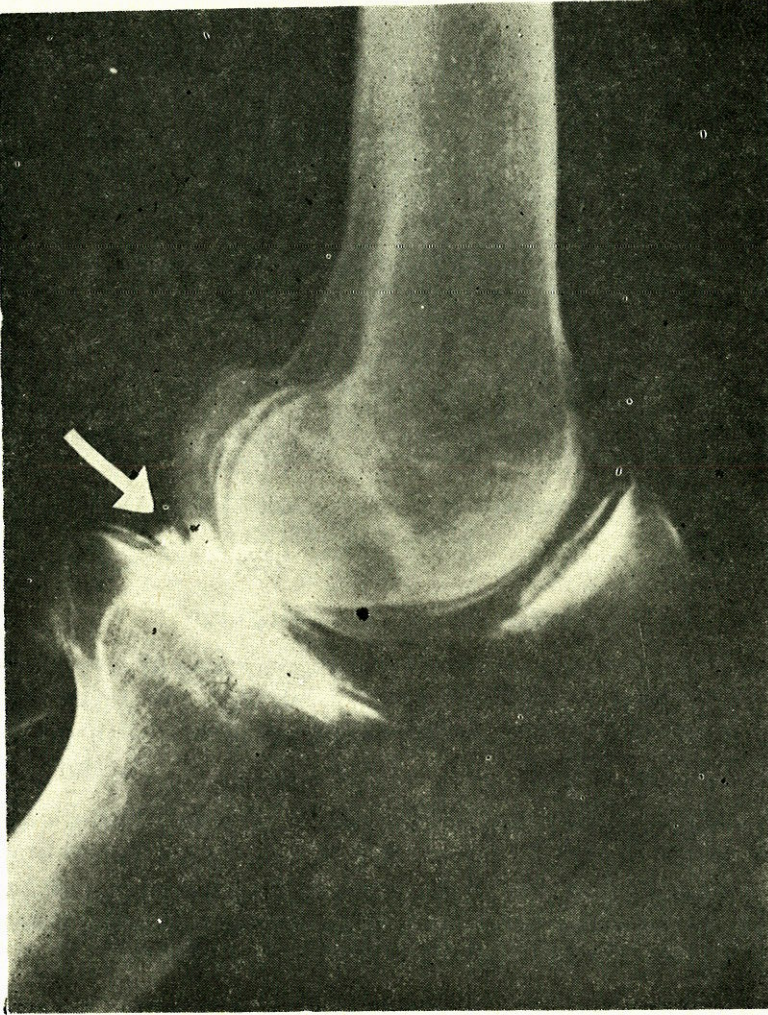
Hastanın tüm kemik ve eklem grafileri incelendi. Bunlar içinde en tipik olarak dizlerde menisküs ve eklem kıkırdağında linear kalsifikasyonlar izlendi (Resim 1,2). Ayrıca kalça, omuz, dirsek, el bilek



Resim 1 : İki dizin ön-arka röntgenogramında menisküslerde ve artiküler eklem kıkırdağında lineer kalsifikasyonlar görülüyor (oklar).

eklemlerinde bilateral eklem kıkırdağında lineer kalsifikasyonlar saptandı. Omurga, temporomandibular ve sakroiliak eklemler normal görüldü.

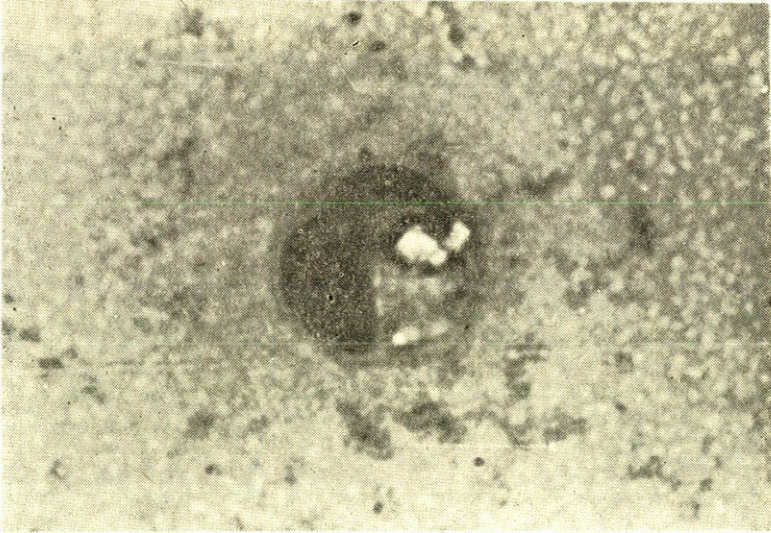
Hastanın sol diz ekleminden ponksiyonla 10 cc sinovia sıvısı alındı. Görünüm berraktı. Sıvının tetkikinde müsin pıhtı oluşumu oldukça iyi idi. Lökosit sayımı $10.000/mm^3$ ve % 62'si polimorf nüveli lökositler, % 2'si lenfosit, % 36'sı monositlerden ibaretti.



Resim 2 : Sol yan diz grafisinde artiküler (hyalin) kıkırdağında yüzeysel tabakası ve menisküslerde (ok) kalsifikasyonlar görülüyor.

Sıvının yaymasının giemsa ile boyanmasıyla ışık mikroskopunda intrasellüler (lökosit içinde) ve ekstra sellüler kristaller görüldü. Şekil ve büyüklükleri CPPD'a uyuyordu. (Resim 3).

Taze sinovia sıvısı herhangi bir işleme tabi tutulmadan polarize ışık mikroskopunda incelendi. Zayıf pozitif çift kırıcı, romboid şekilde, en büyüğü 200 mikron boyunda kristaller görüldü (Resim 4).



Resim 3 : Işık mikroskopunda sinovia sıvısında lökosit içinde kristaller görülüyor (X 640).

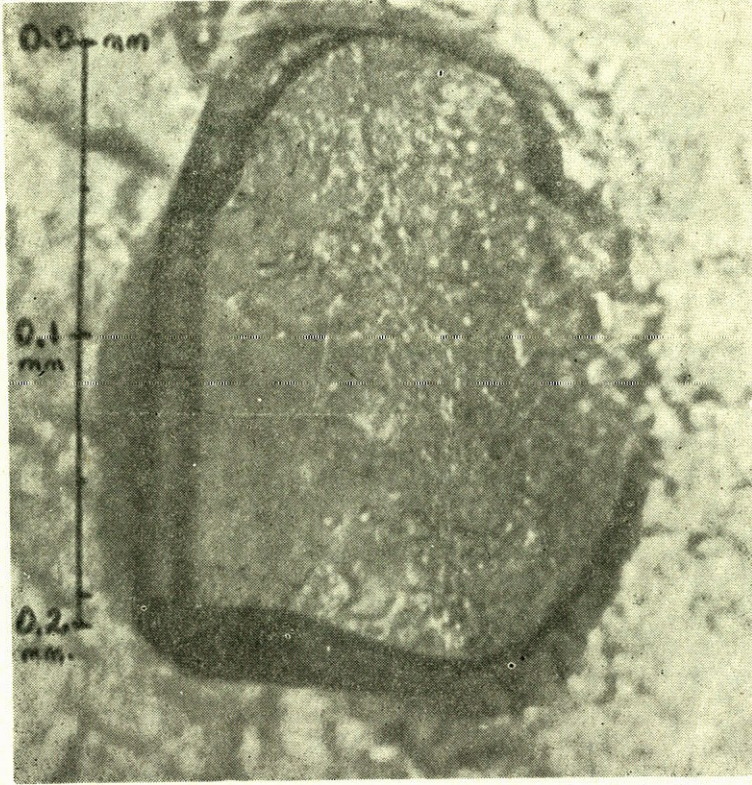
Stereo, ışık ve elektron mikroskobik bulgular :

Stereo mikroskopla yapılan incelemede; sinovial sıvıdan elde edilen pelletin yaklaşık 1/5-1/10'unun, en büyüğü 200 μ m.lik kristallerden ibaret olduğu görüldü. Bu kristaller arasında çubuk şeklinde olana rastlanmayıp, hemen hepsi romboid şekilli idi. (Resim 5).

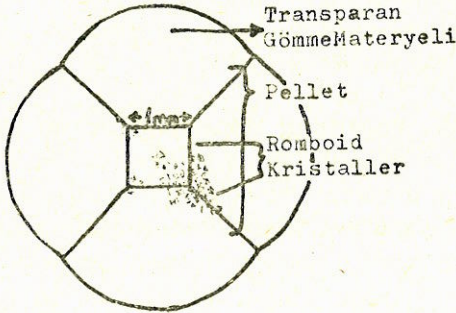
Işık mikroskopla yapılan incelemede; seri kesitlerde, en derinde iri kristaller ve sırasıyla değişen büyüklükte kristaller ile bunları fagosite etmiş hücreler (Resim 6), daha ileri kesitlerde ise daha az yoğun olan ve bir kısmı çok küçük kristaller içeren geniş sitoplazmalı ökromatik-mononükleer hücreler (Resim 7) görüldü.

Elektron mikroskopla, bu mononükleer hücrelerin genellikle aynı morfolojik özelliklere sahip ve çoğunlukla 10 μ m. veya daha geniş hücreler oldukları görüldü (Resim 8). Büyüklükleri 200 μ m. ile 400 Å°

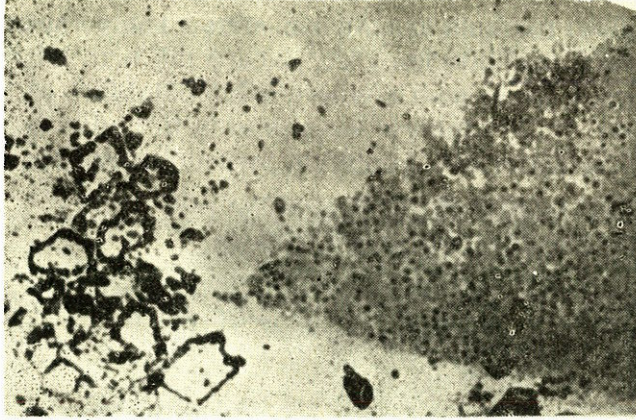
arasında değişen romboid kristallerin; stereo, ışık ve elektron mikroskopik morfolojik özelliklerine göre, kabaca dik açılı köşelerden daha çok olmak üzere, geniş açılı köşelere sahip oldukları görüldü (Resim 5,6,9,10,12) (12). Bu kristallerin kaynaklarda tartışılan delikler şeklinde (holly) görünümünün, kesinlikle tartışılmaz şekilde, elektron ışığı



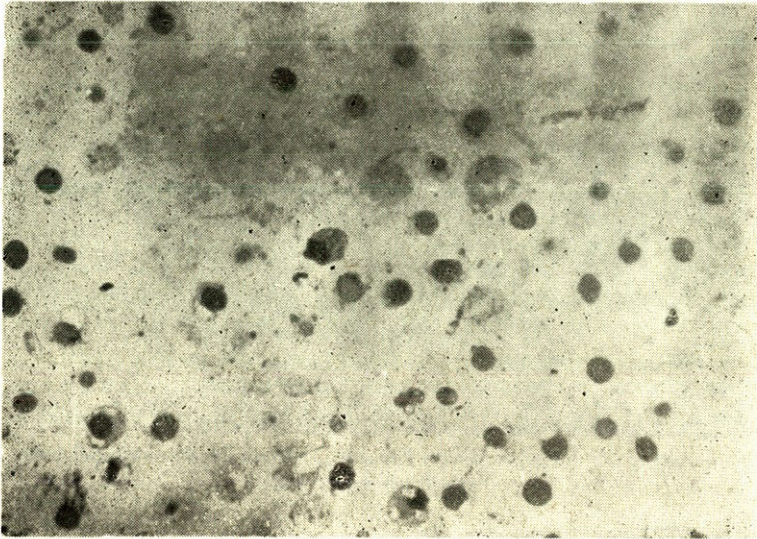
Resim 4 : Polarize ışık mikroskopunda 200 μ m. boyunda zayıf pozitif çift kırıcı, romboid şekilli kristal (X 250).



Resim 5 : Beem kapsülde santrifüjasyonla elde edilen sinovial sıvı pelletinde «romboid» kristaller.

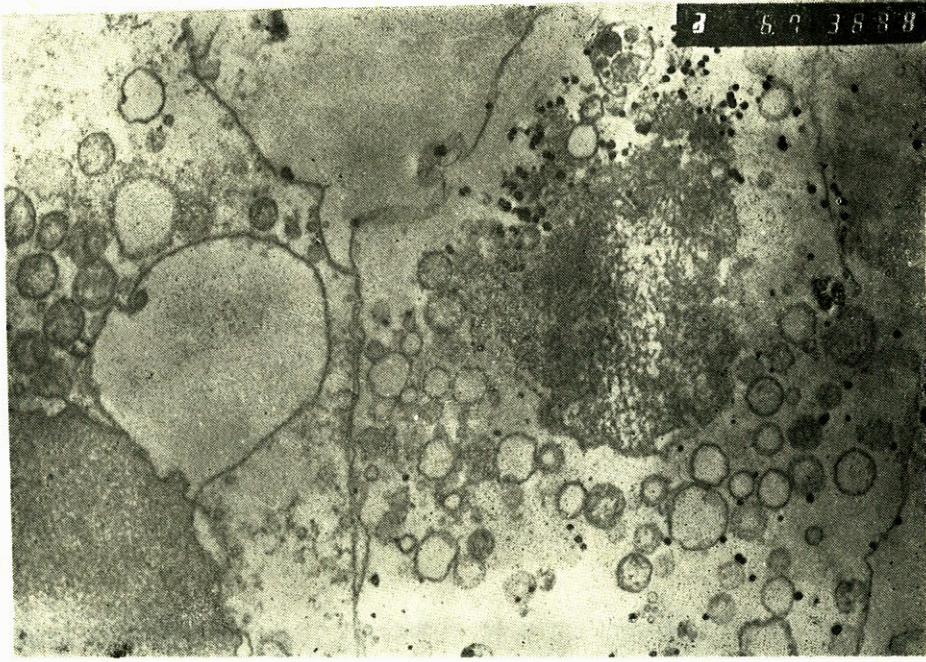


Resim 6 : Resim 5'de görülen bloktan alınan ilk seri 1 μm . lik kesitlerde sağda yaklaşık 100-10 μm . mertebesinde «romboid» kristaller, solda ise yaklaşık 10 μm . mertebesinde «romboid» kristaller, bu kristallerle asosiye hücreler ve diğer hücreler (X 25,2)



Resim 7 : İleri seri kesitlerde, bazılarının sitoplazmasında küçük kristaller bulunan geniş sitoplazmalı mononükleer hücreler (X 160).

nı-kristal etkileşimine bağlı olarak, doğrudan doğruya gözlem sırasında meydana geldiği tarafımızdan gözlemlenmiştir (Resim 10) (12). Gerek 1 μm .lik yarı-ince kesitlerin, gerekse 600-800 Å lük ince kesitlerin alınması sırasında, yaklaşık 10-100 μm . mertebesindeki kristallerin bir kısmı kaynaklarda da belirtildiği şekilde, kaçınılmaz olarak koparak ayrılmakla birlikte, geriye kalan gölge (ghost) ya da boş-



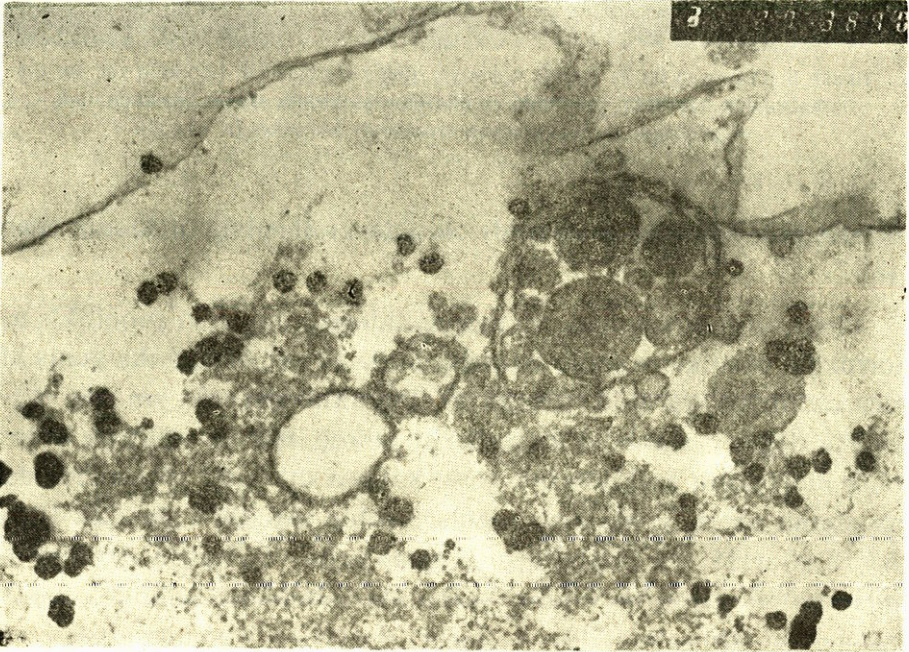
Resim 8 : Yanyana iki ökromatik nükeuslu, geniş sitoplazmalı hücrenin yer yer dış mebranları üzerinde, yakınında ve hücrelerden birinin sitoplazmasında, ışık mikroskopa ayıredilemeyen «romboid» kristaller (X 13.400).

luklarından, hepsinin «romboid» oldukları anlaşılabilir (Resim 6,10).

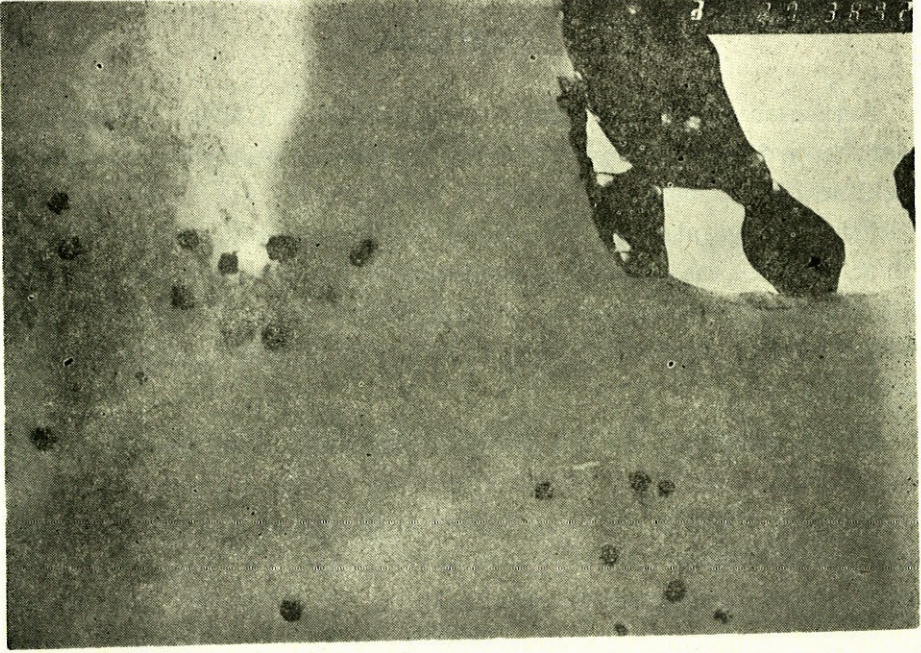
Elektron mikroskopa, bu mononükleer hücrelerin genellikle aynı morfolojik özelliklere sahip ve çoğunlukla 10 μm . veya daha geniş hücreler oldukları görüldü (Resim 8). Büyüklükleri 200 μm . ile 400 A° arasında değişen romboid kristallerin; stereo, ışık ve elektron mikroskopik morfolojik özelliklerine göre, kabaca dik açılı köşelerden daha çok olmak üzere, geniş açılı köşelere sahip oldukları görüldü (Resim 5,6,9,10,12) (12). Bu kristallerin kaynaklarda tartışılan delikler şeklinde (holly) görünümünün, kesinlikle tartışılmaz şekilde, elektron ışını-kristal etkileşimine bağlı olarak, doğrudan doğruya gözlem sırasında meydana geldiği tarafımızdan gözlenmiştir (Resim 10) (12). Gerek 1 μm . lik yarı-ince kesitlerin, gerekse 600-800 A° lük ince kesitlerin alınması sırasında, yaklaşık 10-100 μm . mertebesindeki kristalle-

rin bir kısmı kaynaklarda da belirtildiği şekilde, kaçınılmaz olarak koparak ayrılmakla birlikte, geriye kalan gölge (ghost) ya da boşluklarından, hepsinin «romboid» oldukları anlaşılabilir (Resim 6,10).

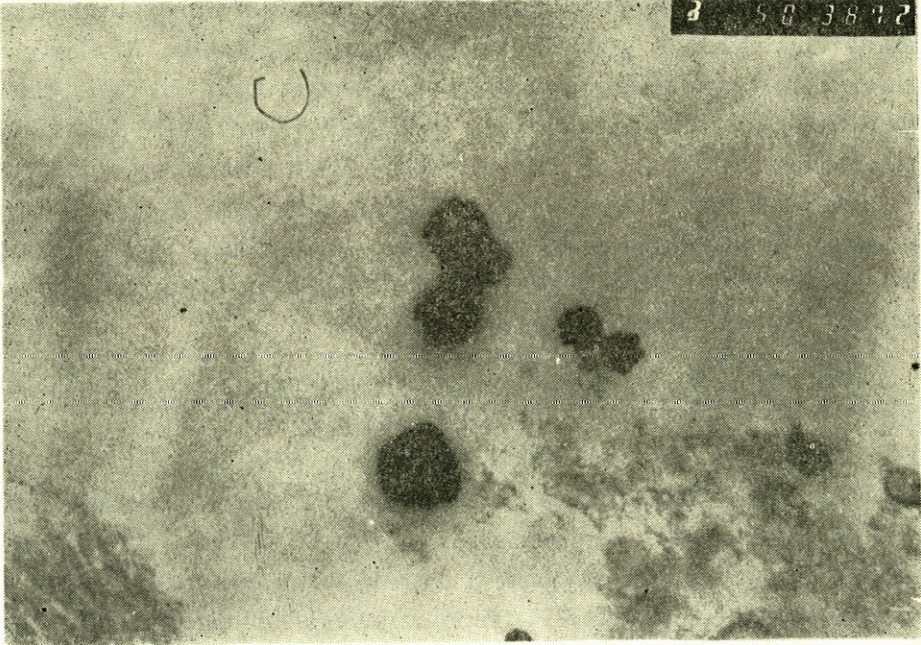
Yaklaşık 400-1000 Å büyüklükte olup, ışık mikroskopa görülmeyen küçük romboid kristaller, serbest halde ve fibrillerle birlikte olabildiği gibi (Resim 10,11), mononükleer hücrelerin sitoplazmalarında ve/veya dış membranları ile ilişkili şekilde oldukları görüldü (Resim 8,9). Elektron mikroskopa fibril gibi görünen yapıların en azından bir kısmının ve bunlarla ilişkili partiküllerin (Resim II), kristal yapılaşması ile ilgisi ve/veya kristal olup olmadığı, ancak üzerinde ileride yapacağımız analitik elektron mikroskopik araştırmaları müteakiben tartışılabilir.



