

HACETTEPE

# TIP / CERRAHİ BÜLTENİ

## İÇİNDEKİLER

- 1 *Mitral Kapağı Değiştirilen Genç ve Daha İleri Yaş Gruplarında Elde Edilen Sonuçlar*  
Dr. GÜNER GÜRSEL
- 30 *HLA Antijenlerinin Bazal Hücreli-Skuamoz Hücreli Kanseller ile İlişkisi*  
Dr. TULİN AKAN
- 47 *Paroksizmal Nokturnal Hemoglobiniüri Intravenöz Olarak Verilen Kalsiyumun Sukroz-Hemoliz ve Asidifiye Serum Testine Etkisi*  
Dr. EKREM MÜFTÜOĞLU
- 56 *Benign Trofoblastik Hastalıklar (Hydatidiform Mole) 100 Olgunun Klinik İncelenmesi*  
Dr. ALİ AYHAN / Dr. SİNAN ÖZALP
- 63 *Kontrastların Sinir Sistemine Zararları*  
Dr. NECMİ AYAR
- 70 *Akkiz İdyopatik Amegakaryositik Trombositopeni*  
Dr. EKREM MÜFTÜOĞLU / Dr. ŞEVKET RÜAĞAN / Dr. SERVET ARIOĞUL
- 75 *Ankara'nın Çeşitli Semtlerinde Yaşayan Ellibeş Yaş Üstü Nüfus Grubundaki Bireylerin Beslenme Alışkanlıkları ve Sağlık Durumları*  
Dr. SUNA BAYKAN / Dr. GÜLDEN PEKCAN
- 82 *HLA Antijenlerinin Malign Melanoma ile İlişkisi*  
Dr. TULİN AKAN
- 92 *Kolon Yaralanmalarında Cerrahi Yaklaşım*  
Dr. YÜCEL ARITAŞ / Dr. AHMET ATALAY / Dr. SEYFİ AKŞEHİRLİ / Dr. YAŞAR YEŞİLKAYA
- 97 *Ph<sup>1</sup> Kromozomu Pozitif Akut Lenfoblastik Leukemia*  
Dr. EKREM MÜFTÜOĞLU / Dr. EMİN KANSU / Dr. SERVET ARIOĞUL



HACETTEPE

# TIP / CERRAHİ BÜLTENİ

- İÇİNDEKİLER**
- 101** *Koroner Venlerde Valvul Durumu*  
Dr. SİDDİK KARATAY
- 113** *Bilgisayarlı Beyin Tomografisinde Bazal Ganglion Kalsifikasyonu*  
Dr. KAYNAK SELEKLER
- 122** *Pernisyöz Anemi*  
Dr. SERVET ARIOĞUL / Dr. EKREM MÜFTÜOĞLU
- 128** *Kemik İliği Ototransplantasyonu*  
Dr. KORKUT ÖZERKAN
- 134** *Kronik Myelositik Leukemia'da "Gaucher" Hücreleri*  
Dr. EKREM MÜFTÜOĞLU / Dr. ŞEVKET RUACAN / Dr. HAMZA YAZICI / Dr. SERVET ARIOĞUL
- 138** *Doğuştan Kalça Çıkığının Tedavisinde Yeni Teknikle Üçlü Osteotomi*  
Dr. ÜMİT AKKOYUNLU
- 143** *Primer Makroglobulinemi*  
Dr. EKREM MÜFTÜOĞLU / Dr. SERVET ARIOĞUL
- 148** *Trofoblastik Hastalıklarda Kemoterapi ve Kemoterapinin Human Chorionic Gonadotropin Beta Subunit Radioimmunoassay ile İzlenmesi*  
Dr. YILMAZ DİKMEN / Dr. RIDVAN ERDEMİR / Y. Hem. HABİBE ULUSKAN / Dr. MUSTAFA EMİNOĞLU
- 157** *Demir Eksikliği Tablosu ile Gelen Bir Paroksizmal Nokturnal Hemoglobüri Olgusu*  
Dr. EKREM MÜFTÜOĞLU / Dr. SERVET ARIOĞUL





İÇİNDEKİLER

- 161 *İncebarsak Duvarında Tıkanıklık Nedeniyle Elektriksel Aktivite Değişiklikleri (DeneySEL Çalışma)*  
Dr. ŞEKİP KANTARCI
- 184 *Yapay Kapak Takılmış Kalp Hastalarında İnvasküler Hemoliz*  
Dr. EKREM MÜFTÜOĞLU / Dr. FERKAN DEMİRCİOĞLU / Dr. ARIF ŞAHİN / Dr. SERVET ARIOĞUL
- 190 *Diyabetik Ratlarda, Vaskularize Pankreas Transplantasyonunda Geliştirilmiş bir Yöntem ve Sonuçları*  
Dr. RİFAT YALIN
- 203 *Paroksizmal Nokturnal Hemoglobiniiri*  
Dr. EKREM MÜFTÜOĞLU / Dr. SERVET ARIOĞUL
- 217 *Prostaglandin E<sub>2</sub> nin Omurilik Refleksleri Üstündeki Etkisi*  
Dr. İ. ETHEM ERİNÇ
- 237 *Ph<sup>1</sup> Kromozomu Pozitif Kronik Myelositik Leukemia'da Lenfoblastik Dönüşüm*  
Dr. EKREM MÜFTÜOĞLU / Dr. SERVET ARIOĞUL
- 241 *Nefroptozlarda Kullanılabilecek Yeni Bir Cerrahi Girişim*  
Dr. FEVZİ ÇAKMAK
- 246 *Nörolojik Semptomlarla Kendisini Gösteren Bir Paroksizmal Nokturnal Hemoglobiniiri Olgusu*  
Dr. EKREM MÜFTÜOĞLU / Dr. EMİN KANSU / Dr. TULAY KANSU / Dr. SERVET ARIOĞUL
- 251 *Erkek Çocukta Fokal Dermal Hipoplazi (Goltz Sendromu)*  
Dr. ERGÜL TUNÇBİLEK / Dr. FIKRİYE SARIKAYALAR / Dr. SEVGÜL BİLGİÇ / Dr. MELDA ÇAOĞLAR
- 257 *Tüberküloza Sekonder Hipersensitivite Vaskülit'i*  
Dr. SERVET ARIOĞUL / Dr. EKREM MÜFTÜOĞLU