Resim 10 : Sağ üstte holly (delikli) görünümünde, bir kısmı kesit alınması sırasında koparılmış «romboid» kristal, solda ve altta serbest halde ve fibrillerle birlikte küçük romboid kristaller (X 54.000).



Resim 11 : Şekil, köşe ve açıları belirgin, en küçüğü 800 A° olan serbest halde «romboid» kristaller (X 100.000).



Resim 9 : Resim 8'den büyüme (X 54.000).

TARTIŞMA

Artiküler kondrokalsinozis veya psödogut, CPPD kristallerinin eklem kıkırdağında toplanmasıyla meydana gelen bir hastalıktır. Erişkinlerde yaklaşık % 5 sıklıkta görülür (15). 215 kadavranın menisküslerinde yapılan bir çalışmada CPPD veya dikalsiyum fosfat dihidrat (DCPD) kristallerinin insidansı % 5,6 olarak rapor edilmiştir (16). Hastalığın sıklığı, yaşla orantılı olarak artar. Ortalama yaş, bir seride 71,9 (16). başka bir seride 54'dür (II). Erkek/kadın oranı 1,5/1'dir (15,10).

Büyük eklemleri, en sık diz eklemine tutar, menisküsler gibi fibrokartilajinöz bölgelerde CPPD kristalleri birikir, ayrıca el bileğinde; radiokarpal artiküler disk, radiokarpal eklem ve intrakarpal eklemlerde kalsifikasyon izlenir. Sonra sırayla omuz, intervertebral disk, kalça, simfizis pubis, dirsek eklemlerini tutar (11,13,16). Nadiren sakroiliak ve temporomandibuler eklemlerde kalsifikasyonlar bildirildi (6,8,11). Radyolojik görüntü olarak çeşitli eklemlerde artiküler (hyalin) kıkırdağın yüzeyel tabakası ve menisküslerin (fibrokartilaj) kalsifikasyonu şeklinde görülür. Karakteristik görünüm, McCarty ve ark. larının tanımladığı gibi kıkırdakta birçok noktasal depolanmaların lineer olarak düzenlenmesi şeklindedir (11,15,16). Hastalığın asemptomatik seyri sıktır. Akut ataklarla birlikte de seyredebilir. Artrit atakları guta benzediğinden psödogut denmiştir (10,15). Artrit atakları, cerrahi girişim, travma, tıbbi streslerden 2-72 saat sonra başlayabilir. Nöbetler 12 saat - 4 hafta veya daha uzun süre devam edebilir. Abortif nöbetler daha sıktır (15).

Zitnan ve Sitaj, psödogutun etyolojisinde herediter faktörleri düşündüler, genç hastalarda hastalığın daha şiddetli olduğunu gözlediler. Onların 33 hastasının 24'ü 5 aileden gelmekteydi (11,15,16). Çeşitli ülke araştırmacılarının çalışmalarına göre, geçiş, otozomal dominant olmaktadır (15). Bu noktadan hareketle hastalık, kıkırdak metabolizmasının kalıtsal bir defekti olarak yorumlanmıştır. Birçok sayıda metabolik hastalık, CPPD depolanmasıyla birlikte (15), hiperparatiroidi, % 2-15 kadar sıklıkta birlikte görülür, paratiroidektomi-

den sonra, psödogut akut nöbetleri sıktır. Familial hipokalsiürik hiperkalsemi, hemokrcmatozis, hipofosfatazla, hipomagnezemi, hipotiroidizm, periartiküler ve intraartiküler amiloid depolanmaları, gut (% 2-8). Diabetes mellitus (% 32,6), hipertansiyon, hafif azotemi, hiperürisemi (% 20 vakada ürat düzeyi yüksek), ankilozan hiperostozis, romatoid artrit, SLE (5,16), akromegali, kemiğin Paget hastalığı Wilson hastalığı, Okronozis gibi durumlarda eklemlerde CPPD birikimine bağlı kalsifikasyonlar görülebilir. Eklem travması veya cerrahi girişim, yaşlanma ile CPPD depolanma oranı artar (11,15).

Hastalığın sebebi bilinmemektedir (10,13,15). Bir kısım olguların herediter özellik göstermesi, diğerlerinin metabolik hastalıklarla birlikte olması; CPPD kristallerinin, birçok metabolik bozukluklarda son ortak yol olabileceğini düşündürür (10). Russell ve ark. ları hastaların idrar ve plazmalarında inorganik pirofosfat (PPİ) seviyesini normal bulmuş, fakat sinovia sıvısında PPİ seviyesi, diğer artritli hastalardan fazla bulunmuştur. Bu artış, kristal yapımını uyarabilir (10, 15). Kalsifikasyondan sonra sekonder dejeneratif değişiklikler başlar (16). Kristallerin kondrosit ölümü, laküner yırtılma veya travma ile eklem boşluğuna girmesiyle inflamasyon başlar. Eklem boşluğundaki kristaller ağrı yapar, fazla sayıda kristal girerse akut semptomlar başlar. Akut sinoviyal sıvıda lökositler artar (ort. % 27,475/mm³), bunların çoğu PMNL'lerdir (% 92). Birçok lökosit içinde kristaller görülür (9,16). Olay kronikleştikçe sıvıda lökosit sayısı azalır, bunların içinde de PMNL oranı azalırken, monositlerin oranı artar (16).

Yukardaki bilgiler ışığında, bizim hastamız, McCarty'nin tanı kriterlerine göre (15,16) CPPD kristal depo hastalığına uymaktadır. Hastalıkta kesin tanı için; I) Sinovia sıvısı veya kartilaj biopsisinde X ışını difraksiyon yöntemi ile kristallerin CPPD olduğunun gösterilmesi veya, II) Kompanze polarize ışık mikroskopunda zayıf çift kırıcı kristallerin (mono ve triklinik) gösterilmesi ve X ışını filmlerde tipik noktasal ve lineer kalsifikasyonların varlığı gerekir. Bizim olgumuzda ikinci şık doğrulandı.

Her ne kadar kesin tanı için X ışını difraktometresi ile kimyasal analiz yapılabilirse de rutin uygulamada polarize ışık mikroskobu ile tipik kristallerin görülmesi yeterli sayılmaktadır. Hastamızda sinovia sıvısındaki kristallerin ışık, polarize ışık ve elektron mikroskobundaki morfolojik görünümleri ve klinik özellikler göz önüne alınarak en sık karşılabileceği, monosodyum ürat (MSU), dikalsiyum fosfat

dihidrat (DCPD), bazik kalsiyum fosfat (apatit), kalsiyum oksalat kristalleri ile ayırıcı tanı tartışıldı (3,4,13,15).

Hastamız, klasik olgulara göre daha genç yaşta. Genetik geçiş yönünden ailesini inceleyemedik. Soygeçmişinde semptomatik bir eklem hastalığı hikayesi yoktu. Birlikte olması muhtemel metabolik metabolik hastalıkların hiçbirine rastlamadık. Travma, cerrahi girişim hikayesi de yoktu. İdyopatik (sporadik) tipe uyduğunu düşündük.

Hastanın ateşinin olmaması, sol dizde tipik artrit bulgularının eksikliği, sedimentasyonun normal olması sinovia sıvısının görünümü ve müsin pıhtısının normale yakın olması, sıvıda lökosit sayısının akut efüzyonlar kadar yüksek olmayışı, polimorf nüveli lökositlerin daha az, monositlerin daha fazla görülmesi, intrasellüler (lökosit içinde fagosite edilmiş) kristallerden çok ekstrasellüler kristallerin varlığıyla hasta kronik bir olgu olarak kabul edildi (11,16). Polarize ışık mikroskopunda ve elektron mikroskopunda görülen kristallerin en büyüğünün 200 μm . 'e varması, kayda değer bulundu. Kaynaklarda bu büyüklükte kristal tanımına rastlanmadı.

Hasta paliatif tedavi ile kontrol altına alındı.

TŞEKEKKÜR : İnt. Dr. Zeki Hozer, Jeoloji Yüksek Mühendisi Ali İhsan Karayığit'e yardımlarından ötürü teşekkür ederiz.

ÖZET

Bir olgu nedeniyle CPPD kristal depolanma hastalığının klinik, laboratuvar, radyolojik özellikleri gözden geçirilmiştir. Bu bulgulara göre hastalık idyopatik ve kronik tipe uymaktadır. Hastamız klasik olgulara göre daha genç yaşta. Sinovia sıvısındaki en büyük kristal 200 μm . boyunda bulunmuştur. Kaynaklarda bu büyüklükte kristal tanımına rastlanmamıştır.

SUMMARY

Articular Chondrocalcinosis (A case report)

We reviewed clinical, laboratory and radiological features of crystal deposition disease because of a patient. It looks like idiopathic and chronic form of the illness. The patient is more younger than the classical form. The biggest crystal in synovial fluid is 200 μm . long. In the literature it is not met a crystal as big as this one.

KAYNAKLAR

1. Altman R.D., Müniz, O.E. : Articular chondrocalcinosis, microanalysis of pyrophosphate (PPi) in synovial fluid and plasma. *Arthritis Rheum.* 16 : 171-176, 1973.
2. Berhausen, J.E., Balogh, K : Cervical myelopathy attributable to pseudogout. *Clin Orthop.* 214 : 217-221, 1987.
3. Bjelle, A., Crocker, P. : Ultra-microcrystals in pyrophosphate arthropathy. *Acta Med Scand.* 207 : 89-92, 1980.
4. Boivin, G., Lagier, R. : An ultrastructural study of articular chondrocalcinosis in cases of knee osteoarthritis. *Virchows Arch.* 400 : 13-29, 1983.
5. Bywaters, E.G.L. : Calcium pyrophosphate deposits in synovial membrane. *Ann Rheum Dis.* 31 : 219-220, 1972.
6. Garland, T.A., Innes, D.J. : Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition in the sacroiliac joint. *Arch Pathol Lab Med.* 107 : 441-444, 1983.
7. Hayat M.A. : Basic electron microscopy techniques. Van Nostrad Reinhold Company, 1972.
8. Hutton, C.W., Doherty, M. : Acute pseudogout of the temporomandibular joint. *Br J Rheumatol.* 26 : 51-52, 1987.
9. Ishikawa, K. : Chondrocytes that accumulate proteoglycans and inorganic pyrophosphate in the pathogenesis of chondrocalcinosis. *Arthritis Rheum.* 28 : 118-120, 1985.
10. Mc Carty, D., Solomon, S.D. : Inorganic pyrophosphate concentrations in the synovial fluid of arthritic patients. *J Lab Clin Med.* 78 : 216-228. 1971.
11. Mc Carty, D., Kohn, N. : The significance of calcium phosphate crystals in the synovial fluid of arthritic patients : The «pseudogout syndrome». *Ann Intern Med.* 56 : 711-736, 1962.
12. Noncollas, G.H. : Biological mineralization and demineralization. Dahlem Konferenzen, Springer-Verlag Berlin Heidelberg New York, 1982.
13. Okazaki, T., Saito, T. : Pseudogout : Clinical observations and chemical analyses of deposits. *Arthritis Rheum.* 19 : 293-305, 1976.

14. Pappolla, M.A. : Histologic differentiation of gout and pseudogout using polarized light. Arch Pathol Lab Med. 108 : 361-369, 1984.
15. Ryan, M. Lawrence, McCarty D. : Calcium pyrophosphate crystal deposition disease. Arthritis and allied conditions. chap : 94. Lea and Febiger-Philadelphia, 1985.
16. Skinner, M., Cohen, A.S. : Calcium pyrophosphate dihydrate crystal deposition disease. Arch Intern Med. 123 : 636-644, 1969.

SAFRA KESESİ SIVISINDAN İZOLE EDİLEN KLEBSIELLA SEROTİPLER

Hatice Özenci* Mehmet Kıyan**

Enterobacteriaceae familyası içinde fırsatçı patojen olan Klebsiellaların bronkopnomoni, meningitis, enteritis, bakteriyemi, yara enfeksiyonları ve üriner sistem enfeksiyonlarına neden olduğu bilinmektedir (1). Yapılan çalışmalar, bactibilia olgularında en sık rastlanan mikroorganizmaların E. coli, Klebsiella, Enterobacter ve enterokoklar olduğunu göstermektedir, bunları diğer gram negatif basiller, gram pozitif koklar ve anaerob bakteriler izlemektedir (2,3,4,5).

GEREÇ ve YÖNTEM

Kolesistektomi operasyonu ile çıkarılan safra kesesinin içindeki sıvı, ameliyathanede, steril şartlarda disposable enjektör ile alınıp derhal Brain Heart Infusion Broth ve I-Hall tüpündeki VF buyyonuna ekilmiştir. Enjektörün içindeki hava çıkarıldıktan sonra iğnenin ucu bükülmüş ve en geç yirmi dakika içinde laboratuvara getirilerek, örnekler kanlı agar (aerob ve anaerob), Sabouroud glukozlu agar (26° ve 37° C'de), Mc Concey ve Selenit F besiyerlerine ekilmiştir.

24 saat sonra Selenit F, Brain Heart Infusion Broth ve I-Hall tüpündeki VF buyyonundan kanlı agar (aerob ve anaerob) ve Mc Conkey besiyerlerine pasajlar yapılmıştır. Üretilen gram negatif bakteri-

* A. Ü. Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Öğretim Üyesi

** A. Ü. Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Araştırma Görevlisi

lerin fizyolojik ve biyoşimik özellikleri araştırılarak *Klebsiella* olduğu saptanmış (1), agglütinasyon ve kapsül şişme reaksiyonlarıyla suşların kapsül tipleri tayin edilmiştir (6).

Üretilen mikroorganizmaların antibiyotik duyarlılıkları, Mueller-Hinton besiyerinde, hazır (ticari) diskler kullanılarak, disk diffüzyon tekniğine göre yapılmıştır.

BULGULAR

Fizyolojik ve biyoşimik özelliklerine göre *K. oxytoca* olduğu saptanan suşun, agglütinasyon ve kapsül şişme reaksiyonu ile kapsül tipi 15, *K. pneumoniae* subsp. *aerogenes*'inki 2 olarak tesbit edilmiştir.

K. pneumoniae subsp. *aerogenes*, Tobramycin Amikasin, Chloramphenicol, Nalidiksik asit, Sulphametoxazol/Trimethoprim, Tetracyclin, Aztreonam, Cefotaxim, Ceftriaxon, Cephalexin'e duyarlı, Polymyxin B, Colistin Sulphate, Cefoperazone, Nitrofurantoin, Kanamisin ve Gentamisin'e az duyarlı, Amoxycillin, Carbenicillin, Cephalozolin, Streptomisin, Cephadrin ve Amoxycillin/Clavulanic Asit'e dirençli iken; *K. oxytoca*, Polymyxin B, Colistin Sulphate, Tobramycin, Nalidiksik asit, Aztreonam, Cefotaxim, Ceftriaxon, Cephalexin ve Cefoperazon'a duyarlı, Chloramphenicol, Amikasin, Sulphamethoprim, Cephadrin'e az duyarlı, diğer antibakteriyellere dirençli bulunmuştur.

TARTIŞMA

Bakteriler; karaciğerden safra akışıyla descending yolla, duodenumdan ascending yolla, genel sepsis, bakteriyel emboli, tromboflebit, portal ven trombozu hallerinde hematojen yolla, komşu organların (kolon, karaciğer, mide, duodenum gibi) inflamasyonunda lenfogen yolla safra kesesine gelebilir. Kese sıvısından yapılan kültürlerde, akut kolesistit vakalarında % 58.8 - 60, kronik kolesistitlerde % 14-17 oranında bakteri üretilmiştir ki bunların çoğuda intestinal flora

bakterileridir. En sık rastlanan mikroorganizmalar E. coli ve Klebsielladır (2,3,4,5).

Gerek yurtdışında gerekse yurdumuzda safra kesesinden izole edilen Klebsiellaların serotipleri araştırılmamıştır. Klebsiella pneumoniae kapsül tip 2'nin, önceki çalışmamızda, yurdumuzda ve dünyada en yaygın tip olduğu bildirilmiştir. Kese sıvısından üretilen diğer 15 kapsül tipi daha önceki çalışmamızda solunum sisteminden izole edilmiştir (6).

Safra kesesi sıvısından bakteri üretilmesi postoperatif hasta prognozu bakımından önemlidir (5). Risk grubundaki kolesistektomili hastalara kesede en sık rastlanan bakterilere etkin antibakteriyellerin seçilerek verilmesi, prognozu olumlu yönde etkileyecektir.

ÖZET

Kolesistektomi operasyonu uygulanan iki hastanın safra kesesi sıvısından üretilen Klebsiellaların kapsül tipleri 2 ve 15 olarak belirlenmiştir.

SUMMARY

Klebsiella Serotypes Isolated From the Gallbladder Bile

Klebsiella capsule types, cultured from the gallbladder bile of two patients that were performed cholecystectomy operation, were determined as 2 and 15.

KAYNAKLAR

1. Parker MT, Wilson G, Miles A. : Klebsiella p. 292-296. Parker MT (ed.) Topley and Wilson's Principles of Bacteriology, Virology and Immunity. 1983-1984, 7th. ed. Williams and Wilkins, Baltimore.
2. Truedson H, Elmros T, Holm S. : The incidence of bacteria in gallbladder bile at acute and elective cholecystectomy. Acta Chir. Scand. 1983; 149 : 307-13.
3. Van Leewen PAM, Keeman JN ve ark. : Correlation between a positive gallbladder culture and subsequent wound infection after biliary surgery-A retrospective study of 840 patients, Neth. J Surg. 1985; 37-6 : 179-82.

4. Claesson B, Holmlund D ve ark. : Biliary microflora in acute cholecystitis and the clinical implications. 1935; 150 : 229-37.
5. Martin FL, Zinner SH ve ark. : Bacteriology of the human gallbladder in cholelithiasis and cholecystitis. Am. Surg. 1983; 49 : 151-4.
6. Özenci H. : Ankara'da çeşitli kaynaklardan soyutlanan Klebsiella'ların biyotipleri, serotipleri, antibakteriyellere in vitro dirençlilikleri ve dirençliliklerinin R plasmidleri ile ilişkileri. Doçentlik tezi. 1979 Ankara.

LARINGOSKOPI VE ENDOTRAKEAL ENTÜBASYON SIRASINDA KAFA İÇİ BASINÇ ARTIŞININ LİDOKAİN İLE ÖNLENMESİ

Y. Keçik**

B. Saygın***

N. Çanakçı****

A. Uysalel*****

Anesteziğin başlangıcında, laringoskopi ve endotrakeal entübasyon sırasında oluşan sensorial uyarılar, kafa içi basıncı (KİB), ortalama kan basıncı (OKB), kalp hızında (KH) belirgin yükselmelere neden olurlar (1). Bu tür olumsuz yan etkilerin önlenmesi için intravenöz (I.V.) veya laringotrakeal (LT) lidokain uygulaması bir çok çalışmanın konusunu oluşturmuştur (2,3,4).

Çalışmamızın amacı; kraniotomi yapılacak hastalarda endotrakeal entübasyon öncesi İ.V yolla verilen lidokain ile LT ve İ.V yolla birlikte uygulanan lidokainin kafa içi basıncı, serebral perfüzyon basıncı, ortalama kan basıncı ve kalp üzerine etkilerini araştırmaktır.

MATERYEL ve METOD

Çalışmamız, çeşitli nedenlerle kraniotomi girişimi uygulanacak 24-64 yaşları arasında 10 erkek, 6 kadın toplam 16 hastada gerçekleştirildi. Cerrahi girişimden bir saat önce hastaların tümüne premedikasyon için 0.5 mg atropin* 10 mg diazepam intramüsküler yolla uygulandı. Hastalar ameliyat odasına alınmadan önce L3-4 aralığından lomber ponksiyon yapılarak, subaraknoid aralığa 18 numara özel epidural kateter yerleştirildi. Kateter bir transdüser aracılığı ile basınç kanallı monitöre bağlanarak serobrospinal sıvı basıncı (KİB ile eş değer kabul edilen) sürekli izlendi. Daha sonra radial artere perkütan olarak yerleştirilen kateter yardımı ile sistolik, diastolik ve ortalama kan basınçları monitörün diğer kanalından devamlı izlendi.

* Nöroşirürji Kongresi Mersin 1987, XXI. Türk Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kongresi (Bodrum 1987)'nde tebliğ edilmiştir.

** A.Ü. Tıp Fak. Anesteziyoloji Anabilim Dalı Doçenti

*** A.Ü. Tıp Fak. Anesteziyoloji Anabilim Dalı Başkanı

**** A.Ü. Tıp Fak. Anesteziyoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

Çalışmamızda hastalar üç gruba ayrıldılar.

1. grup (kontrol grubu 6 hasta) : Lidokain verilmeyenler,
2. grup (5 hasta) : İV lidokain verilenler,
3. grup (5 hasta) : İV + LT yolla birlikte lidokain verilenler.

Tüm hastalarda 5 mg/kg tiopental sodyum ile indüksiyon sağlandı, maske yardımı ile % 100 oksijen inhalasyonuna başlandı. Birinci grup hastalarda kirpik refleksi kaybolduktan 30 sn. sonra 1 mg/kg süksinilkolin İV yolla verildi.

İkinci grupta ise süksinilkolinden önce % 2'lik lidokainden 1.5 mg/kg dozda İV yolla uygulandı.

Üçüncü grupta yine süksinilkolinden önce % 2'lik lidokainden 1 mg/kg uygulandı ve 90 sn. de laringotrakeal yolla püskürtme yöntemi ile % 2'lik lidokain 1 mg/kg dozda topikal olarak uygulandı. Bütün gruplarda 210 saniyede endotrakeal entübasyon yapıldı. Anestezi işlemi % 50 O₂ + % 50 N₂O + % 1 Halotan ile sürdürüldü. Standardizasyonu sağlayabilmek için entübasyon tüm vakalarda aynı kişi tarafından 20 saniyelik süreyi aşmadan ve hiçbir vakada güçlükle karşılaşılmadan gerçekleştirildi.

BULGULAR

Hastalarımızın ortalama kan basınç değerlerindeki değişiklik, her üç grupta da tiopental sonrası düşme şeklinde idi. Süksinilkolin verildikten sonra ikinci grupta düşme devam edip, entübasyona kadar başlangıç değerinin üzerine çıkmadı. Ancak entübasyon sonrası OKB yükselmesi en fazla ikinci grupta oldu (+ 27.4 mmHg). Kontrol grubunda ise entübasyon sonrası artış + 16.3 mmHg idi. Üçüncü grupta entübasyondan sonra + 9.6 mmHg'lık artış kaydedildi (Tablo 1).

Hastalarımızın tümünde anestezi öncesi KİB değerleri normal sınırlar içinde idi (12-15 mmHg). Tiopental verildikten 30 sn. sonra her üç grupta da KİB'da düşme saptandı (Tablo I). Süksinilkolin verildikten sonra entübasyona kadar geçen sürede her üç grupta da hafif bir yükselme gözlemlendi, ancak bu yükseklik başlangıç değerlerinin çok üzerinde değildi. KİB'da önemli değişiklik entübasyondan sonra gözlemlendi. Kontrol grubunu oluşturan birinci grupta entübasyondan sonra KİB'da çok belirgin artış saptandı. Entübasyon öncesi 12.8 mm Hg olan KİB ortalaması +7,9 mmHg'lık artış göstererek entübasyondan 1 dk. sonra 20.7 mmHg değerine ulaştı. İV lidokain verilen ikinci

grupta ise entübasyon sonrası 3.6 mmHg'lık bir yükselme kaydedildi. İV+LT lidokain uygulanan üçüncü grupta ise entübasyonda 0.4 mm Hg'lık çok az bir artış gözlemlendi. Her üç grupta da KİB değerleri 450 sn. sonunda anestezi öncesi değerlerden daha yüksek bulundu. Birinci grupta +3.3 mmHg, ikinci grupta +2.6 mmHg, üçüncü grupta ise +1.4 mmHg'lık artış saptandı.

Tablo : 1

zaman (sn)	1. GRUP (6 hasta) ortalama değerler				2. GRUP (5 hasta) ortalama değerler				3. GRUP (5 hasta) ortalama değerler			
	OKB (mmHg)	KİB (mmHg)	SPB (mmHg)	KH (dk)	OKB (mmHg)	KİB (mmHg)	SPB (mmHg)	KH (dk)	OKB (mmHg)	KİB (mmHg)	SPB (mmHg)	KH (dk)
0	107	13	94	87	108.2	15	93.2	72.8	120.3	12.2	108.1	76
15 tiopental	104	11.2	92.8	100.5	105.2	12.8	92.4	89.4	108.3	11.4	96.9	97.4
30	96.8	10.2	86.6	99.2	102.6	13	89.6	91.0	105.7	11.4	94.3	96.4
İV lidokain												
45 süksinilkolin	102.7	11.5	91.2	109.2	98	13.8	84.2	90.8	114.3	13.8	100.5	101.3
60	105	12.8	92.2	117.2	104.4	14	90.4	94.4	109.3	14.6	94.7	97.8
75	108.3	13	95.3	114.2	106.6	13.8	92.8	90.2	116.3	13.6	102.7	92.4
90 LT lidokain	107.8	13.2	94.6	111.3	103	14.2	88.8	86.8	112	13.4	98.6	90.4
150	114	14	100	106.2	105.8	14	91.8	89.5	124.3	13.2	111.1	92.2
210 Entübasyon	110.2	12.8	97.4	105.3	102	14	88	84.3	111.7	12.2	99.5	90.2
270	126.5	20.7	105.8	125.7	129.4	17.6	111.8	98	121.3	12.6	108.7	92.3
330	112.8	17.2	95.6	107.3	120.2	17.6	102.6	101.3	121.7	13.8	107.9	87.4
390	107.3	15.8	91.5	97.3	119.8	16.8	103	101.2	119.3	13.2	106.1	86.3
450	98.8	16.3	82.5	93.7	100.4	17.6	101.8	96	108.7	13.6	95.1	85.2

Serebral perfüzyon basıncı (SPB) şu formüle göre hesaplandı : $(SPB=OKB-KİB)$ SPB değerleri, OKB değerlerindeki değişiklikler ile paralellik göstermektedir. SPB düzeylerindeki önemli sayılabilecek farklılık 2. grupta entübasyon sonrası +23.8 mmHg'lık artıştır. Hiçbir grupta SPB değerleri ortalaması 80 mmHg'nın altına inmemiştir.

Kalp hızındaki değişiklikler : 1. grupta entübasyon sonrası +27.4' lük kalp hızı artışı olmuştur. İkinci grupta ise entübasyonla oluşan artış +14.3'tür. Üçüncü grupta ise entübasyondaki artış minimaldir (+2.1).

TARTIŞMA

Genel anestezinin indüksiyonu sırasında laringoskopi ve endotrakeal entübasyona kalp hızında artma, kan basıncında yükselme ve kafa içinde basınç artışı olağan sayılabilir. Sempatik sistemin uyarılmasına bağlı olan bu etkiler çoğu kez geçicidir. Ancak KİB artışı, taşikardi ve kan basıncında meydana gelen yükselme hayatı tehdit edici boyutlara ulaşabilir (5-6).

Bizim çalışmamızda kafa içi basıncı (KİB), ortalama kan basıncı (OKB), serebral perfüzyon basıncı (SPB) ve kalp hızında meydana gelen değişiklikler incelendiğinde, kontrol grubunu oluşturan 1. grupta önemli değişiklikler saptanmıştır. Bu grupta özellikle entübasyon sonrası tüm değerlerin ortalamalarında artış gözlenmiştir. Bu değişiklikler ikinci grupta daha sınırlı kalmıştır, örneğin entübasyon sonrası KİB artışı : 3.6, kalp hızı artışı ise +14.3'tür. Oysa kontrol grubunda aynı dönemde KİB artışı : +7.9, kalp hızı artışı ise +20.4'dür.

Üçüncü grubumuzdaki hastalara lidokain İV+LT yolla birlikte uygulanmıştır. Bu grupta : KİB artışı entübasyonda minimal olmuştur. OKB entübasyon ile (+ 10) artmıştır. SPB'ında +9.1'lik artış kaydedilmiştir. KH artışı bu dönemde +2.1 gibi çok küçük bir değerde kalmıştır.

İkinci ve üçüncü gruplarda gerek KİB gerekse hemodinamik değişiklikler daha alt düzeyde kalmıştır. Özellikle üçüncü grupta lidokainin İV+LT kullanılmasının KİB, OKB, SPB ve kalp hızında stabilizasyon sağlama yönünden daha etkin olduğu gözlenmektedir.

KİB artışını önlemek için İV lidokain bir çok araştırmacının baş vurduğu bir yöntem olmuştur (7,8). Hamill ve arkadaşları (2) lidokaini İV ve topikal yolla (LT) uygulamışlar, İV yöntemin KİB, OKB ve KH artışını önlemede daha etkin olduğunu belirtmişlerdir. Bizim çalışmamızda ise bu iki yolun birlikte uygulandığı 3. grup hastalarda özellikle entübasyon sonrası KİB artışı minimal olmuştur (+1.6) Oysa bu araştırmacıların entübasyon sonrası KİB değerleri İV grupta +8,LT grupta +9.4 mmHg'lık artış göstermiştir. Bizim KİB değerlerimizin bu araştırmacılarınkinden düşük olmasının bir nedeni de : İndüksiyonda kullanılan tiopental dozunun daha yüksek tutulması olabilir. Biz çalışmamızda 5 mg/kg tiopental ile indüksiyon sağladık. Hamill ve arkadaşları tiopental'i 3 mg/kg dozda kullanmışlardır.

Hamill ve arkadaşlarının bu çalışması Paul White (9) tarafından kontrol grubu olmaması ve İV+LT yöntemin birlikte kullanılması ge-

rektiğinden eleştirilmiştir. Nitekim çalışmamızda İV+LT lidokain uygulamasının olumlu sonuçlar verdiği ortaya konmuştur.

Himes ve arkadaşları (10) IV lidokainin belli bir kan düzeyine eriştiğinde nitroz oksidin etkisini potansiyelize ettiğini, halotan'ın minimal alveoler konsantrasyonunu (MAC) azalttığını bildirmişlerdir. Viegas ve Stoelting (11) LT verilen lidokainin kanda en üst düzeyine 4-15 dk arasında ulaştığını göstermişlerdi. Çalışmamızda 3 gruptaki hastalarda hemodinamik değişikliklerin diğer gruplara göre daha az olduğu saptanmıştır.

Unni ve arkadaşları (12) İndüksiyonda 2. doz tiopental uygulanarak olumlu sonuçlar bildirmişlerdir. SPB ve OKB değerlerindeki değişimin orantılı olduğuna değinmişlerdir. Çalışmamızda SPB değerlerinde en stabil durum 3. grup hastalarımızda gözlenmektedir.

Sonuç olarak : Kafa içi basıncı, ortalama kan basıncı ve kalp hızı artışlarının tehlikeli olduğu vakalarda indüksiyonda hipoksi ve hiperkarbiden kaçınarak, uygun anestezi düzeyi ile kolay ve güvenli bir yöntem olan İV+LT lidokainin, rutin uygulamaya girmesinin yararlı olacağı söylenebilir.

ÖZET

Kraniyotomi uygulanacak 16 erişkin nöroşirürji hastasında indüksiyon döneminde KIB, SPB ve kardiovasküler değişiklikler incelendi. Hastalar üç gruba ayrıldılar. Birinci grup kontrol grubu olup herhangi bir tedavi uygulanmadı. İkinci gruba entübasyondan önce İV lidokain verildi ve üçüncü gruba İV+LT lidokain birlikte uygulandı. Belli aralıklarla KIB, OKB, KH kaydedildi. Sonuçlar literatür bulguları ile karşılaştırılıp tartışıldı.

SUMMARY

Prevention of the Increase in Intracranial Pressure During Laryngoscopy and Endotracheal Intubation

Intracranial pressure (ICP), Cerebral Perfusion Pressure (CPP) and Cardiovascular changes were studied at induction of anaesthesia in sixteen adult neurosurgical patients undergoing craniotomy. The patients were divided in 3 groups. The first group was control which was not given any treatment. The second group was administered IV lidocaine before intubation and to the third group IV+LT lidocaine were applied simultaneously. ICP, MAP and HR were recorded periodically. The results were discussed and compared.

KAYNAKLAR

1. Shapiro HM : Intracranial hypertension therapeutic and anesthetic considerations, *Anaesthesiology* 43 : 445-471, 1975.
2. Hamill JF, Bedford RF, Weaver DC, Colohan AR : Lidocaine before endotracheal intubation : intravenous or laryngotracheal. *Anaesthesiology* 55 : 578-581, 1981.
3. Denlinger JK, Ellison N, Omnisky AJ : Effects of intratracheal lidocaine on circulatory responses to tracheal intubation, *Anaesthesiology* 41 : 409-412, 1974.
4. Abou-Madi MN, Keszler H, Yacoub JM : Cardiovascular reactions to laryngoscopy and tracheal intubation following small and large intravenous doses of lidocaine, *Can Anaesth Soc J* 24 : 12-19, 1977.
5. Fox EJ, Sklar GS, Hill CH, Villanueva R, King BD : Complications related to the pressor response to endotracheal intubation, *Anaesthesiology* 47 : 524-525, 1977.
6. Tsementzis SA, Hitchcock ER : Outcome from «rescue clipping» of ruptured intracranial aneurysm during induction anaesthesia and endotracheal intubation, *J Neural Neurosurg Psychiat* 48 : 160-163, 1985.
7. White PF, Schlobohm RM, Pitts LH, Lindauer JM : A randomised study of drugs for preventing increases in intracranial pressure during endotracheal suctioning, *Anaesthesiology* 57 : 242-244, 1981.
8. Yano M, Nishiyama H, Yokota H, Yamamoto Y, Otsuka T : Effect of lidocaine on ICP response to endotracheal suctioning, *Anaesthesiology* 64 : 651-653, 1986.
9. White PF : IV+LTA lidocaine : Does it make any difference, *Anaesth.* 56 : 414, 1982.
10. Himes RS, Di Fazio CA, Burney RG : Effects of lidocaine on the anesthetic requirements for nitrous oxide and halothane, *Anaesthesiology*, 47 : 437-440, 1977.
11. Viegas O, Stoelting RK : Lidocaine in arterial blood after laryngotracheal administration, *Anaesthesiology* 43 : 491-493, 1975.
12. Unni VKN, Johnston RA, Young HSA, Mc Bride RJ : Prevention of intracranial hypertension during laryngoscopy and endotracheal intubation, *Brith J Anaesth* 58 : 1219-1223, 1984.

ÖĞRENCİLERDE VE ÖĞRETMENLERDE SİGARA İÇİMİ İLE İLGİLİ TUTUM VE İNANIŞLAR

Ali Kocabaş*

Son 30 yıldır yapılan çalışmalarda, sigara içiminin hem içenlerin hem de çevrede bulunanların sağlığına zararlı etkilerde bulunduğu gösterilmiştir (5). Bunun sonucu olarak da birçok ülkede özellikle de gelişmiş batı ülkelerinde sigara içimini kontrole yönelik etkin çalışmalar yürütülmüş ve bu ülkelerde sigara içenlerin oranlarında önemli düşmeler sağlanmıştır (10,15).

Sigara içimini kontrol çalışmalarında temel amaç, toplumda sigara içimi ile ilgili tutum ve davranışları olumlu yönde değiştirmektir. Bunun için de toplumun farklı yaş, cins ve kültürel özellik gösteren her kesiminde sigara içme alışkanlığının boyutlarının yanısıra bu kesimlerin sigara içimi ile ilgili tutum ve inanışlarında bilinmesi gerekmektedir (15). Nitekim, toplumda, sigara içiminin sağlığa zararları konusundaki bilincin düzeyi, sigara içme alışkanlığının başlamasını etkileyen sosyal ve psikişik koşullar, sigara içenlerde bu alışkanlıklarını terketme isteğinin gücü, sigara içimine karşı alınacak yasal önlemlere toplumsal desteğin düzeyi ve sigara içimi ile sigara içenlere karşı toplumun bakış açısının bilinmesi, uygulanacak Sigara İçimini Kontrol Programlarının kapsamını, hedef gruplarını ve yöntemlerini belirleyecektir.

Yapılan birçok çalışmada, sigara içme alışkanlığının, çocukluk ve gençlik döneminde başlayan ve tüm yaşam süresince devam eden biyolojik, sosyal ve sosyo-psikişik değişkenlere sahip çok boyutlu bir davranış biçimi olduğu gösterilmiştir (1). Yetişkin sigara içicilerin bu alışkanlıklarını değiştirmenin oldukça güç olması ve sigara içimine ne kadar erken yaşda başlanırsa bu davranışı terketmenin de o denli güçleşmesi, sigara içimini kontrol çalışmalarında, henüz bu alışkanlığı edinmemiş çocuk ve gençlere ağırlık verilmesine neden olmuştur (11). Bu nedenle çocuk ve gençlerin ve bu kesimin sağlık eğitiminde önemli sorumlulukları bulunan öğretmenlerin sigara içimi

* Tokat Devlet Hastanesi Göğüs Hastalıkları Uzmanı.

ile ilgili tutum ve inanışlarının öncelikle bilinmesi daha da önem kazanmaktadır.

Batı ülkelerindeki gelişmelerin aksine sigara tüketiminin giderek arttığı ülkemizde, (7) sigara içiminin kontrolüne yönelik etkin bir çalışma bulunmamaktadır. Böyle bir çalışma için gerekli olan, farklı toplumsal kesimlerin sigara içimi ile ilgili tutum ve inanışlarını incelemeyi amaçlayan yayınlanmış bir araştırmaya da rastlanamamıştır.

Bu çalışmada, Tokat'da Orta Dereceli Okul ve Üniversite öğrencileri ile Öğretmenlerin sigara içimi ile ilgili tutum ve inanışlarını incelemek ve bu bölgede uygulanacak sigara içimini kontrol çalışmalarına yardımcı olmak amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma 1986 Mart - Haziran ayları arasında :

- 1— Tokat il ve ilçe merkezlerinde bulunan 45 Ortaokul-lise ve dengi okulda okuyan 27271 öğrenciden tesadüfi örnekleme yöntemiyle seçilen 4129 orta dereceli okul öğrencisinde,
- 2— Cumhuriyet Üniversitesi Tokat Ziraat Fakültesi ve Tokat Meslek Yüksek Okulunda bulunan 1410 öğrenciden tesadüfi örnekleme yoluyla seçilen 393 üniversite öğrencisinde,
- 3— 1985-1986 öğretim yılında Tokat ilinde görev yapan 3544 ilk- okul, ortaokul-lise ve dengi okul öğretmeninden araştırmamıza katılan 2660 öğretmende yapılmıştır.

Çalışmamızda, Dünya Sağlık Örgütünün gençler ve yetişkinlerin sigara içme alışkanlığı ile ilgili yapılacak araştırmalar için hazırladığı soruların temel olarak alındığı, öğrenciler ve öğretmenler için farklı iki anket uygulaması yapılmıştır (6,9,14).

Araştırma, 1 doktor, 1 sağlık memuru ve 1 psikologdan oluşan 5 ayrı çalışma grubu eliyle yürütülmüş, her okulda tesadüfi örnekleme yöntemiyle seçilen öğrenciler ve Tokat Milli Eğitim Müdürlüğünce hazırlanan bir seri konferanslara katılan öğretmenlere çalışmanın amacı ve nitelikleri anlatılmış, anket formlarının üzerine isimlerini ve okullarını yazmamaları istenmiş, verdikleri bilgileri kendilerinden başka kimsenin bilemeyeceği güveni verildikten sonra kendilerine dağıtılan anket formlarını yanıtlamaları istenmiştir. Öğrencilerde yapılan çalışmada öğretmenlerin bulunmaması sağlanmış, anket formlarının doldurulması için öğrencilere ve öğretmenlere yeterli süre verilmiş ve anlamadıkları bölümleri rahatlıkla sormaları

sağlanmışır. Toplanan anket formları daha sonra tek tek incelenmiştir.

BULGULAR

A— Öğrenci ve öğretmenlerde sigara içme alışkanlığının boyutları :

Çalışmamızda tüm ortaokul ve dengi okul öğrencilerinin % 5.6 sı sigara içerken, bu oran lise ve dengi okul öğrencilerinde 4.3 kat artarak % 24.5 e ulaşmakta, üniversite öğrencilerinde ise 9 kat artarak % 50.9 olmaktadır. Erkek öğrenciler kız öğrencilerden daha fazla sigara içmektedir. Öğretmenlerde sigara içme oranı ise % 4.74 dır. (Tablo 1)

Tablo 1 : Öğrencilerde ve Öğretmenlerde Sigara İçme Durumu.

Öğrenci ve öğretmenler	Sigara İçenler		Sigarayı Bırakanlar		Hiç Sigara İçmeyenler		Toplam	
	E (%)	K (%)	E (%)	K (%)	E (%)	K %	E No	Kno.
Ortaokul	7.4	1.5	18.4	3.7	74.0	94.7	1673	729
Lise	31.2	4.6	32.5	10.1	44.5	78.7	1286	441
Üniversite	55.5	36.7	22.7	25.5	21.6	37.7	295	98
Öğretmenler	53.6	29.2	26.6	14.4	19.7	56.2	1983	677

Hergün sigara içen öğrenciler tüm sigara içen öğrencilerin ortaokullarda % 24.2 sini, liselerde % 43.8 ini, üniversitede ise % 76.5 unu oluşturmaktadırlar. Sigara içen öğretmenlerin de % 71.2 si hergün sigara içmektedir. Ortaokul-lise ve dengi okul öğrencilerinden hergün sigara içenlerin % 5.1 i günde 20 den fazla sigara içerken bu oran üniversite öğrencilerinde % 21.2, öğretmenlerde ise % 11.6 olmaktadır. (Tablo 2).

B— Öğrenciler ve öğretmenlerde sigara içme isteği :

«5 yıl sonra hergün sigara içmeyi düşünüyormunuz?» sorusuna evet veya hayır şeklinde verdikleri yanıtlar incelendiğinde halen si-

Tablo 2 : Hergün sigara içen öğrenci ve öğretmenlerin günde içtikleri sigara sayısı.