HACETTEPE

## TIP / CERRAHI BÜLTENİ

- İÇİNDEKİLER**
- 261** *DeneySEL Nefrotoksik Akut Böbrek Yetmezliği Oluşumuna Potasyum ve Propranolol'un Etkisi*  
Dr. ÇETİN TURGAN / Dr. ŞALİ ÇAĞLAR / Dr. ÜNAL YASAVUL
- 271** *Kronik İdyopatik Trombositopenik Purpura'nın Klinik Analizi*  
Dr. SERVET ARIOĞUL / Dr. EKREM MÜFTÜOĞLU
- 282** *İncebarsak Duvarında Kansızlık Nedeniyle Meydana Gelen Elektrik Potansiyeli Değişimleri (DeneySEL Çalışma)*  
Dr. ŞEKİP KANTARCI
- 300** *Çift Kapak Lezyonu Olan Romatizmal Kalp Hastalıklarında İntrovasküler Hemoliz*  
Dr. EKREM MÜFTÜOĞLU / Dr. FERKAN DEMİRCİOĞLU / Dr. ARIF ŞAHİN / Dr. SERVET ARIOĞUL
- 305** *Merkezi Sinir Sisteminin Enflamatuar Olaylarında Serum ve Beyin Omurilik Sıvısında Bakır ve Çinko Değerleri*  
Dr. FIKRIYE SARIKAYALAR / Dr. AYŞE ÖZGÜL / Dr. YUNUS MÜFTÜ
- 314** *Hipertansiyon Tedavisinde Pindolol Uygulaması ve Alınan Sonuçlar*  
Dr. NİLÜFER GÜLER / Dr. ŞALİ ÇAĞLAR / Dr. ÜNAL YASAVUL
- 323** *İdyopatik Otoimmün Hemolitik Anemi'nin Klinik Analizi*  
Dr. SERVET ARIOĞUL / Dr. EKREM MÜFTÜOĞLU
- 328** *Kapalı Mitral Komissurotomi Uygulanmış Mitral Kapak Hastalarında İntrovasküler Hemoliz*  
Dr. EKREM MÜFTÜOĞLU / Dr. FERKAN DEMİRCİOĞLU / Dr. ARIF ŞAHİN / Dr. SERVET ARIOĞUL
- 333** *Mitral Kapak Hastalıklarında İntrovasküler Hemoliz*  
Dr. EKREM MÜFTÜOĞLU / Dr. FERKAN DEMİRCİOĞLU / Dr. ARIF ŞAHİN / Dr. SERVET ARIOĞUL
- 337** *Pratikte Sık Kullanılan Trombosit İnhibitörü İlaçlar Etki Mekanizmaları, Verilmesi Gereken Doz ve Yan Tesirleri*  
Dr. EKREM MÜFTÜOĞLU / Dr. SERVET ARIOĞUL



# Mitral Kapağı Değiştirilen Genç ve Daha İleri Yaş Gruplarında Elde Edilen Sonuçlar

Dr. Güner Gürsel\*

**F**onksiyonu bozulmuş kalp kapaklarının değiştirilmesi, yakın geçmişte kaydedilen önemli bir gelişmedir. Son 20 seneden beri bu yöntemin giderek çok daha başarılı bir şekilde uygulanması tedavi açısından büyük bir aşama olarak kabul edilmektedir.

Romatizmal kalp hastalıkları ve bu arada mitral kapak hastalıkları sık olarak görülen bir tablodur. Tedavi yönteminin saptanmasında ve özellikle ameliyata verilecek hastanın seçiminde klinik, laboratuvar ve hemodinamik yöntemler kullanılmasının önemi açıktır. Kalp cerrahisinin gelişiminden sonra mitral kapak hastalıkları daha etkin bir biçimde tedavi edilebilmekte, sonuçta yaşam süresi uzamakta, hemen bütün vakalarda belirgin bir klinik ve hemodinamik düzelme sağlanmaktadır. Ancak bütün bunların yanısıra ameliyat sonrası dönemde görülen komplikasyonlar önemli sorunlar yaratabilmektedir. Ayrıca ileri yaşlarda kalp kapağı değiştirilmesinin genç yaştakilere göre daha büyük risk taşıdığı fikri kabul edilmiş, hatta bu tip hastalara çok zorunlu olmadıkça ameliyat düşünülmemesi önerilmiştir.<sup>1,4</sup> Gerçekten daha önceki yayınlar ileri yaşlarda, ameliyat sonrası mortalite ve komplikasyonların çok daha fazla olduğunu göstermiştir.<sup>1,4</sup> Ancak ameliyat tekniğindeki ilerlemeler, yeni olanakların yaratılması ve ameliyat sonrası bakımın daha iyi bir şekilde yapılması komplikasyonları gerek genç, gerekse yaşlı hastalarda önemli ölçüde azaltmıştır.

Sonuç olarak şimdi, kalp cerrahisi her yaşta daha sık ve güvenilir bir şekilde uygulanmaktadır.<sup>4</sup>

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahiliye Bölümü (Kardiyoloji Seksiyonu) Öğretim Üyesi.

Bu çalışmada, hemodinamik, klinik ve laboratuvar bulguları alarak birbirine benzeyen genç ve daha ileri yaş grubunda mitral kapağı değiştirilen vakaların sonuçları incelenmiş ve bunların karşılıklı değerlendirilmesi yapılmıştır.

#### *Materyal ve Metot*

Bu çalışma Hacettepe Tıp Fakültesi Kardiyoloji, Erişkin Toraks ve Kalp-Damar Cerrahisi Bölümlerinde, mitral kapağı değiştirilen 58 vakalık bir hasta grubunda uygulandı. 17.1.1978'den 15.6.1981 tarihine kadar Erişkin Toraks ve Kalp-Damar Cerrahisi bölümünde yalnız mitral kapağı değiştirilen 165 hasta arasından, araştırdığımız yaş grubuna uygun vakalar çalışmaya dahil edildi.

Vakalar yaşlarına göre iki gruba ayrıldı.

1. 45 yaş ve bu yaşın üzerindeki hastaların tümünü kapsayan 29 vaka (A grubu, daha ileri yaş grubu).
2. 25 yaş ve bu yaşın altındaki hastalar arasında seçilen ve hemodinami, klinik, laboratuvar bulguları olarak A grubuna benzerlik gösteren 29 vaka (B grubu, genç yaş grubu). Diğer hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

#### **A Grubu Hastalarının**

- a) Yaş dağılımı 45-54 arasındaydı (ortalama 47.8).
- b) 16'sı kadın, 13'ü erkekti.
- c) Vakaların hepsi romatizmal kapak hastası olup, klinik ve hemodinamik bulgulara göre 16'sında mitral darlıkla birlikte mitral yetmezlik, 6'sında mitral darlık, 2'sinde mitral yetmezlik, 5'inde mitral restenoz vardı. Ayrıca bu vakalarda ilave bir kalp hastalığı olarak hafif derecede bir triküspit darlığı, iki triküspit yetmezliği, üç aort yetmezliği bulunmaktaydı.
- d) Ameliyat öncesi dönemde 21 hastada atriyal fibrilasyon (% 72,4) 8 hastada normal sinüs ritmi (% 27,6) saptandı.
- e) Fonksiyonel kapasite yönünden yapılan incelemede New York Kalp Cemiyetinin yaptığı tarife göre 9 hasta II.'ci, 18 hasta III.'cü, 2 hasta IV.'cü grupta idi.

Bu çalışmada ameliyat öncesi incelenen 29 vakanın klinik ve laboratuvar bulguları Tablo I'de görülmektedir.

- f) Ameliyat öncesi dönemde 29 hastanın 14'ü hemodinamik çalışmaya alındı. Diğerlerine gerek görülmedi.

Rutin işlemler yapılarak sağ atrium, sağ ventrikül, pulmoner arter, pulmoner kapiller, aorta ve sol ventrikül basınçları yazdırıldı. 12

**TABLO I**  
**A GRUBU (DAHA İLERİ YAŞ GRUBU) NUN AMELİYAT ÖNCESİ KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI**

Vaka No.	Adı ve Protokol	Yaş	Cins	Tanı	Kalp ritmi	Kan basıncı mm Hg	Üyüm	Boyun ventrinin dolgunluğu	Karakter büyümesi	Ödem	Hemoptizi	Dolaşım yemmezliği	Fonksiyonel grup	Tele de						EKG'de												
														hipertrofi	Sağ ventrikül hipertrofi	Sol ventrikül hipertrofi	Sol atrial dilatasyon	Sağ atrial dilatasyon	hipertrofi	Sağ ventrikül hipertrofi	Sol atrial dilatasyon	Sol ventrikül hipertrofi	Sol atrial dilatasyon	Sağ ventrikül hipertrofi								
1	M. Ş. 728597	45	E	MD	A.F.	120/90	3/6 diast.	hafif	2 sm	-	-	-	II	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	+	+	-	+	-	-	-	-	
2	Y. Ö. 65-13698	48	K	MD+TD	A.F.	110/85	3/6 diast.	hafif	1 sm	-	-	-	II	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	
3	N.E. 147142	52	K	M. rest.+AY	A.F.	120/70	3/6 diast.	hafif	4 sm	-	-	-	II	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
4	S. B. 985136	45	E	MS+MY	A.F.	110/70	3/6 diast. 3/6 sist.	orta	3 sm	+	+	+	III	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
5	G. T. 1101716	45	K	MS+MY + AY	N.S.R.	150/85	3/6 diast. 3/6 sist.	hafif	6 sm	-	-	-	III	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	
6	D. D. 954399	52	E	M. rest. + MY	A.F.	100/70	3/6 diast. 3/6 sist.	-	3 sm	-	-	-	III	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	
7	N. K. 905143	45	K	M. rest. + MY	N.S.R.	110/80	3/6 diast. 3/6 sist.	fazla	4 sm	+	-	+	III	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-
8	Ö. Y. 987355	46	E	MY+MD	A.F.	120/90	3/6 diast. 2-3/6 sist.	orta	2 sm	-	-	-	III	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
9	Z. B. 229285	47	K	MY+MD	A.F.	100/70	3/6 diast. 3/6 sist.	-	-	-	-	-	III	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
10	O. D. 146396	49	E	M. rest.	A.F.	100/60	3/6 diast.	hafif	3 sm	-	-	-	IV	-	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-
11	G. K. 999958	52	K	MY	N.S.R.	130/90	3/6 sist.	orta	6 sm	+	-	+	III	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
12	H. U. 696741	52	K	M. rest. +MY+TY	A.F.	120/70	3/6 sist. 3/6 diast.	hafif	4 sm	-	+	-	III	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
13	I. H. S. 1301192	48	E	MD+MY	A.F.	110/80	3/6 diast. 3/6 sist.	hafif	3 sm	-	+	-	III	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
14	S. I. 1312705	51	E	MY	N.S.R.	120/90	3/6 sist.	hafif	1 sm	-	-	-	II	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-
15	F. K. 795458	47	K	MD+MY	A.F.	135/80	3/6 diast. 3/6 sist.	hafif	2 sm	-	-	-	III	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	+	-	-	-	-	-	-

**TABLO İ'in Devamı**  
**A GRUBU (DAHA İLERİ YAŞ GRUBU) NUN AMELİYAT ÖNCESİ KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI**