	0-5	6-10	11-20	21 (+)	Toplam	
Ortaokul-Lise	(%)	52.0	33.5	9.2	5.1	194
Üniversite	(%)	10.9	20.5	47.2	21.2	146
Öğretmenler	(%)	6.8	22.1	59.3	11.6	784

gara içen öğrenci ve öğretmenlerin, sigarayı bırakan ve hiç sigara içmeyenlere göre gelecekte daha çok sigara içmeyi düşündükleri görülmektedir. Sigara içen 131 ortaokul ve dengi okul öğrencisinin % 39.6 sı gelecekte de sigara içmeyi düşünürken bu oran sigara içen lise öğrencilerinde % 50.1 e, sigara içen üniversite öğrencilerinde ise % 76.4 e yükselmektedir. Sigara içen öğretmenlerden bu sorumuza yanıt veren 1080 öğretmenin ise ancak % 35.7 si gelecekte de sigara içmeyi düşünmektedir ki bu oran her düzeydeki okul öğrencilerindeki oranlardan daha düşüktür. (X^2 : 77.56 SD : 3 $p < 0.001$) (Tablo 3)

Tablo 3 : 5 yıl sonra hergün sigara içmeyi düşünen öğretmenlerin ve değişik düzeylerdeki okul öğrencilerinin sigara içme özelliklerine göre dağılımları

		Ortaokul	Lise	Üniversite	Öğretmenler
Sigara İçenler	(%)	39.6	50.1	76.4	35.7
	(Top)	(131)	(413)	(102)	(1080)
Sigarayı Bırakanlar	(%)	17.7	14.6	5.7	—
	(Top)	(327)	(422)	(52)	—
Hiç Sigara İçmeyenler	(%)	9.6	6.1	10.7	—
	(Top)	(1830)	(863)	(64)	—
Toplam	(%)	12.4	18.9	40.3	
	(No)	(2338)	(1698)	(218)	
İstatistiki İnceleme	(X^2)	113.9	360.61	105.08	
SD : 2	(p)	<0.001	<0.001	<0.001	

C— Sigara içiminin insan sağlığına olumsuz etkileri konusunda öğrencilerin ve öğretmenlerin % 90 dan fazlası sigara içiminin zararlı bir alışkanlık olduğunu, sigara dumanının bunu soluyan bebekleri, çocukları ve çevrede bulunan diğer kişileri rahatsız ettiğini bilmektedirler. (Tablo 4) Sigara içenlerin içmeyenlere göre daha erken öldüğü ve akciğer kanserine tutulan kişilerin hemen tümünün düzenli olarak sigara içen kişiler olduğu gerçeği ise sigara içenlerce ve sigara içenlerin ve sigara içiminin daha yoğun olduğu lise, üniversite öğrencileri ve öğretmenlerce daha düşük oranlarda onaylanmaktadır. Hamile bir annenin sigara içmesinin bebeği için zararlı olduğu ve sigara dumanındaki nikotinin kan damarlarını daralttığı gerçeği ortaokul ve dengi okul öğrencilerince daha az bilinmektedir. Oysa, sigara içimi kalp atışlarını azaltır şeklindeki yanlış ifade, üst eğitim düzeylerinde daha yüksek oranlarda doğru olarak kabul edilmiştir. (Tablo 4)

Tablo 4 : Sigara içiminin insan sağlığına etkileri konusunda aşağıda belirtilen düşünceleri «Doğru» olarak değerlendiren öğrenci ve öğretmenlerin sigara içme özelliklerine göre dağılımı

		Sigara İçen	Sigarayı Bırakan	Hic Sigara İçmeyen	SD ₂ : 2 (X)
1. Sigara hergün çok miktarda içilirse zararlıdır.					
Ortaokul öğrencileri	(%)	94.6	97.1	96.5	1.2
	(Top)	(130)	(319)	(1852)	
Lise öğrencileri	(%)	94.6	97.3	94.3	5.71
	(Top)	(409)	(411)	(1850)	
Üniversite öğrencileri	(%)	91.0	92.4	94.7	1.12
	(Top)	(189)	(79)	(96)	
Öğretmenler	(%)	89.7	92.5	92.5	11.74**
	(Top)	(1097)	(575)	(698)	
2. Sigara içenler içmeyenlere göre genellikle daha erken ölürlür.					
Ortaokul öğrencileri	(%)	87.5	86.0	92.1	12.82**
	(Top)	(129)	(323)	(1767)	
Lise öğrencileri	(%)	72.1	85.1	83.3	28.18***
	(Top)	(399)	(404)	(853)	
Üniversite öğrencileri	(%)	67.7	80.5	84.3	11.11**
	(Top)	(183)	(77)	(102)	
Öğretmenler	(%)	67.8	75.2	94.2	132.25***
	(Top)	(1214)	(609)	(698)	
3. Sigara dumanı bunu soluyan bebeklere ve çocuklara da zarar verir.					
Ortaokul öğrencileri	(%)	92.9	91.8	89.2	2.64
	(Top)	(128)	(232)	(1912)	
Lise öğrencileri	(%)	93.3	96.2	95.8	5.10
	(Top)	(405)	(399)	(850)	
Üniversite öğrencileri	(%)	96.6	98.7	95.4	2.13
	(Top)	(177)	(79)	(87)	
Öğretmenler	(%)	93.7	97.7	98.3	32.24***
	(Top)	(1232)	(610)	(740)	
4. Akciğer kanserlerine tutulan kişilerin hemen tümü düzenli olarak sigara içenlerdir.					
Ortaokul öğrencileri	(%)	82.5	77.3	91.9	62.01***
	(Top)	(126)	(322)	(1446)	
Lise öğrencileri	(%)	70.0	64.2	72.8	8.84**
	(Top)	(401)	(347)	(850)	
Üniversite öğrencileri	(%)	63.3	76.6	75.5	6.37*
	(Top)	(183)	(77)	(98)	
Öğretmenler	(%)	65.9	73.7	76.1	26.68***
	(Top)	(1214)	(610)	(739)	

Tablo : 4 den devam

		Sigara içen	Sigarayı Bırakan	Hiç Sigara içmeyen	SD ₂ : 2 (X)
5. Hamile bir annenin sigara içmesi bebeği için zararlıdır.					
Ortaokul öğrencileri	(%)	95.3	91.0	71.9	85.95***
	(Top)	(128)	(325)	(2382)	
Lise öğrencileri	(%)	94.5	97.1	98.0	11.85**
	(Top)	(403)	(414)	(852)	
Üniversite öğrencileri	(%)	95.6	94.0	100.0	
	(Top)	(184)	(84)	(93)	
Öğretmenler	(%)	91.8	94.7	95.8	13.32**
	(Top)	(1073)	(612)	(747)	
6. Sigara içimi kalp atışım azaltır					
Ortaokul öğrencileri	(%)	66.1	69.6	63.1	5.04
	(Top)	(124)	(310)	(1814)	
Lise öğrencileri	(%)	68.7	68.0	61.5	8.36*
	(Top)	(403)	(407)	(837)	
Üniversite öğrencileri	(%)	72.5	71.4	75.5	0.27
	(Top)	(182)	(84)	(98)	
Öğretmenler	(%)	78.6	76.9	77.4	0.75
	(Top)	(1225)	(641)	(737)	
7. Sigara dumanı sigara içmeyenleri rahatsız edebilir.					
Ortaokul öğrencileri	(%)	91.4	98.1	96.5	14.99***
	(Top)	(128)	(319)	(1834)	
Üniversite öğrencileri	(%)	86.5	90.5	97.8	34.33***
	(Top)	(397)	(404)	(851)	
Lise öğrencileri	(%)	90.1	96.5	97.4	6.19*
	(Top)	(186)	(85)	(95)	
Öğretmenler	(%)	93.0	98.9	98.1	42.2***
	(Top)	(1225)	(598)	(739)	
8. Sigara dumanındaki nikotin kan damarlarını daraltır.					
Ortaokul öğrencileri	(%)	73.8	76.9	68.5	10.12**
	(Top)	(126)	(317)	(1798)	
Lise öğrencileri	(%)	78.0	83.2	75.5	9.40**
	(Top)	(400)	(405)	(840)	
Üniversite öğrencileri	(%)	80.5	86.0	80.3	0.97
	(Top)	(175)	(179)	(102)	
Öğretmenler	(%)	85.1	85.9	89.6	8.42*
	(Top)	(1226)	(514)	(746)	

İstatistiki incelemede : (*) : $p < 0.05$ (**) : $p < 0.01$ (***) : $p < 0.001$.

(Top) : Yanıt veren toplam öğrenci sayısı (%) Doğru diye yanıtlayanların oranı

Tablo 5 : Sigara İçme Alışkanlığı ile ilgili aşağıda belirtilen düşünceleri «Doğru» olarak değerlendiren öğrencilerin sigara içme özelliklerine göre dağılımı

		Sigara İçen	Sigarayı Bırakan	Hiç Sigara İçmeyen	SD ₂ : 2 (X)
1. Sigara kendinizi daha hissetmenizi sağlar.					
Ortaokul öğrencileri	(%)	34.4	15.2	8.3	84.89***
	(Top)	(125)	(314)	(1776)	
Lise öğrencileri	(%)	50.7	17.7	14.1	221.18***
	(Top)	(412)	(395)	(839)	
Üniversite öğrencileri	(%)	47.4	13.9	10.3	61.97***
	(Top)	(179)	(86)	(97)	
2. Sigara içiyorsunuz diye sizi ayıplarlarsa bu durum sizi üzer.					
Ortaokul öğrencileri	(%)	82.9	79.7	72.7	12.31**
	(Top)	(123)	(311)	(1744)	
Lise öğrencileri	(%)	67.4	61.1	61.2	5.12
	(Top)	(402)	(404)	(787)	
Üniversite öğrencileri	(%)	47.1	54.1	51.7	1.14
	(Top)	(176)	(85)	(85)	
3. Sigara söylendiği kadar zararlı değildir.					
Ortaokul öğrencileri	(%)	19.6	14.1	10.4	11.53**
	(Top)	(127)	(310)	(1780)	
Lise öğrencileri	(%)	29.3	19.9	13.0	48.28***
	(Top)	(406)	(396)	(837)	
Üniversite öğrencileri	(%)	35.8	3.6	11.7	41.70***
	(Top)	(184)	(82)	(94)	
4. Ailem sigara içmeme izin vermez.					
Ortaokul öğrencileri	(%)	87.9	92.8	91.4	2.25
	(Top)	(124)	(309)	(1770)	
Lise öğrencileri	(%)	83.5	84.8	88.6	7.49*
	(Top)	(401)	(395)	(823)	
Üniversite öğrencileri	(%)	69.9	74.1	74.1	0.92
	(Top)	(163)	(85)	(89)	
5. Sigara sizi olgun ve yetişkin bir insan görünümü verir.					
Ortaokul öğrencileri	(%)	28.5	13.5	9.2	31.41***
	(Top)	(126)	(317)	(1760)	
Lise öğrencileri	(%)	21.8	9.6	16.3	66.64***
	(Top)	(393)	(384)	(833)	
Üniversite öğrencileri	(%)	15.7	3.6	7.3	10.24**
	(Top)	(178)	(83)	(95)	

Tablo 6 : Sigara İçiminin Kontroluna yönelik aşağıda belirtilen önlemleri «Doğru» olarak değerlendiren öğrencilerin sigara içme özelliklerine göre dağılımı

		Sigara İçen	Sigarayı Bırakan	Hiç Sigara İçmeyen	SD ₂ : 2 (X)
1. Öğretmenlerin okulda sigara içmesi yasaklanmalıdır.					
Ortaokul öğrencileri	(%)	90.6	87.8	90.5	2.21
	(Top)	(129)	(304)	(1746)	
Lise öğrencileri	(%)	89.2	93.5	91.4	4.19
	(Top)	(391)	(401)	(823)	
Üniversite öğrencileri	(%)	61.3	75.3	78.7	10.69**
	(Top)	(176)	(81)	(94)	
2. Sigara reklamlarına izin verilmemelidir.					
Ortaokul öğrencileri	(%)	82.9	83.0	84.8	0.78
	(Top)	(123)	(307)	(1753)	
Lise öğrencileri	(%)	84.9	88.8	86.8	2.76
	(Top)	(404)	(402)	(824)	
Üniversite öğrencileri	(%)	68.4	86.6	77.1	9.67**
	(Top)	(171)	(75)	(92)	
3. Sigaralar gençlerin alamayacağı kadar pahalı olmalıdır.					
Ortaokul öğrencileri	(%)	66.9	75.8	77.6	7.14*
	(Top)	(127)	(302)	(1733)	
Lise öğrencileri	(%)	51.3	75.0	71.9	63.65***
	(Top)	(384)	(416)	(807)	
Üniversite öğrencileri	(%)	31.7	55.5	58.9	22.73***
	(Top)	(170)	(81)	(95)	
4. Toplu yerlerde sigara içimi yasaklanmalıdır.					
Ortaokul öğrencileri	(%)	87.6	92.7	93.4	7.27*
	(Top)	(121)	(308)	(1766)	
Lise öğrencileri	(%)	75.2	91.3	92.5	30.18***
	(Top)	(409)	(405)	(827)	
Üniversite öğrencileri	(%)	74.1	86.5	84.7	15.14***
	(Top)	(174)	(82)	(92)	

(*) : p < 0.05 (**) : p < 0.01 (***) : p < 0.001

Tablo 7 : Sigara İçiminin Kontroluna yönelik aşağıda belirtilen önlemleri «Doğru» olarak değerlendiren öğretmenlerin sigara içme özelliklerine göre dağılımı

Önlemler	Sigara İçenler %	Sigara İçmeyenler %	X ² SD : 2
1. Sigara paketleri üzerinde sağlığa zararlı olduğu belirtilmeli	86.5 (1171)	92.1 (1255)	24.82***
2. Kapalı yerlerde sigara içimi yasaklanmalı	86.5 (1200)	94.9 (1354)	53.94***
3. Sigara reklamları kesin olarak yasaklanmalı	87.8 (1174)	88.4 (1335)	2.07
4. Sigara fiyatları kesin olarak yükseltilmeli	53.9 (1059)	75.9 (1298)	137.50***
5. Sigara satışları tam olarak yasaklanmalıdır	44.9 (1158)	61.4 (1294)	121.31***
6. Doktorlar, hemşireler ve diğer sağlık görevlileri sigara içmemelidirler ki iyi örnek olsunlar	66.1 (1127)	86.7 (1276)	154.92***
7. Öğretmenler sigara içmemelidirler ki iyi örnek olsunlar.	67.6 (1166)	89.0 (1345)	150.79***
8. Anne ve babalar sigara içmemelidirler ki iyi örnek olsunlar.	77.5 (1200)	92.9 (1329)	121.49***
9. Herkesin sigara dumanı bulunmayan bir havayı solumaya hakkı vardır.	88.2 (1196)	95.2 (1337)	41.23***

(***) : $p < 0.001$

() İlgili öneri konusunda düşüncesini açıklayan toplam öğretmen sayısı.

D — Öğrencilerin «Sigara İçme» davranışı ile ilgili değerlendirmeleri : Tablo 5).

Sigara içen öğrenciler, sigarayı bırakan ve hiç sigara içmeyen öğrencilere göre sigara içiminin kendilerini daha iyi hissetmelerini sağladığını, sigaranın söylendiği kadar zararlı olmadığını sigara içiminin kendilerini olgun ve yetişkin bir insan görünümü sağladığını

daha çok savunmaktadırlar. Hiç sigara içmeyenler arasında lise öğrencileri daha yüksek oranlarda bu düşünceleri desteklemektedir. Sigara içtikleri için ayıplanmaları halinde bu durum en çok sigara içen ortaokul öğrencilerini etkilerken, lise ve üniversite öğrencilerinde bu etkilenme sigara içme özelliklerinden bağımsız olarak ve daha düşük oranlarda gerçekleşmektedir. Ailelerinin sigara içimine izin vermemesi lise öğrencilerinin sigara içme özelliğini etkilerken, bu durum ortaokul ve üniversite öğrencilerinde izlenmemektedir.

E — Öğrencilerin Sigara İçimini Kontrola yönelik önlemler konusunda düşünceleri : (Tablo 6).

Ortaokul ve lise öğrencilerinin % 90 dan fazlası okullarda öğretmenlerin sigara içmesinin yasaklanmasını savunurken, yaklaşık % 85 i de sigara reklamlarına izin verilmemesini istemektedirler. Bu önlemler üniversite öğrencilerinde özellikle sigara içen üniversite öğrencilerinde daha az destek bulmaktadır. Sigara fiyatlarının gençlerin alamayacağı düzeylere yükseltilmesi önerisi ise okul seviyesi yükseldikçe daha az kabul görmekte, sigara içen öğrenciler ise çok daha az desteklemektedirler. Toplu yerlerde sigara içiminin yasaklanması önerisi de benzer tepki görmekle birlikte öğrencilerin % 80 inden fazlasınca desteklenmektedir.

F — Öğretmenlerin Sigara İçimini Kontrola yönelik önlemler konusunda düşünceleri : (Tablo 7).

Öğretmenlerin büyük çoğunluğu (% 85 den fazlası) sigara paketleri üzerinde sağlığa zararlı olduğunun belirtilmesini, sigara reklamlarının kesin olarak yasaklanmasını, kapalı yerlerde sigara içiminin önlenmesini, anne ve babaların iyi örnek olmaları bakımından sigara içmemelerini, herkesin sigara dumanı bulunmayan bir havayı solumaya hakkı olduğunu savunmaktadır. Doktor ve diğer sağlık personeli ile öğretmenlerin sigara içmemeleri önerisi biraz daha az desteklenirken, sigara fiyatlarının yükseltilmesi ve sigara satışlarının yasaklanması önerilerinde öğretmenlerin % 50 ye yakını olumsuz tavır almaktadır. Sigara reklamlarının yasaklanması önerisi dışındaki diğer tüm öneriler sigara içen öğretmenlerce daha az onaylanmaktadır.

Tablo 8 : Ortaokul ve Lise öğrencilerinde sigaraya başlama ve hiç içmeme nedenleri

Nedenler	Nedenler	Sigaraya	Hiç Sigara
		Başlama	İçmeme
		Nedenleri (%)	Nedenleri (%)
1.	Sadece	21.9	
2.	Okul dışı sıkıntılardan	15.3	
3.	Ortama uyum sağlamak için	13.0	
4.	Yakın arkadaşlarımla zorlamasıyla	10.6	
5.	Okuldaki sıkıntılardan	10.6	
1.	Sigara içimi sağlığa zararlı olduğu için		33.1
2.	İçmem için neden yok, hoşlanmıyorum		19.8
3.	Anne ve babamın önerileri ve önlemleri nedeniyle		17.2
4.	Kötü kokusu nedeniyle		10.4
5.	Okulda verilen eğitim ve buradaki önlemler nedeniyle		7.1
Toplam yanı		2871 (100.0)	7794 (100.0)

Tablo 9 : Ortaokul ve Lise öğrencilerinde sigara içimini bırakma ve sigara içme alışkanlığını sürdürme nedenleri

Nedenler	Nedenler	Sigara İçimini	Sigara İçimini
		Bırakma	Sürdürme
		Nedenleri (%)	Nedenleri (%)
1.	Can sıkıntısından	16.8	
2.	Sadece alışkanlık	14.1	
3.	Sinirlilikten	10.9	
4.	Beni rahatlatıyor	10.4	
5.	Sigara içen arkadaşlarımla etkisiyle	9.0	
1.	Sigaranın sağlığa verdiği zarardan		30.7
2.	Beden sağlığımı korumak için		18.6
3.	Sigara içmekle etrafa kötü örnek oluyordum		13.7
4.	Sigara içmemin çevremde hoş karşılanmasından		8.2
5.	Denedim ama beğenmedim		10.9
Toplam yanıt		1225 (100.0)	1488 (100.0)

G — Öğrencilerde sigara içimine başlama, sürdürme, bırakma ve hiç başlamama nedenleri : (Tablo 8,9).

Çalışmamızda, sigara içen, sigarayı bırakan ve hiç sigara içmeyen öğrencilerin bu davranışlarını açıklayabilecek nedenler anket formuna eklenmiş ve öğrencilerden kendi durumlarına en uygun 3 nedeni işaretlemeleri istenmiştir. Yanıt veren öğrencilerin sonuçları toplanmış ve belirtilen en önemli 5 neden Tablo 8 ve 9 da gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Dünya'da sigara tüketiminin giderek artması ve her yıl 1 milyondan fazla kişinin sigara ile ilgili hastalıklardan ölmesi pekçok ülkede sigara içiminin kontrolüne yönelik çalışmaların başlatılmasına neden olmuştur (10). Son 30 yılda yapılan araştırmalar, bir toplumda sigara içiminin kontrolünün en etkili ve ekonomik yolunun sigara içme alışkanlığının önlenmesi olduğunu göstermektedir (15). Bu sonuç, çocuk ve gençlerin sigara içmeye başlamasını etkileyen ve her toplumda etkinlikleri değişebilen psikolojik, sosyal ve kültürel pek çok değişkenin incelenmesini zorunlu kılmaktadır. Çünkü bu değişkenler ve bunların karşılıklı etkileşimlerinin çocuk ve gençlerde sigara içimi ile ilgili oluşturduğu tutum ve inanışlar, bu kesimin sigaraya başlama kararını belirlemektedir. Bu tutum ve inanışlar bilinmeden etkili bir Sigara İçimini Kontrol Çalışması yürütmek mümkün görünmemektedir (1).

Çalışmamızda, değişik düzeylerdeki okul öğrencilerinde, sigara içiminin sağlığa zararları konusunda yeterli bilgilenmenin bulunduğu ancak bu bilgilenmenin sigara içme davranışlarına yansımadağı (Tablo 1,4) ortaokul-lise-üniversite zincirinde sigara içenlerin ve sigara içme yoğunluğunun giderek arttığı (Tablo 2), buna paralel olarak da sigarayı bırakma isteğinin giderek azaldığı görülmektedir (Tablo 3).

Sigara içiminin zararları konusunda okullarda verilen sınırlı teorik bilgilerle, çocuk ve gençlerin sigara içmesini hoş karşılamayan ve etkinliği giderek azalan geleneksel kültürümüzün koruyucu etkisinin, öğrencilerin sigaraya başlamasını önlemede yetersiz kaldığı izlenmektedir.

Çalışmamızın yapıldığı Tokat toplumunda erkeklerin % 52.5'unun, öğretmenlerin % 47.4 ünün sigara içtiği, çalışmamızdaki sigara

içen öğrencilerin, arkadaşlarının ve evlerinde bulunan yetişkinlerinin sigara içmeyen öğrencilerin benzer yakınlarına göre daha çok sigara içtikleri bildirilmiştir (8,9). Çalışmamızda, sigaraya başlama, bırakma ve hiç içmeme nedenleri sorulan öğrencilerin öncelikle aile, okul ve arkadaş grubu etkileşimini vurguladıkları görülmektedir (Tablo 8,9). Bu durum, öğrencilerde sigara içimini önleme çalışmalarının okulların yanı sıra öğrencilerin aileleri, öğretmenleri ve tüm toplumu kapsayan bir kontrol programı ile birlikte yürütülmesinin zorunlu olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızdaki orta dereceli okul öğrencilerinde sigara içme denemelerinin büyük oranda ortaokul döneminde tamamlandığı, sigara içme alışkanlığının ise esas olarak lise döneminde yerleştiği görülmektedir (6). Nitekim bu durum öğrencilerin sigara içme davranışı ile ilgili değerlendirmelerini de etkilemektedir. Sigara içen ortaokul öğrencileri toplumsal eleştirilere duyarlıyken, sigara içen lise öğrencilerinde bu duyarlılık izlenmemektedir (Tablo 5). Sigara içme davranışını destekleyici değerlendirmeler lise öğrencileri arasında daha yaygın görünmektedir. Sigara içmeye düşünsel ve psikolojik olarak daha hazırlıklı oldukları görülen lise öğrencilerinin, sigara içme alışkanlığında ailelerinin tutumunun önemli olduğu izlenmektedir (Tablo 5).

Okullarda sigara içimi ile ilgili sağlık eğitiminin erken dönemlerde verilmesinin öğrencilerde sigara içme denemelerini teşvik ettiği, geç dönemlerde verilen eğitimin ise öğrencilerin çoğunda sigara içme alışkanlığı yerleştiği için etkisiz olduğu görülmüştür (2,3). Çalışmamızda, sigara içme deneyimi geçiren öğrencilerin % 20'ye ulaştığı, sigara içen öğrencilerin ise % 5.6 da kaldığı, sigara içme davranışının henüz olumlu olarak değerlendirilmediği ortaokul döneminde, özellikle de 1 ve 2. sınıflarında sigara içimi ile ilgili sağlık eğitiminin yoğunlaştırılması gerektiği görülmektedir. Lise döneminde de bu eğitim çalışmalarının sürdürülmesi, sigara içmemenin olumlulaştırıldığı sosyal ve psikolojik ortamın hazırlanması bunun için de öğrenci ailelerinin katkısının sağlanması yararlı olacaktır.

Ülkemizin değişik kentlerindeki liselerden sigara içimi ile ilgili düşünsel ve davranışsal hazırlığı edinerek üniversiteye başlayan öğrencilerde sigara içme alışkanlığının çok büyük bir yaygınlığa ulaştığı görülmektedir (Tablo 1). Bunda aile ve toplumsal denetimden uzak-

laşmanın payı olabileceği gibi bir Orta Anadolu kentinde üniversite öğrencisi olarak yaşamanın getirdiği sorunların da katkısı olabilir. Gerek sigara içme yoğunlukları, gerek sigara içiminin sağlığa zararları konusundaki bilimsel gerçekleri reddetme eğilimleri ve sigara içimini olumlayan düşüncelere büyük yakınlıkları gerekse de sigara içiminin kontrolüne yönelik önlemlere gösterdikleri tepkinin derecesi, bu kesimde sigara içimine karşı direncin büyük oranda kırıldığını düşündürmektedir.

En az lise düzeyinde gördükleri eğitime ve öğrencilerine karşı örnek olma sorumluluklarına rağmen öğretmenlerde sigara içme alışkanlığı oldukça yaygındır (9). Okullarda yürütülecek sigara içimi ile ilgili sağlık eğitimini üstlenecek olan öğretmenlerin gerek sigara içimini kontrole yönelik önlemleri büyük oranda desteklemeleri, gerekse sigara içme alışkanlıklarını terketmeye eğilimli olmaları, bu kesimin sigara içimini kontrol çalışmalarına kazanılmasını kolaylaştıracak özellikler olarak değerlendirilebilir.

Sigara içenlerin direncine karşın, öğrencilerin ve öğretmenlerin büyük çoğunluğu sigara içimini kontrole yönelik önlemleri desteklemektedir (Tablo 6,7). Çalışmamızda elde ettiğimiz bu sonuç, son günlerde yayınlanan bir araştırmanın sonuçlarıyla uyumluluk göstermektedir. SSYB tarafından yaptırılan bu çalışmada (12), ülkemizde sigara içenlerin % 58.7 sinin sigarayı bırakmayı denediği, % 13.4 ünün de açılacak bir kampanyada sigarayı bırakmaya hazır oldukları bildirilmiştir. Aynı çalışmada, toplumun % 79.9 unun çevrelerinde sigara içilmesinden rahatsız olduğu, % 89.1 inin sigara içiminin kontrolüne yönelik kampanyaları desteklediği ve % 51.6 sının da kapalı yerlerde sigara içiminin yasaklanmasını savunduğu görülmüştür. Bu sonuçlar, gerek bölgemizde gerekse ülke genelinde yürütülecek sigara karşıtı çalışmalara büyük toplumsal desteğin bulunduğunu ve bu çalışmaların daha kolaylıkla yürütülebileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda, bölgemizdeki çocuk ve gençleri sigara içmeye yönelten psikolojik, sosyal ve kültürel etkenlere karşı bu kesimin direncinin giderek kırılmakta olduğu izlenmektedir. Bu sürece karşı etkin önlemler alınmaması halinde, henüz temel sağlık sorunlarının tam olarak çözülemediği ülkemizde, sigara içimi ile ilgili hastalıkların ve ölümlerin büyük artış göstermesi kaçınılmaz olacaktır.

ÖZET

1986 yılında Tokat'da, 4129 orta dereceli okul öğrencisinde, 393 üniversite öğrencisinde ve 2660 öğretmende sigara içme alışkanlığı ile ilgili bir anket çalışması yapılmıştır. Bu çalışmada, öğrenci ve öğretmenlere sigara içme özelliklerinin yanısıra sigara içimi ile ilgili tutum ve inanışları konusunda da sorular sorulmuştur. Çalışmada, sigara içen, ortaokul öğrencilerinin % 39.6 sının, lise öğrencilerinin % 50.1 inin, üniversite öğrencilerinin % 76.4 ünün ve öğretmenlerin % 35.7 sinin beş yıl sonra da bu alışkanlıklarını sürdürmeyi düşündükleri görülmüştür. Öğrencilerin ve öğretmenlerin % 90 dan fazlasının sigara içiminin sağlığa zararlı olduğunu, % 70 den fazlasının da sigara içiminin akciğer kanserine yol açtığını bildikleri görülmüştür. Öğrencilerin ve öğretmenlerin büyük çoğunluğunun sigara içiminin kontrolüne yönelik önlemleri destekleri saptanmıştır.

SUMMARY

Attitudes and Beliefs of Students and Teachers Toward Smoking

A self-questionnaire on smoking habit was administered to the 4129 secondary school and high school students, 393 university students and 2660 teachers in Tokat-Turkey in 1986. Among other things information was sought on students' and teachers' attitudes and beliefs toward smoking. % 39.6 of secondary school smokers, % 50.1 of high school smokers, % 76.4 of university smokers and % 35.7 of teacher smokers thought they would be smoking five years from now. % 90 of every level school students and teachers knew that smoking was harmful to health and more than % 70 of students and teachers supported the govermental activities about smoking control.

KAYNAKLAR

1. Ashton H : Patterns of smoking, social and psychological factors The Practitioner 227 : 1415-1423, 1983.
2. Charlton A, Gillies P, Ledwith F : Variations between schools and regions in smoking prevalence among British schoolchildren-Implications for health education. Publ Hlth Lond 99 : 243-249, 1985.
3. Chen T.T.L, Winder A.E. : When is the critical moment to provide smoking education at schools? J Drug Education 16 : 121-133, 1986.
4. Cullen J.W. : Tobacco use : Prevention and control Isr J Med Sci 22 : 283-300. 1986.

5. Fielding J.E. : Smoking : Health effects and control. N Eng J Med 313 : 491-498, 1985.
6. Kocabaş A : Orta dereceli okul öğrencilerinde sigara içme alışkanlığı A.Ü. Tıp Fak. Mecmuası 1988 (Baskıda)
7. Kocabaş A : Dünyada ve Türkiyede sigara sorunu. Yeni Tıp Dergisi 5 (3) : 51-62, 1988.
8. Kocabaş A : Orta dereceli okul öğrencilerinde sigara içme alışkanlığı ile okul içi etkinlikler ve bazı aile özellikleri arasındaki ilişkiler AÜ Tıp Fak Mecmuası 1988 (Baskıda)
9. Kocabaş A : Öğretmenlerde sigara içme alışkanlığı 19 Mayıs Üni Tıp Fak Derg 1988 (Baskıda)
10. Lehl S, Trel E, Luban Plozza B et all : Smoking control programmes. Eur J Resp Dis 139 : (Supp 66) 35-38, 1985.
11. Mc Alister A, Perry C, Maccoby N : Adolescent smoking : Onset and prevention. Pediatrics 63 : 651-658, 1979.
12. Sigara Alışkanlıkları ve Siragaryla Mücadele Kampanyası Kamuoyu Araştırması : PIAR Araştırma Ltd. Şti. tarafından SSYB için yapılan araştırma raporu. İstanbul Ocak 1988.
13. Stepney R : Smoking behavior : A psychology of the cigarette habit. Br J Dis Chest 74 : 325-343, 1980.
14. World Health Organization : Guidelines for the conduct of tobacco smoking surveys of the general population. Report of a WHO meeting held in Finland 1982. WHO/SMO/83.4
15. World Health Organization : Smoking control strategies in developing countries. WHO Technical Report Series No : 695 Geneva 1983.

PYELO - KALİSEAL DİVERTİKÜL (Bir Olgu Nedeniyle)

Hamit Ersoy**

Osman Özteke*

Ziya Kırkcalı***

Orhan Yiğitbaş***

Maksut Demir****

Pyelo-kaliseal divertiküller transisyonel epitelle döşeli kenar parankim içinde bulunan ve toplayıcı sistemle dar bir kanalla birleşen, bazan dışında muskulari tabakası ihtiva eden kistik kavitelerdir (8). İdrarla pasif olarak dolarlar. Sekretuar değildirler. Çoğunun çapı 1 cm. den küçük ve genellikle asemptomatiktir. Divertiküllerin çoğu rutin İVP çekilmesi esnasında yakalanırlar. Seyrek olarak ağrı, infeksiyon ve taş oluşumuna sebep olurlar (5). Bu divertiküllere perikaliseal kist, kaliseal divertikül, kaliseal kisti, konjenital hidrokalikozis gibi isimler verilmiştir. Son yayınlarda pyelo-kaliseal divertikül terimi kullanılmaktadır (2,3,6,7,8). Daha çok alt ve üst pollerde lokalize olan ve minor kaliselerde ilişkisi olan en sık görülen Tip I ve pelvis veya major kaliseal ile direkt iştirakte olabilen Tip II olmak üzere iki tip tarif edilmiştir (2).

Nadir görülen bir olgu olması nedeniyle kliniğimizde izlediğimiz bir pyelo-kaliseal divertikül olgusunu yayınlıyoruz.

VAK'A TAKDİMİ

Belinin ortasında ve daha çok sol tarafındaki künt vasıflı ağrı nedeniyle kliniğimize başvuran 29 yaşındaki erkek hastanın yapılan fizik muayenesinde solda kosto-lomber hassasiyet tesbit edildi.

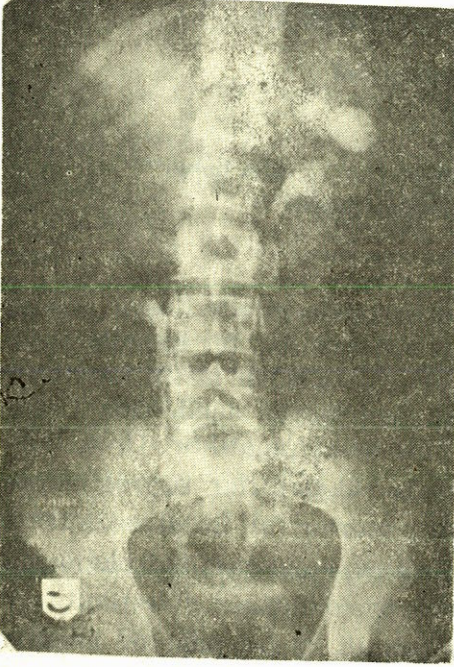
* SSK Ankara Hastanesi Üroloji Kliniği Şef Yardımcısı

** SSK Ankara Hastanesi Üroloji Kliniği Başasistanı

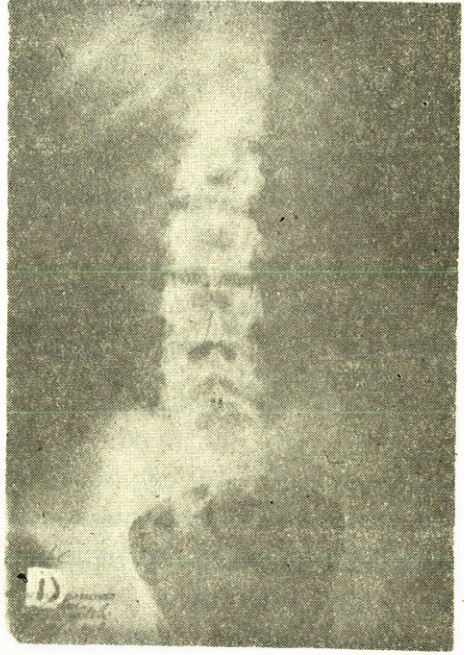
*** SSK Ankara Hastanesi Üroloji Kliniği Uzmanı

**** SSK Ankara Hastanesi Üroloji Kliniği Asistanı

İdrar tahlilinde 1-2 okzalit kristali ve 3-4 lökosit bulundu. Kan biokimyası normaldi. Ultrasonografi ve dinamik statik sintigrafide patolojik bulgu yoktu. Çekilen İVP de sol böbrek üst polünde 3 cm. çapında divertikül saptandı (Şekil 1-2).



Şekil - 1. Pyelo-kaliseal divertiküllü olgunun Direkt Üriner Sistem grafisi.



Şekil - 2. Aynı olgunun İVP sinde Pyelo-Kaliseal Divertikül ve üst kalisteki hidrokali-seal görünüm.

Şekil - 2. Aynı olgunun İVP sinde Pyelo-Kaliseal Divertikül ve üst kalisteki hidrokali-

TARTIŞMA

Hastalığın etyolojisi tam olarak belli değildir. Ekseriya konjenitaldir (1,2,3,8). Akkiz olarakta meydana gelebileceğine inananlar vardır. İVP lerde % 2,1-4,5 oranında pyelo-kaliscal divertikül dikkati çeker (3,6). Çocuklarda insidansı erişkinlere eşittir. Bazan bu divertiküllerin akut retansiyon odaklarını takip eden renal abselere sekonder olarak, akkiz olabileceğine inanılır. Ayırıcı tanıda Tbc. kaviteleri, papiller nekroz ve nekroza giden renal neoplaziler düşünülmemelidir.

Pyelokaliseal divertiküllerin çoğu asemptomatiktir ve tesadüfen tesbit edilirler. Bununla birlikte ağrı en belirleyici semptomdur. Kalis divertikülü içinde taş gelişmiş hastada hematüri olabilir. Mayo kliniği verilerinde Timmon ve arkadaşları kalis divertikülü olan vakaların % 31 inde taş tesbit etmişlerdir (4). Kalis divertikülü içinde taş teşekkülü % 3,1-3,5 arasındadır. Taşlar nadiren ince kanaldan pelvise geçerler.

Kalis divertikülünün diğer komplikasyonları abse oluşumu, spontan rüptür ve hipertansiyondur (8).

Tanı İVP ile konulur. Geç çekilen filmlerde divertikül içinde opak madde kalır. Taniya yardımcı olarak ve kesin anatomiye tesbit etmek için retrograd pyelografi ve son zamanlarda komputere tomografi kullanılmaktadır.

Vakamızda, çekilen İVP de divertikül ve bunun basısı sonucu gelişen üst kalisteki hidrokalseal görünüm Şekil 1 ve Şekil 2 de görülmektedir. Asemptomatik hastalarda tedavi gerekmez. Devamlı ağrı, dirençli üriner enfeksiyon, hematüri ve divertikül içinde taş oluşumu cerrahi girişimi gerektirir (4). Parsiyel nefrektomi eğer yapılabilirse uygun bir tedavi yöntemidir.

ÖZET

Yirmidokuz yaşında bir erkek hasta sol lomber ağrı nedeni ile kliniğimize başvurdu. Çekilen İVP'ler de sol böbreğin üst kaliks sisteminde 3 cm. çapında divertikül olduğu saptandı.

Hastada enfeksiyon, taş ve hematüri olmadığından konservatif tedavi uygun görüldü, belirli peryotlarla kontrole gelmesi önerildi.

SUMMARY

Pyelocalyceal Diverticula Pyelocalyceal diverticula

A 29 year-old male patient was seen with the complaint of left lumbar pain. An IVP delineated a calyceal diverticulum of 3 cm diameter in the upper pole of the left kidney.

The patient was managed conservatively with periodual controle, since he had no associated abnormalities as infection, stone or haematuria.

KAYNAKLAR

1. Abeshause BS and Abeshause GA : Calyceal diverticulum. A report of sixteen cases and review of the literatrue. Urol. Int., 15 : 239, 1963.
2. Göğüş O, Kiper AN, Güntekin E : Pyelo-kaliseal divertiküller, A.Ü. Tıp Fak Mec 57 : 64, 1983.
3. Middleton AW and Pfsiter RC : Stone contining pyelocalyceal diverticulum Ambryogenic, anatomic, radyologic and clinical charecteristics. J. Urol., 112 : 2, 1974.
4. Perlmutter AD, Retik AB et al. Campbell's Urologyfifth edition Vol. 2 1700, 1986.
5. Ritchey ML, McDonald BC, Novicki DE : Myxoid fibroepithelial polyp in calicial diverticulum. J. Urol 133 : 97, 1985.
6. Timmons JW, Maler RS, Hattery RR, De Feerd JH : Calyceal diverticulum J. Urol. 114 : 6, 1975.
7. Wahlawist L : Cystic Disorders of the kidney. Review of Pathogenesis and clas-sification. J. Urol. 97 : 1, 1967.
8. Wulfsohn MA : Pyelocalyceal diverticula. J. Urol. 123 : 1, 1980.

OSTEOARTROZ ETYOPATOGENEZİ

Mesut B. Atay*

Ferhat Cantürk**

Osteoartroz, sinovial, diartroidal ve özellikle yük taşıyan eklemlerin kartilajlarında progresif bir şekilde ortaya çıkan, dejenerasyon ile karakterize ve eklem kartilajında çatlama, fibrilasyon, fragmantasyon, ülserasyonlara ve juxtaartiküler yeni kemik oluşumuna neden olan, direkt olarak bir olaya bağlanamayan romatizmal bir hastalıktır.

Belirgin bir nedene bağlı olarak gelişen osteoartroz (O.A) sekonder, belirgin bir nedene bağlanamayanlar ise primer olarak tanımlanırlar. Bununla beraber L. Solomon, O.A'un tek başına bir hastalık olmadığını, çeşitli nedenlere bağlı olarak ortaya çıkan bir tablo olduğunu iddia etmektedir (1). Osteoartrozda minimal dejeneratif değişimler genellikle asemptomatik olduğundan, tam bir sıklık belirlenmesi mümkün değildir. Kırk yaşın üzerindeki bireylerin % 90 ında klinik semptomlar bulunmasa da, özellikle yük taşıyan eklemlerde dejeneratif değişiklikler belirlenmektedir.

— Primer osteoartroz etyopatogenezi :

1. Kollajene ait bozukluklar :

Osteoartrozda başlangıçtaki olay, sekonder kollajen hasarı nedeniyle proteoglikanların enzimatik kaybına veya matriks kollajenindeki primer anomaliye bağlıdır. Kollajen bozukluğuna bağlı olarak proteoglikan, artiküler yüzeye doğru yer değiştirir. Kartilajın derin kısmında proteoglikan azalması olur ve bu bölgede kollajenin bütünlüğü bozulur. Böylece kartilajda dejenerasyon olayı başlar. Bollet ve Nance O.A da glikozaminoglikan (G.A.G) zincir uzunluğunun

* A. Ü. Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

** Samsun 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

azaldığını belirtmişlerdir (2). Adams ve arkadaşları ise, eksperimental O.A da menisküslerde yeni sentez edilen proteoglikanların, total proteoglikanlardan daha büyük olduğunu belirtmişlerdir (3). Ryu ve arkadaşları da O.A da proteoglikan subünit sentezinin normallere göre belirgin şekilde arttığını, hyalüronik asit sentezinin ise, çok daha büyük oranda arttığını bildirmişlerdir (4). Deshmukh ve Nimni çalışmalarında, osteoartrozik kartilajın tip-I kollagen içerdiğini, normal kartilajda ise tip-II kollagen bulunduğunu belirtmişler ve normal kartilajın invitro olarak lizozomal enzimlerle muamelesi sonucunda, kartilaj hücrelerinin tip-II kollagen üretiminden tip-I kollagen üretimine geçtiğini bildirmişlerdir (5).

2. Kondrositlere ait bozukluklar :

Yaşın ilerlemesiyle birlikte kondrosit G.A.G. sentezi, daha az kontroitin-4-sülfat ve daha çok keratan-sülfat şeklinde olmaktadır. Osteoartrozik kartilajda ise kontroitin-4-sülfat miktarı artmış, keratan-sülfat miktarı ise azalmıştır. Kondrosit G.A.G. sentezindeki bu değişim, kartilajında dejenerasyona neden olmaktadır (6,7,8).

3. Subkondral kemik bozuklukları :

Çeşitli çarpma ve sıkışma kuvvetleri, subkondral trabeküler fraktürlere yol açabilir. İyileşen fraktürler de subkondral rijiditeye neden olarak kartilajın normal fiziksel tampon özelliğinin kaybına yol açar. Bu şartlar devam ettiği sürece artiküler kartilaj harabiyeti ortaya çıkmakta ve progressif olarak ilerlemektedir (6). Radin ve arkadaşları, bu teoriyi destekleyen bir çalışmada, subkondral kemiğin Methyl-Methacrylate ile sertleştirilmesi sonucunda kartilaj kaybının hızla arttığını göstermişlerdir (9).