Vaka No :	Yaş	Cins	Tanı	Kalp ritmi	Kan basıncı mm Hg	Üffürüm	Boyun venlerinin dolgunluğu	Karakter büyümesi	Ödem	Hemoptizi	Dolaşım yetmezliği	Fonksiyonel grup	Teledede						EKG'de					
													Sol ventrikül hipertrofi	Sol ventrikül hipertrofi	Sol ventrikül hipertrofi	Sol atrial hipertrofi	Sol atrial hipertrofi	Sağ ventrikül hipertrofi	Sol atrial hipertrofi	Sol atrial hipertrofi	Sağ ventrikül hipertrofi	Sol atrial hipertrofi	Sol atrial hipertrofi	
16 M. Ö. 302054	47 K	MD+MY	N.S.R		120/70	3/6 diast. 2/6 sist.	hafif	-	-	-	-	II	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
17 G. P. 336588	45 E	MS+MY	A.F		120/70	3/6 sist. 3/6 diast.	hafif	1 sm	-	-	-	III	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
18 F. S. 1106292	49 K	MD+MY	N.S.R		120/75	3/6 diast. 3/6 sist.	orta	3 sm	+	-	+	III	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
19 F. D. 490294	46 K	MD+MY	A.F		120/80	3/6 diast. 3/6 sist.	hafif	-	-	-	-	III	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
20 H. T. 766154	48 K	MY+MD	A.F		100/80	3/6 diast. 2/6 sist.	orta	4 sm	+	+	+	IV	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
21 O. S. 904038	54 E	MD+MY	A.F		110/70	2/6 diast. 2/6 sist.	hafif	6 sm	-	-	-	III	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
22 K. K. 1134603	46 E	MD	A.F		110/70	3/6 diast.	-	2 sm	-	+	-	III	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
23 N. I. 1126299	47 K	MD+MY	A.F		110/90	2/6 diast. 2/6 sist.	hafif	10 sm	-	-	-	II	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
24 K. Y. 1153835	46 K	MD+MY+TY	A.F		120/80	3/6 diast. 2/3 sist.	orta	5 sm	-	-	-	II	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
25 H. A. 1170786	46 E	MD+MY	A.F		110/70	3/6 diast. 3/6 sist.	hafif	2 sm	-	-	-	III	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
26 H. K. 1328877	45 E	MD	A.F		140/90	3/6 diast.	-	2 sm	-	-	-	III	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
27 M. U. 1316877	47 K	MD	A.F		140/90	3/6 diast.	-	3 sm	-	-	-	II	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
28 A. E. 280065	49 K	MD+MY	N.S.R		130/90	3/6 diast. 2/6 sist.	-	-	-	-	-	III	+	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-	-
29 İ. T. 932854	49 E	MD	N.S.R		100/70	3/6 diast.	-	-	+	+	+	II	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

MD : Mitril Darlık; MY : Mitril Yetmezlik; M rest : Mitril Restenoz; AY : Aort Yetmezliği; TY : Triküspit Yetmezliği; TD : Triküspit Darlık; AF : Atrial Fibrilasyon; NSR : Normal Sinüs Ritmi  
Sis : Sistolik; Diast : Diyastolik



hastaya sol ventrikül, 6 hastaya aort kökü, ayrıca 5 hastaya koroner angio yapıldı.

g) Ameliyatlar, Hacettepe Tıp Fakültesi Erişkin Kalp ve Damar Cerrahisi Bölümünde yapıldı. Ameliyat endikasyonu konarak mitral kapağı değiştirilen 29 hastanın, 19'unda Starr-Edwards Model 6120, 5'inde Beall, 2'sinde Björk-Shiley, 2'sinde Lillhei-Kaster suni kapağı, 1'inde de Xenograft kullanılmıştır.

h) 29 vakalık seride en uzun takip edilen vaka 45 ay, en kısa takip edilen vaka 4 aydır. Ortalama takip süresi ise 19,1 aydır. Ameliyat sonrası değerlendirme takip süresinin sonunda yapıldı.

1) Hastalara ameliyattan sonraki ilk 24 saat ile 72 saat içinde 6 saat ara ile 50-75 mg. Heparin (günde 250 mg.) başlanmış ve buna ek olarak Coumadin verilerek pretrombin zamanı normalin 2-2,5 katı olacak şekilde devam edilmiştir. Ayrıca yeterli dozda digitalle birlikte her hastaya günde 300 mg. Persantin (Dipyridamole) ve 1 gr. Aspirin verilmiştir.

### **B Grubu Hastalarının**

a) Yaş dağılımı 18-25 arasındaydı (Ortalama 22,2).

b) 22'si kadın, 7'si erkekti.

c) Vakaların hepsi romatizmal kapak hastası olup, klinik ve hemodinamik bulgulara göre 22'sinde mitral darlıkla birlikte mitral yetmezlik, 2'sinde mitral darlık, 4'ünde mitral yetmezlik, 1'inde mitral restenoz vardı. Ayrıca bu vakalarda ilave bir kapak bozukluğu olarak hafif derecede, beş triküspit yetmezliği, altı aort yetmezliği bulunmaktaydı.

d) Ameliyat öncesi dönemde 12 hastada atrial fibrilasyon (% 41,1), 17 hastada normal sinüs ritmi (% 58,9) saptandı.

e) Fonksiyonel kapasite yönünden yapılan incelemede New York Kalp Cemiyetinin yaptığı tarife göre 12 hasta II.'ci, 16 hasta III.'cü, 1 hasta IV.'cü grupta idi. Bu gruptaki 29 vakanın 15'i klinik ve laboratuvar olarak A grubu vakalarına benzer şekilde seçilmiştir.

Seçimde, klinik ve laboratuvar benzerliklere kriter olarak fizik, bulguları, fonksiyonel kapasite, EKG ve tele bulguları göz önüne alınmıştır. Bu grupta seçilen 15 vakanın 6'sı II.'ci, 9'u III.'cü grupta iken A grubu vakalarının 5'i II.'ci, 9'u III.'ü, 1'i IV.'cü grupta idi. Bu çalışmada ameliyat öncesi incelenen 29 vakanın klinik ve laboratuvar bulguları Tablo II'de görülmektedir.