4. Sinovial hücrelerdeki bozukluklar :

Sinoviositlerin enzim yapımındaki bozukluklara bağlı olarak kartilajda otodijesyon ortaya çıkmaktadır. Bu durum, kartilaj dejenerasyonuna en az yol açan muhtemel bir mekanizmadır (6).

5. Yaş :

Yaşlılığın tek başına artroz nedeni olmayıp, belkide arterioskloroz sonucu eklem gelen kan akımında azalmanın artroz oluşumunda önemli olabileceği öne sürülmüştür (7).

6. Hormonal bozukluklar :

Akromegalide görülen artropati nedeniyle Somatotropinin eklem kartilajında harabiyete neden olduğu düşünülmektedir. Bir çalışmada primer O.A lu hastalarda, kontrollere göre büyüme hormonu daha yüksek bulunmuştur (10). Bunun aksine olarak büyüme hormonu eksikliğinde dejeneratif kartilaj değişimlerinin ortaya çıktığı bildirilmiştir. Büyüme hormonunun tek başına kendisi değil, metabolik ürünlerinden olan somatomedin B ve C kartilaj reparasyonunda etkilidir. Kartilajda hücre bölünmesini ve protein sentezini stimüle ederler. Büyüme hormonu dışında diğer bir büyüme faktörü de, konnektif doku aktivasyon peptidi (CTAP) dir. Sinovial membranda izole edilmiş olup, in vitro olarak matriks sentezini kuvvetle stimule eder. Tiroidal disfonksiyonun da O. A da rolü olduğuna ait bazı görüşler vardır. Östrojen, bilinmeyen bir mekanizma ile kondrosit hipertrofisine neden olmakta ve eklem kartilajında sülfat miktarını azaltmaktadır. Eklem kartilajında östrojen ve glikokortikoid reseptörleri gösterilmiştir. Glikokortikoidler de kartilajda sülfat içeriğini azaltırlar. Androjen ve progesterona ait reseptörlere rastlanamamıştır (11). Rosner ve arkadaşları estradiolün in vitro kondrosit prostaglandin sentezini stimule ettiğini göstermişler ve artiküler kondrositlerin sitoplazmasında spesifik estradiol reseptörlerini belirlemişlerdir (12). Östrojenik aktivitenin A.O'u azalttığını, androjenik aktivitenin ise A.O'u arttırdığı söylenebilir (7,11).

7. Metabolik bozukluklar :

Diabetes mellituslu hastalarda, dejeneratif eklem hastalıklarına predispozisyon olduğu bildirilmektedir. Bir çalışmada, diabetiklerde sağlamlara göre daha fazla A.O belirlenmiştir (13).

8. Genetik bozukluklar :

Bir çalışmaya göre kadınlarda dominant, erkeklerde resesif bir tek genin sorumlu olduğu bildirilmektedir. Başka bir çalışmada ise A.O. un resesif ve poligenik olduğu bildirilmiştir. Poliartroz Heberdan tip denilen ve özellikle kadınlarda daha sık görülen şeklinin genetik faktörlerle ilişkili olduğu ve anlamlı bir şekilde ailevi sıklık gösterdiği bilinmektedir.

9. Obezite :

Çeşitli çalışmalarda O.A'un obezlerde daha yaygın olduğu gösterilmiştir (7).

10. Mekanik faktörler :

Sinoviyal sıvının eklem yüzeylerinin kayganlığını sağlayan özelliği, çeşitli efüzyonlara ve eklem içi serbest fragmanların irritasyonlarına bağlı olarak bozulabilmektedir (14). Normal hareketler sırasında kartilaj yüzeylerindeki friksiyona bağlı olarak fissürler meydana gelebilir. Özellikle tekrarlayan ve fazla miktarda olan stresler eklem kartilajında dejeneratif değişikliklerin ortaya çıkmasında sorumlu olabilir. Çeşitli mesleklere bağlı travmaları bu grupta değerlendirebiliriz (7).

11. Enzimatik bozukluklar :

Normalde sinovial sıvıda bulunan ve kartilajda mevcut olmayan hyalüronidaz benzeri, kateptik etkisi olan enzimler, kartilaj yüzeyindeki fissürlerden geçerek matrikste protein-polisakkaritlerin kondroitin sülfat zincirlerini tahrip eder. Bir başka teoriye göre de çeşitli stresler sonucunda kondrositlerin kendileri lizozomal hidrolazlar salgılayarak kartilajda harabiyete neden olmaktadır (7).

12. Eklem kartilajındaki beslenme bozuklukları :

Kartilajın sellüler metabolik aktivitesini sürdürebilmesi için beslenmeye ve oluşan metabolik artıklarını dışarıya atmaya ihtiyacı vardır. Sinovial sıvı bu iki amaca da hizmet eder ve bu fonksiyonu bozulacak olursa eklem kartilajında dejeneratif değişimler ortaya çıkar.

— Sekonder Osteortroz etyopatogenezi :

1. Konjenital anomaliler :

Konjenital kalça çıkığı, gevşek-sublükse eklem ve ligamantöz yapılar, omuz ve patellanın tekrarlayan lüksasyonları, genu recurvatum, Ehler Danlos ve Marfan sendromları O.A gelişiminde predispozan faktörlerdir.

2. Akut ve kronik travmalar :

Mesleki travmalar, ör: kömür madeni işçilerinde omurga ve dizde, şoförlerde omuzda O.A oluşumuna neden olmaktadır.

3. Kanama bozuklukları :

Özellikle hemofilik hastalarda hemartroz oluşumu sonucu sekonder O.A ortaya çıkmaktadır.

4. Nöropatik eklem hastalıkları :

Özellikle Tabes Dorsaliste diz ve kalçalarda O.A sıklıkla görülmektedir. Diabetes Mellitus da eklem bozuklukları görülür. Genel olarak proprioseptif duyu ve ağrı duyusunun kaybının eklemle olan stresi arttırması sonucu sekonder O.A oluşmaktadır.

5. İntra-artiküler steroid enjeksiyonları :

Endikasyonsuz ve fazla miktarda yapılan enjeksiyonlardan sonra steroidlerin eklem kartilajı üzerine olan direkt harabedici etkisi yanında, steroide bağlı olarak ortaya çıkan geçici rahatlığın, eklemle olan stresi arttırması da kartilaj dejenerasyonuna neden olan faktörlerdendir.

Bunların dışında aşağıdaki hastalıklardan sonra da sıklıkla sekonder O.A ortaya çıkmaktadır :

- Alkaptonüri-Okronotik artrit
- Gut, psödogut
- Romatoid artrit
- Septik artritler
- Aseptik nekroz-epifizitler
- Seronegatif artritler
- Parapleji
- Periferik sinir lezyonları

KAYNAKLAR

1. Solomon. L. : Brith. J. of. Rheum. 1984, 23, 177-180.
2. Bollet, A.J. : Nance, J.L. : Clin. Invest. 45 : 1170/1966.
3. Adams et al. : Arth and Rheum. Vol : 25 No : 4 Apr 1982. Abs. B-85.
4. Ryu, J. et al. : Arth. and Rheum. Vol. 27 No : 1 Jan. 1984.
5. Deskmukh, K, Nimni, M. : Science 181 : 751, 1973.

6. Bluestone, R. : *Rheumatology*, 1980, 61-71.
7. Hollender, J.L. : *Arthritis and Allied Conditions*. 1979, 1135-1181.
8. Scott. J.T. : *Copemans Textbook of the Rheumatic Diseases*, 1986, 821-845.
9. Radin et alb : *Arth. and Rheum.* Vol 25 : 8 Aug. 1982.
10. Dequeker, J. et al. : *Frant. Horm. Res.* 3 : 116. 1975.
11. Young. P., Stack. M. : *Arth. and Rheum.* Vol. 25 No : 5 May, 1982.
12. Rosner. I.A. et al. : *Arth. and Rheum.* Vol. 25 No : 4 Apr. 1982 Abs. 160.
13. Katona. G., Burgos, R. : *Arth. and Rheum.* April 1982, Vol. 25 No : 4 Abs. 250.
14. Unsworth. A. : *Brith. J. of Rheum.* 1984, 23, 173-176.

MEDULLA SPİNALİS YARALANMALARININ SONRA GÖRÜLEN HETEROTOPIK OSSİFİKASYON (H O)

Vesile Sepici* Nesrin Bölükbaşı**

Kas ve yumuşak dokularda oluşan ossifikasyona «myositis ossifikans - heterotopik ossifikasyon, ya da ektopik kalsifikasyon» denir ve başlıca üç grup altında incelenir : (1)

1. Nörojenik heterotopik ossifikasyon (H O) : Önemli nörojenik bozukluklarla birlikte görülür.

2. Travmatik H O : Direkt olarak kasın travmatize olması veya diğer travmalar sonucu oluşan hematoma ossifikasyonu sonucu gelişir.

3. Myositis ossifikans progressiva : Etiyolojisi bilinmeyen konjenital ilerleyici formdur.

Medulla spinalis yaralanmalarından sonra görülen H O. nörojenik H O. sınıfına girer. Bu tür H O. için literatürde çok değişik sinonimler kullanılmıştır : (2)

- . Ostiasis neurotica paraarticularis/paraossalis
- . Paraosteoarthropathia
- . Neurogenic ossifying fibromyopathy
- . Dystrophic ossification

Medulla spinalis yaralanmalarından sonra görülen H O, nadir olmayan ve önceden kestirilemeyen bir komplikasyondur. İnsidansı % 16-50 arasında değişmektedir. Parapleji sonrası gelişen H.O. vakaları ilk kez I. Dünya Savaşı'nın sonlarına doğru Dejerine ve Ceillier tarafından derlenmiş ve insidans % 48.7 bulunmuştur. 1953'te Liberson tarafından % 53 olarak bulunan insidans, 1963'te 603 vakalık bir seride, Hardy ve Dickson tarafından % 16 olarak saptanmıştır. 1968'

* G.Ü.T.F. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Doçenti

** G.Ü.T.F. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi

de 124 vakada insidans Silver tarafından % 13.6 olarak bulunurken, 1975'te 250 vakalık geniş bir seride H.O. insidansı Stover tarafından % 30.4 olarak ifade edilmiştir. (1,3,4,5,6) En sık yaralanmadan sonraki 1-4 ay arasında ve paralizi düzeyinin altındaki büyük eklemler çevresinde görülür. En fazla kalçalar ve dizler, daha az sıklıkla omuzlar ve dirsekler tutulur (3). Ossifikasyon miktarı minimal olabilir ve genellikle başka bir nedenle alınan grafilerde tesadüfen ortaya çıkabilir. Yoğun tutulum varsa ankiloza bağlı hareket kısıtlılığı gelişebilir. Eklem hareketlerinin kısıtlılığı ise rehabilitasyonu engelleyen iskemik ülserler gibi birçok komplikasyona yol açabilir.

Etyopatogenez :

Medulla spinalis travmalarından sonra görülen H. O. etyopatogenezini hakkında 1919'lardan günümüze kadar çok değişik teoriler öne sürülmüştür. 1919'da Dejerine ve Ceillier lokal ve santral (nörojenik) faktörler üzerinde durmuştur. Lokal faktör inatçı ödem nedeniyle bağ dokusu direncinde azalma, santral faktör ise, intermediolateral traktusun bazı liflerinin sağlam kaldığı durumlarda sürekli nörojenik iritasyondur. Yine 1919'da Leri ve Lhermitte basınç, traksiyon ve lokal enfeksiyonu sorumlu tutmuşlardır. 1927'de Leriche ve Policard olgun bağ dokusunun travma ve enfeksiyon sonucu primitifleşerek ossifiye olduğunu ileri sürmüşlerdir. 1957'de Armstrong, negatif protein dengesine bağlı serum proteinlerinde azalma ve karbondioksit basıncında düşme sonucu kalsiyum tuzlarının çökme eğiliminde artma meydana geldiğini düşünmüştür. 1958'de Bridges ve Pritchard, dejenerer kas hücrelerinden salınarak lokal bağ dokusu hücrelerinde ossifikasyonu başlatan bir proteinin varlığını iddia etmişler, 1981'de Urist, H.O.'nu başlatan ajanın nonkollagenöz bir protein olan 'bone-morphogenic protein - BMP' olduğunu, bu proteinin andiferansiye mezenkimal hücrelerin osteo ve kondroblastlara diferansiye olarak proliferasyonu sağladığını ileri sürmüştür. 1981'de Larson H.O. vakalarında HLA - B27 insidansının yüksek olduğunu rapor etmiştir (1,2,4, 7,8).

Eskiden beri H.O.'nun travma ile ilişkisi tartışılmıştır. 1963'te Hardy tarafından incelenen 100 heterotopik ossifikasyon vakasında pasif germe ile oluşturulan direkt travma ile ossifikasyon arasında bir bağlantı bulunmadığı ifade edilmiştir. (9) Çoğu hastada paralizi simetrik ve yapılan eksersiz de bilateral iken H.O.'nun tek tarafta olduğu görülmüştür. H.O. vakalarının hiç birinde direkt travma öy-

küsü alınmamış, veya ciddi bir travma hiç bir hastada H.O.'na yol açmamıştır. Travmatik paraplejili hastalarda şarapnel parçalarının yaraladığı kas dokusu çevresinde H.O. gelişmemesi de travmanın rolü olmadığını düşündürmüştür. Ayrıca en sık tutulan kalça fleksörleri bölgesinin en germe yapılan kas bölgesi olduğu da dikkati çekmiştir.

Birçok çalışmada HO'nun yaş, cinsiyet, spastisite veya flaksite, lezyon düzeyi ve basınç yaraları ile ilişkisi olmadığı saptanmıştır. (1, 2,4,9).

Morbid Anatomi ve Histopatoloji :

HO'nun başlıca özeliği büyük eklemler çevresinde, eklemi bozmadan yeni kemik oluşmasıdır. Oluşan yeni kemik daima ekstrakapsüler ve ekstraartikülerdir. En sık kalça eklemi tutulur (% 86) (2). Parosteal kemik gelişimi en sıklıkla medial femoral kondil civarından başlar ve kemiğin medial kenarı boyunca yukarı doğru yumuşak dokular arasında ilerler. HO'nun dizin altında ve paralizi düzeyinin üzerinde görülmediği rapor edilmiştir. Alt ekstremitte tutulumu yoksa üst ekstremitede de genellikle tutulum gözlenmez.

HO. histopatolojik olarak Haversian kanalları, osteoblastları, kan damarları ve ödemli kemik iliğinden oluşan gerçek kemik dokusudur. Bazen yer yer kıkırdak dokusu da içerir. Kemik yapısı ince korteksli kortikospongiöz lameller şeklindedir. Ossifikasyon kas dokusundan fibröz doku ile ayrılır.

Klinik :

HO. klinik olarak üç dönemde incelenebilir :

1. Şişlik ve endurasyon devresi
2. Kalsifikasyon devresi
3. Ossifikasyon devresi

Olayın başlangıcı herhangi bir inflamatuvar reaksiyona benzer. Ekstremitede ani bir şişlik ve ısı artımı belirir. Ateş olabilir veya olmayabilir. Şişlik genellikle tromboflebitte olduğundan daha lokalize ve serttir. Birkaç gün içinde ödemli alan içerisinde daha sert ve sınırlı bir kitle oluşur. Bu kitle ekleme komşu ise eklem hareket genişliğinde hafif bir azalma olabilir. Kalça ve dizlerde fleksiyon kısıtlılığı, daha az vakada ise ekstansiyon kısıtlılığı olur. Kalçalardaki tutuklulukla birlikte alt ekstremitelerin her iki yana lateral deviasyonu

görülebilir. Daha sonra kalsifikasyon dönemi başlar. Bu dönem birkaç gün-hafta sürer. Son dönemde ossifikasyon süreci tamamlanır ve eklem çevresindeki kas, fascia ve ligamentlerde ankiloza yol açabilen yoğun ossifikasyon oluşur. İlk belirtilerin görülmesinden tam kemikleşmeye kadar genellikle 3-4 ay geçer. Bir kez HO. oluşunca daha fazla ilerlemez ve bir başka bölgede de tekrarlamaz.

Brooker ve arkadaşları kalça çevresindeki heterotopik ossifikasyonu radyolojik olarak dört devreye ayırmışlardır : (10)

Devre : 1. Kalça eklemi çevresinde yumuşak doku ile birlikte kemik adacıkları görülmesi.

Devre : 2 Pelvis ve femur uçlarından, her iki kemik arasında en az bir cm. aralık kalacak şekilde kemik mahmuzlarının oluşması.

Devre : 3 Kemik mahmuzlarının arada bir cm. den az mesafe kalacak şekilde ilerlemesi.

Devre : 4 Kalça eklemine belirgin ekstraartiküler kemiksi anki-loz gelişimi.

Laboratuvar :

Heterotopik ossifikasyonun spesifik bir laboratuvar bulgusu yoktur. İlk dönemde alkalin fosfat artışı H.O.'nu diğer klinik durumlardan ayırabilir. Olay tamamen mikroskopik bir doku alanında meydana geldiği için, genellikle serum Ca-P ve protein tayinleri bize yardımcı olmaz. Kemik sintigrafisi erken tanıyı sağlayan en kesin yöntemdir.

Ayırıcı Tanı :

Spinal yaralanmalardan sonra görülen H.O.'nun özellikle başlangıç devresinde klinik olarak en çok karıştırılabileceği durumlar derin ven trombozu, sellülit, artrit, hematoma ve kırıktır. Özellikle derin ven trombozunu ayırtmak çok önemlidir. Çünkü her iki durumun da insidansı yaralanmadan sonraki ilk aylarda en yüksektir.

Tedavi :

HO'nun oluşumunu engeleyecek bir yöntem bilinmemektedir. İngiliz literatüründe taranan 70 kadar makalede tedavi konusunda pek çok değişik görüşler olduğu saptanmıştır. (1) Bunların arasında pasif

ve aktif eksersizler, zorlu manipülasyon, immobilizasyon, mobilizasyon, erken ambulasyon lokal soğuk veya sıcak uygulama, masaj sayılabilir. 1960'lardaki çalışmalarda hastaların geç ve yetersiz tedavi görmesi ve diğer komplikasyonların fazla olması durumunda insidansın arttığı gözlemlenmiştir. Bunlar, genel durumun düzeltilmesi, iskemik ülserlerin önlenmesi, sık pozisyon değişimi, erken aktif veya pasif mobilizasyon, spastisitenin erken tedavisi ve üriner enfeksiyonların önlenmesi gibi genel önlemlerdir.

Daha sonraları, 1965'lerde, oluşan ankilozu gidermek amacıyla operasyon gündeme gelmiş, ancak tüm çalışmacılar operasyonun çok nadir endike olduğu konusunda fikir birliğine varmışlardır. (9) Çünkü paraplejiğe yapılacak her türlü operasyon çok iyi hemostaz, cilt ve ciltaltı dokulara çok nazik bir yaklaşım ve çok dikkatli sutur atmayı gerektirir. Kan basıncı labil, vital kapasite düşük olabilir. Bu nedenle operasyona karar verirken çok titiz davranılmalıdır. Operasyon zamanının saptanması da önemlidir. HO'nun erken eksizyonu daha ileri ossifikasyona, hematoma oluşumu ve rekürrense, geç eksizyonu ise kemik çok sertleşerek önemli damar ve sinirleri sıkıştırmak yoluyla risk altına sokmasına neden olabilir. Operasyon için en iyi zaman ele gelen kitlenin büyümesinin durakladığı ve grafilerde kemik kenarının netleştiği zamandır. Bu, genellikle şişmeden sonraki 3-4. aya rastlar. Bazı kaynaklar ise 18. aydan önce eksizyon önermezler. Operasyonda sadece fonksiyonel eklem hareket aralığını sağlayabilecek kadar eksizyon yeterli olur.

Travmanın HO'nu ilerletisi etkisi olup olmadığını araştırmak için 1975'te yapılan bir çalışmada bilateral N.O. olan vakalarda bir tarafa istirahat, diğer tarafa ise yoğun pasif eksersiz uygulanmış, sonuçta yoğun pasif eksersiz programının HO miktarını arttırmadığı, hatta eklem hareket genişliğinin diğer ekstremitelere ile hemen hemen aynı olduğu görülmüştür. Hatta, yoğun eksersiz uygulanan hastalarda fonksiyonel eklem hareketini sağlayan psödoartroz oluşumu saptanmıştır ki, bu hastalarda daha ileride cerrahi eksizyon da gerekmemiştir. (1,11).

Eksersize karşı olanlar, HO'nun rehabilitasyon çalışmalarının en yoğun olduğu zaman ortaya çıktığını savunmaktadırlar. Gerçekten de HO'nun en sık görüldüğü 1-4. aylar, rehabilitasyon çalışmaları-

nın en yoğun olduğu dönemdir. Ancak bunun daha çok rastlantısal bir olay olup gerçek bir neden sonuç ilişkisini yansıtmadığı düşünülmektedir. Wharton ve Morgan'a göre pasif ekzersizlerin yapılmaması kemiksi ankiloza yol açan en önemli nedendir.

Medikal Tedavi :

HO. tedavisinde halen kullanılan tek ilaç bir çeşit difosfonat olan «disodium etidronate» (EHDP)'dir. Bu bileşik P - C - P bağı içeren, inorganik fosfatlara benzeyen kimyasal bir bileşiktir. Barsaktan tamamen emilerek, metabolize olmadan böbrekler aracılığı ile itraht edilir. Tek biriktiği doku kemiktir. Etki mekanizması tam bilinmemekle beraber, difosfonatların kemik matriksi oluşumunu önlemekten çok osteoid yapının mineralizasyonunu geciktirdiği yani hidroksiapatit kristallerinin çökmesini engellediği deneysel olarak gösterilmiştir. Tedavi bırakıldığında bu etki ortadan kalkarak matriks mineralizasyonu tekrar meydana gelir.

EHDP'nin dozu ve uygulama şekli konusunda değişik görüşler mevcuttur. Yapılan bir çalışmada 5 mg/kg/gün dozunun HO üzerinde etkisi olmadığı, 15 ve 20 mg/kg/gün dozunda ise mineralizasyonu geciktirdiği saptanmıştır. Bazı vakalarda ise 50 mg/kg/gün dozuna kadar çıkılması gerekmiştir. EHDP uygulamasının profilaktik olarak bir etkinliğinin olmadığı gösterilmiştir. Bir görüşe göre ilaca, yaralanmadan sonraki ilk 60 gün içinde, diğer bir görüşe göre ise ilk klinik belirtiler görülür görülmez başlamak gerekir. İlacı en az üç ay kullanmak şarttır. Çoğu çalışmada ilaç bırakıldıktan sonra HO'nun hızla mineralize olduğu görülmüş, ancak on ay gibi uzun süre kullanılan vakalarda daha olumlu sonuçlar elde edilmiştir.

İlaç kahvaltıdan bir saat önce meyve suyu ile verilmektedir. Verilen tablet sayısı çok fazla olduğundan gastrik yan etkileri görüldüğü taktirde iki doz halinde verilmesi önerilmektedir. EHDP'nin yan etkileri genellikle gastrointestinal sistem irritasyonu şeklinde olup, nefrotoksisite konusunda bir yayına rastlanmıştır. Gastrointestinal sistem irritasyonunun ise alınması gereken tablet sayısının fazlalığına bağlı olduğu düşünülmektedir. Bir çalışmada ilacın verilmesi sırasında % 15'e kadar ulaşan ancak reversibl nitelikte olan eozinofili saptanmıştır. Bundan başka pıhtılaşma zamanının ilaç uygulandığı süre-

rece % 50 uzadığı, ancak ilaç kesilince normale döndüğü izlenmiştir. Pıhtılaşma zamanının uzaması klinik yönden bir sorun yaratmamıştır. (7)

EHDP tedavisi sırasında kırık iyileşmesinin engellenmediği düşünülmekte ise de, yüksek dozların kemik mineralizasyonunu bozduğu konusunda yayınlar mevcuttur. Bu nedenle 1987'de EHDP yerine, yeni bir difosfonat olan «aminohexane diphosphonate» adlı bileşiğin kullanımı gündeme getirilmiştir. Bu yeni difosfonatın kemik mineralizasyonunu bozmadığı saptanmış, ancak bu konuda henüz doyurucu çalışmalar yapılmamıştır. (12).

KAYNAKLAR

1. Stover, S.L., Hataway, C.J, Zeiger, H.G. : Heterotopic ossification in Spinal-Cord Injured Patients. Arch. Phys. Med. Rehabil. 56 : 199-204, 1975.
2. Damanski, M. : Heterotopic Ossification in Paraplegia. J. Bone Joint Surg., 43-B, 286-299, 1961.
3. Stover, S.L., Hahn, H.R., Miller, J.M. : Disodium Etidronate in the Prevention of Heterotopic Ossification Following Spinal Cord Injury (Preliminary report) Paraplegia, 14 : 146-156, 1976.
4. Silver, J.R. : Heterotopic Ossification. A Clinical Study of its Possible Relationship to Trauma. Paraplegia. 7 : 220-250, 1969.
5. Liberson, M. : Soft Tissue Calcifications in Cord Lesions. J. of the American Medical Association, 152, 1010, 1953.
6. Freed, M.M. : Traumatic and Congenital Lesions of the Spinal Cord. In Kottke, F.J., Stilwell, G.K., Lehman J.F. (eds) Krusens's Handbook of Physical Medicine and Rehabilitation W.B. Saunders Company. London 1982, p 666.
7. Lindholm, T.S., Bauer, F.C., Rindell, K. : High Doses of the Diphosphonate EHDP for the Prevention of Heterotopic Ossification. Scand J. Rheum. 16 : 33-39, 1987.
8. Bauer, F.C.H. and Urist, M.R. : Human Osteosarcoma-derived soluble Bone Morphogenetic Protein. Clin. Orthop. 154 : 291-5, 1981.
9. Hardy, A.G., Dickson, J.W. : Pathological Ossification in Traumatic Paraplegia. J. Bone Joint Surg., 45 - B 76 - 87, 1963.

10. Brooker, A., Boverman, J.W., Robinson, R.A., Riley, A. : Ectopic Ossification Following Total Hip Replacement. *J. Bone Joint Surg.* 55 - A 8 : 1629 - 1632, 1973.
11. Wharton, G.V., Morgan, T.H. : Ankylosis in Paralyzed Patient *J. Bone Joint Surg.* 52 : 105 - 112, 1970.
12. Atkins, R.M., Yates, A.J.P., Pervical, R.C., Gray, R.E.S. : Aminohehexane Diphosphate For the Treatment of Paget's disease of Bone. *J. Bone Joint Surg.* 68 - B 1 : 160 (abstract) 1986

İMMÜN SİSTEM HÜCRELERİNİN YÜZEY ÖZELLİKLERİ

Yüksel Saran*

T ve B lenfositleri fonksiyonel yönden farklı olan, kan ve lenfte dolaşan ve periferik lenfoid dokularda yerleşen iki ayrı türde hücrelerdir. Timus lenfositleri, T lenfositlerden farklı özelliğe sahiptirler, bunlar T hücrelerinin prekürsörleridir. T lenfositleri B lenfositlerden ışık ya da elektron mikroskopi tekniği ile ayırdolunamazlar. Ancak indirekt yöntemlerle gösterilebilen farklı yüzey özelliklere sahiptirler. Yüzey membranlarında bulunan işaretlenme farkı ile her iki tip lenfositler birbirinden ayırdolunurlar. Scanning elektron mikroskobu ile, insan kanında T hücrelerinin daha küçük ve düz yüzeye sahip olduğu, B hücrelerinin ise daha büyük ve mikrovilluslu olduğu gösterilmişse de bu fark hücre yüzeyinin geçici fonksiyonel durumunu yansıttığından, diğer dokularda ve fonksiyonel durumlarda, ayırım için bir kriter olarak her zaman güvenilemez (8).

B Lenfositlerin Antijene Yanıtı :

Bir türün antikoru farklı türden bir hayvana injekte edilerek imbunglobulinlere karşı bir antikor oluşturulacak olursa, alıcıda oluşan bu anti-immunglobulin antikorunu izole edilir ve görülebilen bir işaretleyici ile birleştirilebilir. Örneğin anti-immunoglobulin antikorunu floresan bir boya ile birleşebilir ve sonradan lenfosit yüzeyi ile olan etkileşimi sonucunda işaretlenerek, floresan mikroskobu ile incelenebilir (4).

Bundan başka ikinci yöntem olarak antikor radyoiodin ile işaretlenebilir ve bunun lokalizasyonu ışık ya da elektron mikroskobik otoradyografi ile incelenebilir. Nihayet üçüncü bir yöntem ile, antikor elektron opak ferritin ya da hemosiyanin partikülleri ile birleştirilebilir, ya da horseradish peroxidaz ile birleştirilerek elektron mikroskobu ile ya doğrudan, ya da uygun histokimyasal yöntemler kulla-

* A.Ü. Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Bilim Dalı Doçenti

nıldıktan sonra gözlenir. Bu tekniklerle işaretlenmiş anti-immunoglobulin ile 0 C° de inkube edilen B lenfositlerin bütün yüzeylerince antikor bağladıkları gösterilmiştir. Bu özellik hücre membranında daha çok monomerik IgM ve IgD tipinde immunoglobulinlerin varlığına bağlıdır (7).

B lenfositlerin Önemli Reseptörleri :

1 — Ig reseptörleri (antijenler için reseptörler) : Bu reseptörler IgM ve IgD immunoglobulin karakterinde olup; antijenle birleşme yeteneğine sahiptirler. Salgısal pentamerik IgM ile kıyaslandığında yüzeysel IgM'nin ağır zinciri, molekülü plazmalenmaya bağliyan ek bir hidrofobik diziye sahiptir. Bu immunoglobulinlerin Fc kısımları membrana gömülü, Fab kısımları ise membrandan dışardadır. IgG reseptörleri hücre tarafından sentezlenerek yüzeyde lokalize olurlar. Hücre yüzeyindeki bu antikorun antijenle bağlanan reseptör oluştuğuna ilişkin belirgin kanıtlar vardır (5).

2 — Komplement İçin Reseptörler (C3 Reseptörleri) :

B hücrelerinin plazma membranı aynı zamanda komplement sisteminin C3b komponenti aracıyla antikor bağlamaya yeteneklidir. (İnsan B hücrelerinin yaklaşık % 50 - 75'i).

3 — Fc Reseptörleri :

Immunoglobulinler için reseptörler B hücrelerin çoğu (% 90 - 96'sı), özellikle IgG moleküllerinin Fc parçalarından bağlayabilen ve bunlarla birleşebilen reseptörlere (Fc - reseptörlerine) sahiptirler. Bu yüzey molekülleri de hücreler tarafından sentezlenir ve membranda lokalize olurlar. Hücrelerin yüzeyindeki Fc-reseptörlerini ortaya koymada florokromla işaretlenmiş. IgG antikorlarından yararlanılır. Ayrıca IgG molekülleriyle kaplanmış koyun alyuvarları ile Fc-reseptörleri rozet oluşturur (EA-rozeti).

4 — Mitojenler İçin Reseptörler :

Olgun B hücrelerinin yüzeylerinde mitojen denilen bazı aktivan maddelerle birleşebilen reseptörlerin varlığı saptanmıştır. Nonspesifik olan bu maddeler B-hücrelerinde uyarım ile DNA sentezini stimule ederler (blastogenesis). Böyle aktivanlar arasında bitkisel orijinli lektinler, fitohemoglutinin (PMA) konkanavalin A (Con, A) bakteriyel orijinli lipopolisakkaritler (LPS) vardır (10).

B — Hücrelerinin Gelişmesi (ontogeni, B - lenfopoezis)

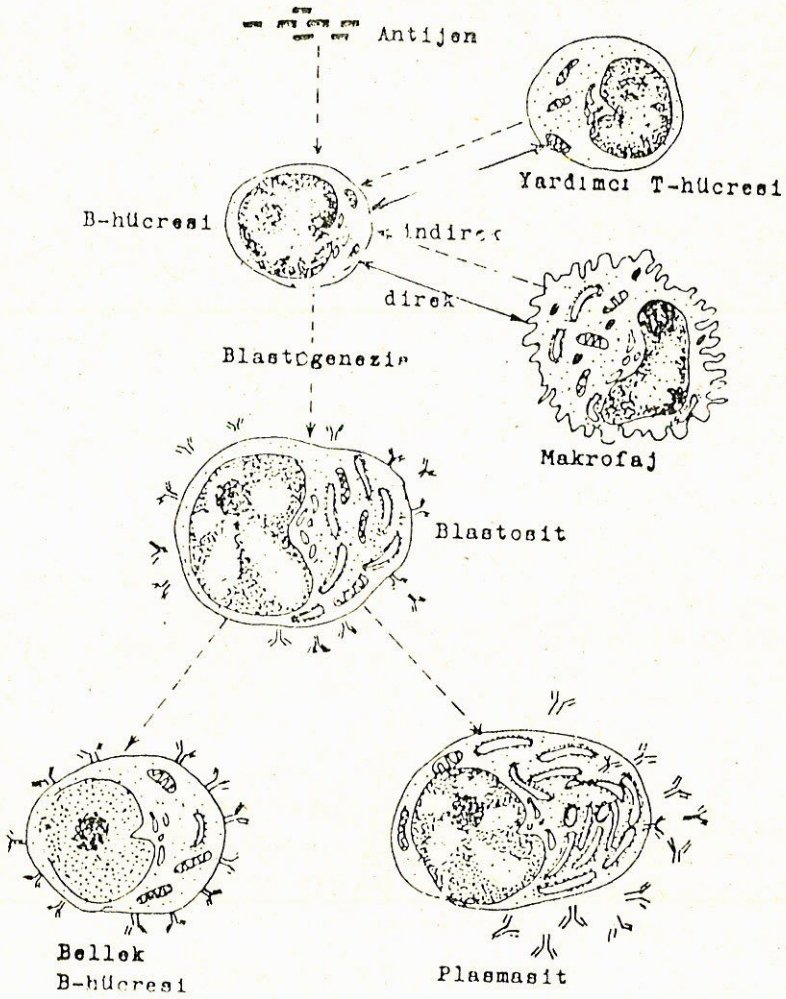
B-hücrelerinin yüzeyinde fazla sayıda molekül bulunması nedeniyle bu hücreleri embriyonik yaşamda izlemek olanağı bulunabilmektedir. İnsanda gebeliğin dokuzuncu haftasında karaciğerde IgM ve dokuzbuçuk haftada IgG taşıyan hücrelere rastlanılmaktadır. IgA içeren hücreler ise onbirbuçuk haftadan sonra görülmeye başlar. Bu süreden sonra IgM, IgG ve IgA moleküllerini taşıyan B-hücrelerine karaciğerin yanısıra, dalak, timus ve periferik kanda da rastlamak olasıdır. Kordon kanında fetal lenfositler incelenirse bunların % 10'u IgM, % 8'i IgG ve % 2'sinin de IgA taşıdığı görülür (9).

Lenfositler ve plazma hücreleri arasındaki ilişki :

Lenfositler ve plazma hücreleri arasındaki ilişkilerde iki farklı varsayım ortaya konmuştur. Birincisi lenfositlerin plazma hücrelerinin öncüsü oluşları, diğeri plazma hücrelerinin bağımsız ve henüz tam ayırdolunamamış stem hücre prekürsörlerinden oluşan ayrı bir hücre grubu oluşlarıdır. Bununla beraber ayrıntılı delillerin çoğu, lenfositlerin plazma hücrelerinin prekürsörleri, öncüleri olduğu görüşünü destekler. Aynı zamanda lenfositlerin antikor salgılayabildiklerini gösteren ve immün reaksiyon sürecinde lenfoblastlar ve immature plazma hücreleri arasında intermediyer ara tipte sitolojik karakteristikleri olan geçiş şekillerini içeren gözlemlere sıklıkla raslanır (6).

T lenfositlerinin etkisi altında antijen ile uyarılan B tipi küçük lenfositlerin lenfoblastlara dönüştükleri kabul edilir (Şekil 1). Bu işlem sırasında, hücre yüzeyinde yayılan benzer özellikteki antikor artan miktarda sentez edilir ve plazma membranına bağlanma yerine salgı ürünü olarak salgılanır (2).

Antikor salgılayan lenfoblastlar aktif olarak çoğalan hücrelerdir. Bunların kökeni : 1 — Bellek B hücreleridir. Bunlar küçük lenfosit durumlarına tekrar dönüşürler. 2 — Geçiş hücreleridir, bunlar genişlemiş bir Golgi apareyi ve çoğalan granüllü endoplazmik retikulum içerirler. Bu geçiş hücreleri sırayla daha ileri farklılaşmayla plazmoblast ve proplazmosit olarak tanımlanan evrelerden geçerek plazma hücrelerine farklılaşır. Plazma hücrelerine farklılaşma çoğalma kapasitesinin kaybı ve hareket kaybı ile ve yüzey membrana bağlı immunoglobulinlerin miktarında azalma ile birlikte olur. ³H-thymidin işaretlemesiyle yapılan deneyler, lenfositlerin plazma hücrelerine



Şekil 1 : Bir B-Hücrenin Antijenik Uyarımı

farklılaşması işleminin bir gün sürdüğünü göstermiştir. Plazma hücrelerinin yaşam süresi birkaç haftadır. Lenfoblastlar ve immature plazma hücreleri de antijenin girme yerine drene olan lenf düğümlerinin efferent lenf yollarına girebilme ve aynı lenfatik drenaj yolu boyunca ilave lenf düğümlerine gruplar halinde yerleşme yeteneğine sahiptir. Aynı zamanda bunların santral nukleus, az sitoplazmalı, fakat bol granüllü endoplazma retikulumu içeren daha küçük hücrele-

re dönüşebildikleri ve bu hücrelerin kan dolaşımına girerek reaksiyonu vücudun her tarafına yaydıkları konusunda kanıtlar bulunmaktadır (1).

Antijene primer yanıt sırasında kanda görülen ilk antikor IgM tiptedir, daha sonra çok daha fazla miktarda daha etken IgG oluşur. IgM den sonra IgG yapımının oluşması T lenfositlerin düzenleyici etkisine dayanır.

Her iki tip immunoglobulinler ya lenfositler ya da plazma hücreleri tarafından oluşturulurlar.

Antikor Sentezi ve Salgılanması :

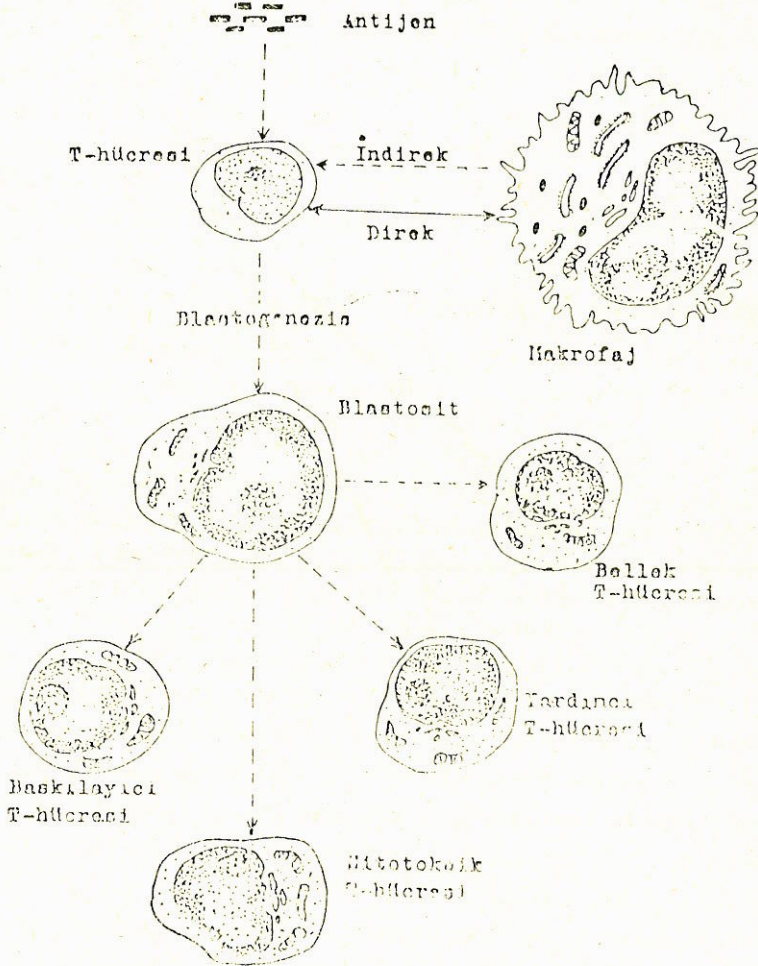
Diğer bütün protein salgılayan hücrelerde bulunan intrasellüler yapı özelliklerine benzer. Ağır ve hafif zincirler, granüllü endoplazma retikulumu membranlarına bağlı poliribozomlar üzerinde, ayrı ayrı RNA ya bağlı olarak oluşturulur. Bunlar, takiben ya serbest olarak ya da birbirleriyle birleşmiş olarak sisternaların lümenine verilir (2).

T Lenfositlerin Antijene Karşı Yanıtı :

T ve B lenfositleri ayrı ayrı immunolojik yönden özel nitelik gösterirler, yani her ikisi de, her hücre için özel olan bir antijene yanıt vermek üzere genetik olarak programlanmıştır. Bu özellik antijenik determinantlar ile beslenen lenfosit plazma membranı üzerindeki reseptörlerin varlığı ile açıklanır. Bu spesifik bağlanma işlemine «antijenin tanınması» denir. Antijenin T lenfositlerine bağlanması yabancı eritrositlerle (genellikle koyun eritrositleri) lenfosit suspansiyonunu karıştırılarak laboratuvar kemiricilerinde çalışılabilir. Bu teknik insan T hücrelerine uygulanamaz, zira bunların çoğu koyun eritrositlerini nonspesifik olarak bağlar. Antijen bağlayan laboratuvar kemiricilerinin T hücreleri aynı zamanda, radyoyodin işaretli antijen ve florokrom ile birleşmiş anti-Th-1 antiokru kullanarak birleşik otoradyografi ve immunofloresan yöntemleriyle de ortaya çıkarılabilirler. Önceden antijenle karşılaşmamış hayvanlarda bulunan antijen-bağlayan T lenfositlerin çok az sayıda olduğu ve küçük ya da orta büyüklükteki lenfosit grubuna ait olduğu bu deneysel yöntemlerle gösterilmiştir. Bunlar immunizasyonu takiben sayıca çoğalırlar. Çünkü bunların antijenle uyarılmaları özel antijene ilişkin yüzey reseptörlerini taşıyan sözü edilen az sayıdaki lenfosit grubunda artmaya neden olur (1).

T lenfositlerinin membranı üzerindeki antijen reseptörlerinin sayısı çok azdır. B lenfositlerinde yaklaşık birkaç bin olmasına karşın bunlarda birkaç yüz kadardır.

Antijen bağlanmasını takiben T lenfositlerin oluşturduğu olayların sırası tamamen anlaşılmıştır. Bununla beraber antijenin hücre yüzeyinde kendi reseptörü ile bağlanmasını takiben küçük lenfositlerin çoğalan lenfoblastlara dönüşmesini bu yolla uyardığı görüşü ayrıntılı delillerle saptanmıştır (Şekil 2). Böylece hücre büyüklüğü ar-



Şekil 2 : Bir T-Hücrenin Antijenik Uyarımı

tan nukleus ökromatik özellik kazanır, nukleus büyür, sitoplazmada birçok poliribozomlar görülür, Golgi apareyi daha çok belirginleşir. Antijen tanınmasına bağlı olan ve örneğin doku kültürlerindeki lenfositlerin hareketli hücre sınırının girintili çıkıntılı oluşu ve diğer hücrelere penetre oluşu gibi özellikler gösteren bu davranış bilinci «peripolesis» ve «emperipolesis» olarak isimlenir (3).

T-Lenfosit Yüzey Reseptörleri :

1— Antijenler İçin Reseptörler (İg) reseptörleri) :

T lenfositler hücre membranı proteinleri olan immunoglobulinleri içermezler. Bunların antijen reseptörleri bir sabit ve bir değişken bölgeden oluşan, antikör ağır zincidinin antijen bağliyan parçasına benzeyen bir polipeptid zinciridir.