**TABLO II'nin Devamı**  
**B GRUBU (GENÇ YAŞ GRUBU) NUN AMELİYAT ÖNCESİ KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI**

Vaka No:	Adı ve Protokol	Yaş	Cins	Tanı	Kalp ritmi	Kan basıncı mm Hg	Ürüm	Boyun venlerinin dolgunluğu	Karaciğer büyümesi	Ödem	Hemoptizi	Dolaşım yavaşlığı	Fonksiyonel grup	Tale'de				EKG'de																						
														Sol ventrikül hipertrofi	Sağ ventrikül hipertrofi	Sol atrial dilatasyon	Sağ atrial dilatasyon	Sol ventrikül hipertrofi	Sağ ventrikül hipertrofi	Sol atrial dilatasyon	Sağ atrial dilatasyon																			
16	H. Ö. 947892	22	K	MS+MY	A.F	125/80	3/6 diast. 3/6 sist.	-	1 sm	-	+	-	II	+++	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-				
17	B. G. 710137	18	E	MY+TY	A.F	110/70	3/6 sist.	-	6 sm	-	-	-	III	+++	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-			
18	N. Ç. 492992	23	K	MD+MY	N.S.R	120/70	3/6 sist. 2/6 diast.	-	-	-	-	-	II	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
19	Ş. B. 970977	23	K	MS	N.S.R	110/70	3/6 diast.	orta	3 sm	-	+	-	III	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
20	L. S. 1109743	24	E	MY	N.S.R	110/60	3/6 sist.	hafif	5 sm	-	-	-	III	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
21	S. S. 1108402	22	K	MS+MY	A.F	130/70	3/6 sist. 3/6 diast.	-	-	-	-	-	II	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
22	A. I. 975587	25	E	M. rest. + MY+AY	N.S.R	120/80	3/6 sist. 2/6 diast.	orta	3 sm	-	+	-	III	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
23	N. D. 490340	23	K	MS+MY	A.F	105/70	3/6 sist. 3/6 diast.	hafif	3 sm	-	+	-	III	+++	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
24	C. M. 979941	21	K	MS	N.S.R	110/70	3/6 diast.	-	-	-	-	-	III	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
25	M. B. 1143013	21	E	MY+MD	A.F	120/90	3/6 sist.	hafif	3 sm	-	+	-	III	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
26	A. K. 911172	21	K	MS+MY	N.S.R	110/70	3/6 sist. 3/6 diast.	hafif	3 sm	-	-	-	III	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
27	E. K. 1188088	25	K	MY+TY	A.F	110/70	3/6 sist.	hafif	2 sm	-	-	-	II	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
28	F. D. 1182992	21	K	MY+MD	A.F	100/70	3/6 sist. 2/6 sist.	hafif	2 sm	-	-	-	II	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
29	M. G. 1197515	23	K	MY+MS	N.S.R	100/60	3/6 sist. 2/6 sist.	orta	5 sm	-	+	-	III	+++	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

MD : Mitral Darlık; MY : Mitral Yetmezlik; M. rest. : Mitral Restenoz; AY : Aort Yetmezlik; TY : Triküspit Yetmezlik; AF : Atrial Fibrilasyon; NSR : Normal Sinüs Ritmi; Sis : Sistolik; Diast. : Diyastolik; (Not : 1-14 No lu vakalar hemodinamik bulgulara, 15-29 No lu vakalar klinik ve laboratuvar bulgularına göre A grubu vakalarına benzer şekilde seçilmiştir).

f) Ameliyat öncesi dönemde hemodinamik çalışmaya alınan 25 yaş ve bu yaşın altındaki grup içinden, hemodinamik bulguları A grubu hastalarına benzeyen 14 vaka seçildi.

Hemodinamik bulgulara göre hastaların seçiminde, pulmoner arter basıncı, sol ventrikül diyastol sonu basıncı ve angio esnasında sol ventrikül performansının değerlendirilmesi kriter olarak alındı.

Kalp kateterizasyonu, A grubunda uygulandığı şekilde yapılarak sağ atrium, sağ ventrikül, pulmoner arter, pulmoner kapiller, aorta ve sol ventrikül basınçları yazdırıldı. 14 hastaya sol ventrikül, 8 hastaya aort kökü angiosu yapıldı. Yalnız bu grupta hiçbir hastaya koroner angio yapılmasına gerek görülmedi.

g) Ameliyat endikasyonu konarak mitral kapağı değiştirilen 29 hastanın 16'sında Starr-Edwards Model 6120, 2'sinde Beall, 2'sinde Bjerk -Shiley, 3'ünde Lillhei-Kaster suni kapağı, 6'sında Xenogreft kullanılmıştır.

h) 29 vakalık seride en uzun takip edilen vaka 45 ay, en kısa takip edilen vaka 4 aydır (Postoperatif 15'inci günde ölen bir vaka hariç). Ortalama takip süresi ise 21,7 aydır. Ameliyat sonrası değerlendirme takip süresinin sonunda yapıldı.

1) Hastalara ameliyattan sonraki ilk 24 saat ile 72 saat içinde 6 saat ara ile 50-75 mg. Heparin (günde 250 mg.) başlanmış ve buna ek olarak Coumadin verilerek protrombin zamanı normalin 2-2,5 katı olacak şekilde devam edilmiştir. Ayrıca yeterli dozda digitalle birlikte her hastaya günde 300 mg. Persantin (Dipyridamole) ve 1 gr. Aspirin verilmiştir.

Gruplar arasındaki farklılıklar iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ile karşılaştırılmıştır.

İki grup arasındaki komplikasyon ve mortalite ise Fisher kesin K kare testi ile test edilmiştir.