Bazı T lenfositleri IgM'nin Fc bölgesi için, diğerleri ise IgG'nin Fc bölgesi için yüzey reseptörlerine sahiptir (8).

2— Komplement İçin Reseptörler :

Bir kısım T lenfositler komplementin C3b komponenti için reseptörlere sahiptir.

3— Eritrositler İçin Reseptörler (E-reseptörleri) :

İnsanda T lenfositlerinin büyük bir bölümü ve belki de hepsi koyun eritrositlerini ve daha az oranda domuz eritrositlerini bağlar ve rozet oluşturabilir. İmmünolojik özelliği olmıyan bu olgunun önemi pek anlaşılmamıştır. Bununla beraber spontan rozet oluşumu insan hastalarda, T hücre gruplarının büyüklük ölçümlerinde önemli klinik testleri ortaya çıkarmada yararlıdır (4).

4— Thy-1 (theta) antijeni :

T lenfositleri donör bir fareden az farklı genetik yapıdaki aynı türden bir alıcıya verildiğinde, T lenfositlerle birleşen fakat B lenfositlerle birleşmeyen antikör yapımını oluştururlar (3).

Böylece murin (farenin) T hücreleri, «Th-1 ya da theta» denilen ve B hücrelerde bulunmayan yüzey antijenik determinant'a sahiptir. Th-1 antikörleri, T lenfositlerinin Thy-1 antijenleri taşıyan türüne ait olan farelere injekte edildiğinde, T hücrelerinin spesifik komplementine bağlı olarak parçalanmasına neden olur. Böylece immün sistem-

de T lenfositlerinin dağılımında ve bunların selektif eliminasyonunun sebep olduğu fonksiyonel bozukluklarda çalışmak mümkün olabilir. Bundan başka, örneğin fluorochrome ya da ferritin gibi doğrudan gözle görülebilen işaretleyiciye bağlanan ya da radyoiodin ile işaretlenen anti Thy-1 antikoru T lenfositlerinin yüzeyine bağlanır ve bunların morfolojik ayırdolunabilmesini sağlar (2).

5— Ly (lymphocyte) sistemine ait antijenler (Ly-1,2,3 antijen)

T lenfositlerin yüzeyinde belirlenen diğer antijenlerin Ly (lymphocyte) sistemine ait olduğu kabul edilmiştir. Bu antijenler lenfosit alt gruplarının fenotipik klasifikasyonunda işe yaramaktadır. T lenfositlerine ait uç alt grupta bu antijenlerden biri ya da diğerleri bulunmaktadır. Böylece farenin periferik T lenfositlerinin yaklaşık % 50 si Ly 1,2 antijenlerini, % 30 - 40'ı Ly-1 antijenlerini ve % 10'u Ly-2 antijenlerini taşır. Yardımcı ve lenfokin salgılayan T lenfositleri Ly +1, -2 fenotipi, baskılayıcı ve sitolitik T lenfositleri Ly -1, +2 fenotipi gösterir. Her ikisi de Ly+1, +2 lenfositlerden farklılaşırlar (1).

6— Mitojenler için reseptörler :

T lenfositlerin yüzeyinde bitkisel fitohemaglutinin (PMA) ve konkanavalin (Con A) ve bakteriyel orijinli mitojenlerle (özellikle LPS) birleşebilen özel reseptörler bulunur. Bu mitojenler tarafından aktive olan T-lenfositleri lenfoblastları oluşturur ve bunlardan bir kısmı lenfokin denilen mediyatörler sentez ederler.

T ve B lenfositleri çeşitli mitojenlere, röntgen ışınları etkisine ve kortizona karşı farklı reaksiyon verirler. Bunların immun sistem organlarındaki dağılımları ve resirkulasyonları farklı biçimdedir (8).

7— Histokompatibilite (H-2) antijeni :

Graftların ve tümörlerin reddinde önemli rolleri vardır. Transplantasyon immunolojisinde T hücrelerinin etkinliği vardır. Organ nakillerinde graftların ya da hücrelerin değişik tipte doku uyumu antijenlerine (histokompatibilite antijenleri) sahip olması hallerinde vücuda yabancı olan bu parça ya da hücreleri atmak veya tahrip etmek T hücrelerinin görevleri arasındadır. Transplante edilen bir dokunun tutması ya da reddi, alıcı ve verici arasındaki doku antijenlerinin (H-2 antijenleri, transplantasyon antijenleri) uyum sağlamamalarına bağlıdır. Doku antijenleri ilk kez lokositlerde gösterildiğinden bunlara HLA sistemi (human leucocyte antijen : insan lökosit antijeni) adı

verilir. HLA antijenleri yalnız lökositlerde değil olgun eritrositler dışında hemen bütün doku ve organ hücrelerinde bulunur. Transplantasyon antijenlerinin sentezini denetleyen genlerin yer aldığı kromozom bölgesine major histokompatibilite kompleksi (MHC) denir. Böylece T lenfositlerinin uyarılmaları için, genetik olarak kodlanmış olan ve membran glikoproteinlerinin bir türünü oluşturan MHC denen histokompatibilite molekülleri ile karşılıklı etkileşim gerekir. Histokompatibilite molekülleri iki tipe ayrılabilir; birisi bütün hücrelerin yüzeyinde diğeri özellikle immün sistem hücrelerinin yüzeyinde bulunur. Bunlardan bütün hücrelerin yüzeyinde bulunanlar bireyden bireye fark gösterir ve bunların genetik farkı normal bir grup içindeki her hücre için biyolojik ayrıcalık sağlar. Bunlar böylece deri homograflarından greftlerin reddinde T lenfositlerin özel antijeni tanımasını ve üçüncü yardımcı hücre olarak makrofajların katılması gerekmeksizin T hücrelerin doğrudan aktive edilmesine olanak verirler. Diğer tipteki histokompatibilite molekülleri (bunlara farede İa denir) makrofajların, B lenfositlerinin ve bazı aktif T lenfositleri yüzeyinde bulunur. Greftlerin reddinde olduğu gibi antijen, histokompatibilite molekülünden farklı yabancı bir madde olduğunda, bu molekül otolog İa molekülü ile birlikte hücre yüzeyinde bulunduğu zaman T lenfositlerini uyarabilir. Bunun için makrofajlar yardımcı rol oynarlar; makrofajlar, T lenfositleri, kendi plazma membranlarına bağlı antijenle ve kendi yüzey histokompatibilite molekülleri ile tanıtır. Böylece eriyebilen partiküller ya da bakteriyel antijenler, etkin immunizasyon için makrofajların katkısını gerektirir (10).

KAYNAKLAR

1. Allison N : Requirement of thymus dependent lymphocytes for potentiation by adjuvans of antibody formation. Nature : 233-330-383, 1971.
2. Clark S : The synthesis and storage of protein by isolated lymphoid cells. Am J. Anat 119 : 375, 1966.
3. Douglas, S.D. : Human lymphocyte growth in vitro. Int. Rev. Exp. Pathol 10 : 41, 1971.
4. Gowans, JL : The recirculation of lymphocytes from blood to lymph in the rat. J. Physiol. 146 : 54, 1959.

5. Mc Inthyre JA : Immune responses in vitro J. immunol III : 1526, 1973.
6. Movat, H : The fine structure of the lymphoid tissue during antibody formation Exp. Mol Pathol. 4 : 155, 1965.
7. Perkins, A : An ultrastructural study of lymphocytes with surface bound immunoglobulin J. Exp. Med 135 : 267, 1972.
8. Sprent J : Circulating T and B lymphocytes of the mouse Cell Immunol 7 : 10, 1973.
9. Urso P : The roles of cellular division and maturation in the formation of precipitating antibody. J. immunol 90 : 897, 1963.
10. Wilton, J : Actuation of guinea pig. macrophages by bacterial lipopolysaccharides J. of. Immun 114 : 388-393.

ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ MECMUASINDA YAZI YAYINLAYACAKLARIN DİKKATİNE

1 — A.Ü. Tıp Fakültesi Mecmuası, A.Ü. Tıp Fakültesi tarafından üç ayda bir, yılda dört sayı (bir volüm) olarak yayınlanır.

2 — Yazılar A.Ü. Tıp Fakültesi Yayın Komisyonu Başkanlığına üç kopya halinde gönderilmelidir. Yazı ve resimlerin kaybından Fakülte sorumlu tutulamaz; bu nedenle araştırmacıların bunlara ait bir kopyayı alıkoymaları tavsiye edilir.

3 — Mecmua'da yayınlanmak üzere gönderilen yazıların daha önce başka yerde yayınlanmamış veya yayınlanmak üzere gönderilmemiş olması gerekir. Daha önce Kongrede tebliğ edilmiş ve özeti yayınlanmış çalışmalar, bu husus belirtilmek üzere kabul edilebilir. Yayın için gönderilmiş çalışmalarını gecikme veya diğer bir nedenle başka bir yerde bastırmak isteyen yazarların Fakülteye yazılı olarak bilgi vermeleri gerekir. Yayın Komisyonu, A.Ü. TIP FAKÜLTESİ MECMUASI için gönderilmiş yazılarda makale sahiplerinin bu maddeye uymayı kabullendiklerini varsayar.

4 — ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ MECMUASINDA yayınlanacak yazılar metin, şekil, tablo, kaynakça dahil 15 dergi sayfasını geçemez. Olgu bildirileri için üst sınır 5 dergi sayfasıdır.

5 — Mecmua'da yayınlanmış her makalenin yazarlarına 50 adet ücretsiz ayrı baskı verilir.

6 — MAKALE BAŞLIĞI : Seksen harf ve fasılayı (80 daktilo vuruşu) geçmemelidir. Eğer yazı başlığı 40 harf ve fasıladan fazla ise, Mecmuadaki tek sayfalar başına konulmak üzere ayrıca kısaltılmış yazı başlığı (en çok 40 vuruş) makaleye eklenmelidir.

Yazı başlığının altına yazarların ad ve soyadları yan yana yazılmalıdır. Soyadları üstüne konulacak yıldız işaretleri ile sayfa altında araştırmacıların akademik ünvanları dip not halinde belirtilebilir.

Çalışmanın yapıldığı ve yazarların çalıştıkları yer. yazarlarının altına yazılmalıdır.

GİRİŞ : Araştırmanın amacı belirtilmeli, diğer benzer çalışmalara işaret etmeli. ancak geniş bir revü (Literatürün gözden geçirilmesi) önlenmelidir.

METOD : Daha önce literatüre geçmemiş yeni bir yöntem denenmişse geniş surette verilmeli. aksi halde sadece literatüre atıf yapmakla yetinmelidir.

METİN YAZIMI : ANKARA TIP FAKÜLTESİ MECMUASI'nda yayınlanmak üzere gönderilen yazılar 21 X 30 cm boyutlarında standart daktilo kağıdına çift aralıklı olarak daktilo ile yazılmalı, sayfa sol yanında 3 cm. sağ yanında ise 2 cm. boşluk bırakılmalıdır. Her sayfa üst-sağ köşesine yazar (birden fazla kişiye ait makalelerde ilk yazar) adı, soyadı yazılmalıdır.

Yazıların Türk Dil Kurumu sözlüğü ve yeni yazın (imlâ) kılavuzuna uygun olarak hazırlanması gerekir. MECMUA basımında metnin arasında büyük veya espase dizime başvurulmayacağından daktilolu kopyada tüm kapital veya aralıklı yazım kullanılmamalıdır.

Aynı satırda değişik puntolu veya karakterli dizime (Beyaz-italik-siyah) çoğu basımevinde olanak bulunmadığından metin arasında ad tümce veya satırların altı, farklı kasa ile dizim için, çizilmemelidir. Ara başlıkları (MATERYEL VE METOD, BULGULAR, TARTIŞMA, KAYNAKLAR) kapital olarak yazılmalı ve ortalanmalıdır.

Olanak varsa bir cümlele rakamla başlamaması tercih edilmelidir, zorunluk olan hallerde rakam nümerik değil, yazı ile yazılmalıdır (Örnek : 48 hasta ve 50 sağlam kontrolden oluşan materyel... yerine Bu araştırmanın materyeli 48 hasta ve 50 sağlam kontrolden oluşmaktadır veya Kırk sekiz hasta ve 50 sağlam kontrolden oluşan materyel...). Genellikle I-10 arasındaki rakamlar metin içinde de olsa yazı ile yazılmalıdır (Örnek : Bu seri içindeki hastalardan 4 ü... yerine Bu seri içindeki hastalardan dördü...). Ancak bu sayılar diğer bir rakamla karşılaştırılmalı olarak kullanılmışsa rakamla yazılabilir (Örnek : Bu yöntemle tedavi ettiğimiz 26 hastadan 7 si tam düzelmeye göstermiş olup...).

ŞEKİLLER : Fotoğraf, grafik, çizim ve şemaların tümü (İllustrasyonlar) Şekil olarak kabul edildiğinden buna göre birbirini izleyerek numaralanmalıdır. Grafik ve şemalar kuşe kâğıdı veya beyaz kartona siyah, tercihan çini mürekkeple çizilmelidir. Fotoğraflar klişede ayrıntıların görülebilmesini sağlayacak derecede kontrast olmalı ve parlak kâğıda basılmalıdır.

Her şekil altında açıklayıcı kısa bir lejand bulunmalıdır. Şekil numaraları Arapik olarak (1, 2, 3...) yazılmalı ve lejand aşağıdaki örnekteki benzer şekilde roktalanmalıdır :

Şekil 4 : Hastanın ameliyat öncesi dönemde yapılmış karaciğer sintigrafisinde sol hipokaktif bölge görülüyor.

Şekil altı yazılarının tümü ayrı bir sayfaya ve alt alta yazılarak metne eklenmelidir.

Klişe yapılacak şekillerin tümü ayrı bir zarf içinde sunulmalı, hiçbir şekil monte edilmemelidir. Şekillerin arkasına yazar ve makale kısa adı, şekil numarası yumuşak kurşun kalemle yazılmalı, klişenin üstüne gelecek yani ÜST yazılarak işaretlenmelidir.

Şekillerin makalede konulması gereken yerler metin sol kenarına (Şekil 1, Şekil 2) şeklinde yazılarak belirtilmelidir.

ANKARA TIP FAKÜLTESİ MECMUASI'nın sayfa eni muhtemel olarak 28 katrat (12 cm) olacaktır. Şekillerin boy ve en oranı yönünden bu husus dikkate alınmalıdır.

TABLOLAR : Her biri ayrı bir sayfaya yazılıp Romen rakamı ile (I,II,III...) numaralanmalıdır. Tablo kapsamının kısa tanımı, açıklaması başlık olarak konulmalıdır. Başlığın noktalanması aşağıdaki örneğe göre yazılmalıdır :

Tablo IV : Karaciğer absesinde mortalite oranları

Araştırmaya ait bulgu ve sonuçların sunuluşu ya metinde yazılı olarak verilmeli veya şekil yahut tablo ile takdimi tercih edilmelidir. Aynı bulgu ve sonucun bu araçlardan birden fazlası ile ve tekrarlanarak sunulduğundan kaçınılmalıdır.

Tablolar Dergi normal metin harfleri ile dizilince eni 12 cm. yi geçmeyecek genişlikte ve yarım sayfayı aşmayacak derinlikte, kondanse bilgi ile düzenlenmeli; Tablo adedi metin hacmi ile orantılı olmalıdır. Sayfaya dik değil yan olarak monte edilmek üzere düzenlenmiş Tablo'lar kabul edilemez. Tabloların konulacağı yerler metin sol kenarına işaretlenmelidir.

TÜRKÇE ÖZET : Ortalama 50 - 100 kelime dolaylarında olmalı ve İngilizce özetten önde gelmelidir. Makale başlığının bu bölümde tekrarı gerekmez.

YABANCI DİLDE ÖZET : Araştırmanın amacı, bulgular ve sonuçları kısa olarak içeren, en çok 100 kelime olmak üzere üç batı dilinden (İngilizce, Fransızca, Almanca) birinde hazırlanmış bir özet makale sonuna gelecek şekilde yazılmalıdır. Makale başlığının tümü de aynı yabancı dile çevrilerek bu özet üstüne yazılmalıdır.

KAYNAKLAR : Metin içinde numaralanıp parantez içinde yazılmalıdır. Süperior rakam dizimine basımevlerinin çoğunluğunda olanak bulunmadığından metinde kaynak numaraları yazı üstüne konulmamalıdır. Aslı görülmeden diğer bir kaynak aracılığı ile bilgi edinilen makaleler mümkünse Kaynaklar arasına alınmamalı, zorunlu hallerde ise bilgi alınan ara kaynak parantez içinde belirtilmelidir.

Araştırma sonuçlarını sunan makalelerde tezlerdeki gibi gözden geçirilen tüm kaynakların verilmesi yerine en önemli, yeni ve çalışmayı doğrudan ilgilendirenlere yer verilmelidir. MECMUA'da yayın için kabul edilecek yazılardan araştırmalarda kaynak adedi en çok (25), olgu bildirilerinde ise (10) olarak sınırlanmıştır.

Kaynaklar yazı sonunda ve ayrı bir sayfaya, alfabetik olarak sıralanıp numaralanarak yazılmalıdır. Kaynak yazımı ve noktalaması makale ve kitaplar için aşağıdaki örneğe uygun olmalıdır :

7. Fulton EF : Treatment of Bowen's disease with topical 5 - FU, Arch Derm 97 : 178, 1968.
8. Özer K, Kaya Z, Ayan B : Meigs sendromunda laparoskopinin değeri, A. Ü. Tıp Fak. Mec. 24 : 110, 1971.
9. Oberman A ve ark. : Natural history of coronary artery disease, Bull N Y Acad Med. 48 : 1109, 1972.
10. King FJ, Armstrong AR : A convenient method for determining serum and bile phosphatase activity. Canad med Ass J 31 : 376, 1934 (Sherlock zikrediyor. Disease of the liver and biliary system. 3. bası, 1963 Blackwell Pob, Oxford, sayfa : 47).

Üç veya daha az olan yazar adlarının tamamı, üçden fazla olanlarda ise sadece ilk ad yazılıp ve ark. şeklinde devam edilmelidir. İbidem (İbid.) kısaltması ancak bir yazarın aynı mecmuada yayınlanmış, bir-birini izleyen yazıları referans olarak gösterilirse kullanılmalıdır.

11. Shehadi WH : Clinical radiology of the biliary tract, 2. bası, 1963, Mc Graw - Hill Co. N Y, sayfa : 41

YAYINLANAN KİTAPLAR
A. Ü. TIP FAKÜLTESİ TARAFINDAN

- 402 - İNGUNAL VE FEMORAL FITIKLARIN CERRAHİ TEDAVİSİ
(Prof. Dr. Demir Ali Uğur) 160 Sayfa 90 TL.
- 414 - TÜRK İSTİKLAL SAVAŞI VE CUMHURİYET TARİHİ
(Doç. Dr. Yücel Özkaya) 335 Sayfa 200 TL.
- 415 - TIPTA İSTATİSTİK YÖNTEM VE UYGULAMALARI
(Dr. Yaşar Heperkan) 890 Sayfa 570 TL.
- 417 - TEMEL NÜKLEER TIP
(Doç. Dr. Asm Akin) 519 Sayfa 370 TL.
- 423 - DERİ HASTALIKLARINDA ÖN BİLGİLER (PROPEDÖTİK)
(Prof. Dr. Atif Taşpınar) 154 Sayfa 100 TL.
- 427 - SİNİR HASTALIKLARI SEMİYOLOJİSİ
(Prof. Dr. Sami Gürün, Prof. Dr. Adnan Çüvener, Prof. Dr. Öge, Prof. Dr. V. Kırçak, Prof. Dr. İ. Çağlar, Prof. Dr. K. Bilgin, Prof. Dr. Korkut Yaltıkaya) 608 Sayfa 450 TL.
- 430 - TEMEL MEDİKAL GENETİK
(Prof. Dr. Bekir Sıtkı Şaylı) 494 Sayfa 445 TL.
- 343 - GEBELİK ve SİSTEMİK HASTALIKLAR
(Prof. Dr. Ahmet Esendal) 728 Sayfa 800 TL.
- 433 - GENEL ŞİRÜRJİDE KARIN YARALANMALARI
(Prof. Dr. İsmail Ş. Kayabalı) 469 Sayfa 470 TL.
- 434 - ANATOMİ TERİMLERİ (NOMINA ANATOMICA)
(Prof. Dr. Kaplan Arıncı, Doç. Dr. Alaittin Elhan) 275 Sayfa 660 TL.
- 435 - ORTOPEDİ-TRAVMATOLOJİ ve CERRAHİSİ
(Prof. Dr. Zeki Korkusuz) 206 Sayfa 500 TL.
- 436 - GENİTAL SİSTEM PATOLOJİSİ
(Prof. Dr. Orhan Bulay) 161 Sayfa 250 TL.
- 437 - GASTROENTEROLOJİYE GİRİŞ PROPEDÖTİK
(Prof. Dr. Zafer Paykoç, Prof. Dr. Hamdi Aktan) 208 Sayfa 520 TL.
- 438 - LENFATİK SİSTEM
(Prof. Dr. Kaplan Arıncı, Doç. Dr. Alaittin Elhan) 75 Sayfa 520 TL.
- 440 - TESTİS TÜMÖRLERİ TEŞHİS ve TEDAVİLERİ
(Prof. Dr. Mahmut Kafkas) 102 Sayfa 750 TL.
- 441 - İŞ SAĞLIĞI ve MESLEK HASTALIKLARI
(Dr. Cahit Erkan) 534 Sayfa 1610 TL.
- 442 - DOĞUM OPERASYONLARI
(Prof. Dr. Ali Gürgüç) 504 Sayfa 1840 TL.
- 443 - KÜÇÜK CERRAHİ TEKNİĞİ
(Prof. Dr. Demir A. Uğur) 113 Sayfa 160 TL.
- 444 - Eklemler
(Prof. Dr. Demir A. Uğur) 88 Sayfa 300 TL.
- 445 - Temel Odyoloji
(Prof. Dr. Nimetullah Esmer) 78 Sayfa 480 TL.
- 448 - Acil Psikiyatri
(Dr. Işık Saylı) 149 Sayfa 700 TL.

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