### *Bulgular*

#### **A Grubu Hastalarda**

1- Ameliyat öncesi hemodinamik bulgular Tablo III'de görülmektedir. Pulmoner arter sistolik basınçları: (32-70 mmHg) ortalama (47,2 ± 11,6); Pulmoner arter diyastolik basınçları: (16-37 mmHg) ortalama (25,5 ± 5,24); Pulmoner arter ortalama basınçları: (20-50 mmHg) ortalama (34,6 ± 8,57); Sol ventrikül diyastol sonu basınçları: (3-15 mmHg) ortalama (9 ± 3, 72).

TABLO III

A GRUBU (DAHA İLERİ YAŞ GRUBU) NUN AMELİYAT ÖNCESİ HEMODİNAMİK BULGULARI

Vaka No.	Adı ve Protokol	Yaş	Cins	Tam	Kalp ritmi	Sağ atrium mm Hg.	Sağ ventrikül mm Hg.	Pulmoner arter mm Hg.	Pulmoner kapiller ortalama mm Hg.	Sol ventrikül mm Hg.	Aorta mm Hg.	Sol Ventrikül angio		Aort Kökü Angio	Koronar angio
												MY	Sol ventrikül performansı		
1	M. Ş. 728597	45	E	MD	A.F	3	34/3	34/20-24	12	96/3	96/67-78	—	iyi	—	—
2	Y. Ö. 65/3638	48	K	MD+TD	A.F	9	32/8	32/25-20	15	105/7	105/78-95	—	iyi	—	—
3	N. E. 147142	52	K	M. rest + AY	A.F	10	50/10	50/25-35	30	126/10	180/105-135	—	iyi	—	—
4	Ş. B. 985136	45	E	MS+MY	A.F	7	52/7	52/33-45	27	130/13	130/105-115	2/4	orta	—	—
5	G. T. 1101716	45	K	MS+MY + AY	N.S.R	8	45/8	45/25-34	25	138/8	138/85-104	1-2/4	iyi	1-2/4	—
6	D. D. 954939	52	E	M. rest + MY	A.F	3	42/3	42/25-32	18	96/3	96/60-72	1-2/4	iyi	—	—
7	N. K. 905149	45	K	M. rest + MY	N.S.R	7	42/7	42/22-39	16	110/8	110/70-87	2-3/4	iyi	—	—
8	Ö. Y. 987355	46	E	MY+MD	A.F	6	35/6	35/16-24	16	135/13	135/100-95	3/4	iyi	—	koronerler normal
9	Z. B. 229285	47	K	MY+MD	A.F	15	42/15	42/23-33	19	167/10	167/98-133	2-3/4	iyi	—	—
10	O. D. 146396	49	E	M. rest.	A.F	8	70/8	70/37-50	24	118/9	118/78-98	—	orta	—	koronerler normal
11	G. K. 999958	52	K	MY+AY	N.S.R	5	65/5	65/28-45	22	135/15	135/99-115	4/4	kötü - orta	1/4	koronerler normal
12	H. U. 696741	52	K	M. rest. MY+TY	A.F	5	40/5	40/25-30	20	130/5	130/95-125	2/4	iyi	—	koronerler normal
13	İ. H. S. 1301792	48	E	MD+MY	A.F	8	60/8	60/30-38	20	110/10	110/80-90	1/4	iyi	—	koronerler normal
14	S. I. 1312705	51	E	MY	Sinus	9	53/9	53/24-36	28	148/13	148/95-118	2-3/4	iyi	—	koronerler normal

MD: mitral darlık; MY: mitral yetmezlik; TD: triküspit darlık; AY: aort yetmezliği; M. rest: mitral restenoz; AF: atrial fibrilasyon; N.S.R: normal sinüs ritmi; TY: Triküspit yetmezlik.

*Angio esnasında sol ventrikül performansının değerlendirilmesi:* 11 hastada iyi, 2 hastada orta, 1 hastada ise kötü-orta arasında idi. Yalnız 5 hastada yapılan koroner angio bulguları hepsinde normaldi.

2- Ameliyat sonrası klinik ve laboratuvar bulguları Tablo IV'de görülmektedir.

Ameliyat sonrası fizik bulgularında, tele radyografilerde ve elektrokardiografilerde sol, sağ ventrikül hipertrofisi ve sol, sağ atrial dilatasyon bulgularında, ameliyat öncesine göre bir azalma, fonksiyonel kapasitede ise büyük ölçüde bir iyileşme olduğu saptandı.

3- Ameliyat sonrası dönemde saptanan komplikasyonlar ve mortalite Tablo VII'de görülmektedir.

Mitral kapağı değiştirilmiş 29 hastanın toplam 8'inde (% 27) ameliyattan sonra komplikasyon görülmüştür. En fazla görülen komplikasyonlar sırası ile; tromboemboli (% 13,7), düşük kalp debisi (% 6,8), infeksiyon (% 6,8), Hepatit (% 6,8), Kalp yetmezliği (% 6,8), Perikard tamponatı (% 6,8), Kardiyak arrest (% 6,8), akut böbrek yetmezliği (% 3,4), 2°den A-V blok (% 3,4), solunum yetmezliği (% 3,4), gastrointestinal kanama (% 3,4), delirium (% 3,4), hipertansiyon (% 3,4) dur.

29 hastanın hiçbirinde suni kapak harabiyetine ve hemolize rastlanmamıştır.

Tromboemboli, Starr Edwards Model 6120 suni kapağında iki, Beal'de bir, Björk-Shiley'de bir vakada görülmüştür. Ameliyat esnasında sol atriumda pıhtı çıkan 4 hastanın birinde (% 25) preoperatif dönemde, 22 atrial fibrilasyonlu hastanın üçünde (% 13) postoperatif dönemde, 7 sinüs ritimli hastanın birinde (% 15) yine postoperatif dönemde tromboembolik komplikasyon görülmüştür. Bu grupta ameliyat öncesi sinüs ritminde olan 8 hastadan biri ameliyat sonrası dönemde atrial fibrilasyona dönüşmüş, atrial fibrilasyonlu olan vakalarda ise ameliyat sonrası sinüs ritmine dönüş olmamıştır.

Tromboemboli görülen 4 hastadan üçü kontrollü, biri ise düzensiz antikoagülen ilaç kullanıyordu.

Mitral kapağı değiştirilmiş 29 hastadan yalnız biri (% 3,4) ameliyat sonrası erken devrede (hastanede) ölmüştür. Bu hastanın ölüm nedeni düşük kalp debisi, sepsis, pulmoner emboli idi. Ameliyathanede ve geç devrede ölüm yoktur. Bu grupta ortalama 19,1 aylık yaşama oranı % 96,6 olarak saptanmıştır.



**TABLO IV'ün' Devamı**  
**A GRUBU (DAHA İLERİ YAŞ GRUBU) NUN AMELİYAT SONRASI KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI**

Vaka No:	Adı ve Protokol	Kalp ritmi	Kan basıncı mm Hg.	Ürüm	Boyun venlerinin dolgunluğu	Karaciğer büyümesi	Ödem	Hemopliz	Dolaşım yemeziği	Fonksiyonel grup	Tele'de				EKG'de				
											Sol ventrikül hipertrofi	Sağ ventrikül hipertrofi	Sol atriyal dilatasyon	Sağ atriyal dilatasyon	Sol ventrikül hipertrofi	Sağ ventrikül hipertrofi	Sol atriyal dilatasyon	Sağ atriyal dilatasyon	
16	M. O. 302054	A.F	125/70	-	-	-	-	-	-	I	+	+	-	-	+	-	-	-	-
17	G. P. 336588	A.F	120/70	-	-	-	-	-	-	I	+	+	-	-	+	-	-	-	-
18	F. S. 1106292	N.S.R	130/70	-	-	1 sm	-	-	-	I	+	+	+	+	+	+	+	+	+
19	F. D. 490204	N.S.R	115/80	-	-	-	-	-	-	I	+	+	-	-	-	-	-	-	-
20	H. T. 766154	A.F	120/80	-	-	-	-	-	-	II	+	+	+	+	+	+	+	+	+
21	O. S. 904038	A.F	110/70	-	-	4 sm	-	-	-	I	+	+	+	+	+	+	+	+	+
22	K. K. 1134603	A.F	110/80	-	-	-	-	-	-	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-
23	N. L. 1126299	A.F	115/90	-	-	8 sm	-	-	-	II	+	+	+	+	+	+	+	+	+
24	K. Y. 1153835	A.F	120/80	-	-	4 sm	-	-	-	I	+	+	+	+	+	+	+	+	+
25	H. A. 1170786	A.F	120/70	-	-	1 sm	-	-	-	I	+	+	+	+	+	+	+	+	+
26	H. K. 1328877	A.F	140/90	-	-	-	-	-	-	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-
27	M. U. 1316877	A.F	110/70	-	-	1 sm	-	-	-	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-
28	A. E. 280065	N.S.R	130/90	-	-	-	-	-	-	II	-	-	-	-	-	-	-	-	-
29	İ. T. 932854	N.S.R	110/70	-	-	-	-	-	-	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-

AF : atrial fibrilasyon; NSR: normal sinüs ritmi.

Dist : diastolik; Ex : Exitus



### B Grubu Hastalarda

1- Ameliyat öncesi hemodinamik bulgular Tablo V'de görülmektedir. Pulmoner arter sistolojik basınçları: (30-75) ortalama (48 ± 14,05); Pulmoner arter diyastolik basınçları: (8-54) ortalama (23,8 ± 11,8); Pulmoner arter ortalama basınçları: (15-60) ortalama (34,6 ± 12,5); Sol ventrikül diyastol sonu basınçları: (3-17 mmHg) ortalama (8,5 ± 4,32).

Angio esnasında sol ventrikül performansının değerlendirilmesi: 12 hastada iyi ,2 hastada orta idi.

Bu gruptaki hiçbir hastaya koroner angio yapılmasına gerek görülmedi.

2- Ameliyat sonrası klinik ve laboratuvar bulguları Tablo VI'da görülmektedir.

Ameliyat sonrası fizik bulgularında, teleradyografilerde ve elektrokardiografilerde sol, sağ ventrikül hipertrofisi ve sol, sağ atrial dilatasyon bulgularında, ameliyat öncesine göre bir azalma, fonksiyonel kapasitede ise büyük ölçüde bir iyileşme olduğu saptandı.

3- Ameliyat sonrası dönemde saptanan komplikasyon ve mortalite Tablo VII'de görülmektedir.

Mitral kapağı değiştirilmiş 29 hastanın 6'sında (% 20) ameliyattan sonra komplikasyon görülmüştür. En fazla görülen komplikasyonlar sırasıyla; düşük kalp debisi (% 6,8), Akut böbrek yetmezliği (%6,8), Tromboembolizm (% 3,4), İnfeksiyon (% 3,4), kalp yetmezliği (% 3,4), Solunum yetmezliği (% 3,4), Perikard tamponatı (% 3,4)dır.

29 hastanın hiçbirinde suni kapak harabiyetine ve hemolize rastlanmamıştır. Tromboemboli görülen bir vakada suni kapak, Starr Edwards Model 6120, idi; ritm sinüstü ve hasta düzenli antikoagulan ilaç kullanıyordu. Bu vakada ameliyat esnasında sol atriumda pıhtı vardı. Bu vakada preoperatif emboli hikâyesi yoktu.

Bu grupta ameliyat öncesi atrial fibrilasyonda olan 12 hastadan biri ameliyat sonrası dönemde sinüs ritmine dönüştü; sinüs ritimli olan vakalarda ise ameliyat sonrası, bir değişiklik olmadı.

Mitral kapağı değiştirilmiş 29 hastadan biri (% 3,4) erken devrede (hastanede), biri de geç devrede olmak üzere iki vaka (% 6,8) öldü. Erken devrede kaybedilen vakanın ölüm nedeni düşük kalp debisi ve akut böbrek yetmezliği idi. Geç devrede (ameliyattan bir sene sonra)

**TABLO V**  
**B GRUBU (GENÇ YAŞ GRUBU) NUN AMELİYAT ÖNCESİ HEMODİNAMİK BULGULARI**

Vaka No.	Adı ve Protokol	Yaş	Cins	Tanı	Kalp ritmi	Sağ atrium mm Hg.	Sağ ventrikül mm Hg.	Pulmoner arter mm Hg.	Pulmoner kapiller ortama mm Hg.	Sol ventrikül mm Hg.	Aorta mm Hg.	Sol Ventrikül angio		Aorta Kökü angio	Koronar angio
												MY	Performansı		
1	H. S. 789034	23	K	MY	N.S.R	3	45/3	45/20-25	28	100/17	100/72-90	4/4	iyi	-	-
2	İ. P. 910385	25	E	MD+MY + TY	N.S.R	7	75/7	75/54-60	44	90/5	90/65-85	2/4	iyi	-	-
3	N. T. 908769	18	K	MD+MY + TY	A.F	2	27/2	27/12-20	15	105/3	105/70-89	4/4	iyi	-	-
4	N. A. 922565	22	K	MD+MY +AY	N.S.R	4	53/4	53/15-35	20	100/6	100/68-89	3/4	iyi	1-2/4	-
5	B. D. 970119	22	E	MD+MY +AY	A.F	10	65/10	66/30-44	30	130/15	130/85-100	2/4	orta	1-2/4	-
6	B. A. 511729	24	K	MD+MY +AY	N.S.R	8	52/8	52/20-40	20	104/9	104/70-86	3-4/4	iyi	1-2/4	-
7	G. Ü. 1198875	20	K	MY	N.S.R	4	30/4	30/8-15	3	120/10	120/80-90	3-4/4	iyi	-	-
8	B. U. 1163668	24	K	MD+MY +TY	N.S.R	5	45/5	45/25-32	20	100/3	100/80-90	1/4	iyi	-	-
9	Ü. K. 1146321	24	K	MY+MD +TY	A.F	4	45/4	45/20-30	17	120/8	120/90-100	3/4	iyi	-	-
10	M. D. 942008	20	K	MY+MD	N.S.R	4	45/4	45/24-35	24	130/6	130/95-115	3/4	iyi	-	-
11	O. C. 1174531	23	E	MD+MY	A.F	9	60/9	60/36-48	33	82/7	82/60-74	2/4	iyi	-	-
12	Ş. S. 1176607	23	K	MD+MY	A.F	9	33/9	33/17-25	16	103/10	103/70-88	3/4	iyi	-	-
13	H. A. 920942	23	K	MD+MY +AY	N.S.R	6	36/6	36/18-26	26	90/6	90/60-70	1/4	iyi	2/4	-
14	S. U. 1182194	18	K	MD+MY +AY	N.S.R	10	62/10	62/35-50	32	112/14	112/80-97	2/4	orta	1/4	-

MD: Mitrál yetmezlik; TY: Triküspit yetmezlik; AY: Aort yetmezlik; AF: Atrial fibrilasyon; N.S.R: Normal sinus ritmi.



TABLO VI'nin Devamı

B GRUBU (GENÇ YAŞ GRUBU) NUN AMELİYAT SONRASI KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARI

Vaka No:	Adı ve Protokol	Karp ritmi	Kan basıncı mm Hg.	Ürüm	Boyun venlerin dolgunluğu	Karakterler büyümesi	Ödem	Hemoptiz	Dolaşım yetersizliği	Fonksiyonel grup	Tele'de				EKG'de				
											Sol ventrikül hipertrofi	Sag ventrikül hipertrofi	Sol atriyal dilatasyon	Sag atriyal dilatasyon	Sol ventrikül hipertrofi	Sag ventrikül hipertrofi	Sol atriyal dilatasyon	Sag atriyal dilatasyon	
16	H. Ö. 702892	A.F	130/80	-	-	1 sm	-	-	-	I	+	-	+	-	-	-	-	-	-
17	B. G. 710137	A.F	115/70	3/6 sist.	orta	10 sm	-	-	-	III	++	++	+	-	-	-	-	-	-
18	N. Ç. 492992	N.S.R	120/80	3/6 sist. 2/6 diast.	-	-	-	-	-	I	+	-	+	-	-	-	-	-	-
19	S. B. 970977	N.S.R	110/80	-	hafif	3 sm	-	-	-	Eks	-	++	++	+	-	-	-	-	-
20	L. Ş. 1109743	N.S.R	130/85	-	-	-	-	-	-	I	+	-	+	-	-	-	-	-	-
21	S. Ş. 1103402	A.F	120/80	-	-	-	-	-	-	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-
22	A. İ. 570587	N.S.R	70/60	-	orta	3 sm	-	-	-	Eks.	+	+	++	+	-	-	-	-	-
23	N. D. 490340	A.F	120/80	-	-	2 sm	-	-	-	I	++	+	+	-	-	-	-	-	-
24	C. M. 979941	N.S.R	115/70	-	-	-	-	-	-	I	-	-	-	-	-	-	-	-	-
25	M. B. 1143013	N.S.R	130/80	-	-	2 sm	-	-	-	I	-	-	+	-	-	-	-	-	-
26	A. K. 911172	N.S.R	120/80	-	-	2 sm	-	-	-	I	+	-	+	-	-	-	-	-	-
27	E. K. 1183088	N.S.R	110/70	-	-	1 sm	-	-	-	I	+	-	+	-	-	-	-	-	-
28	F. D. 1182992	A.F	120/75	-	-	-	-	-	-	I	+	-	-	-	-	-	-	-	-
29	M. G. 1197515	N.S.R	105/70	-	-	5 sm	-	-	-	II	++	+	+	+	+	+	+	+	+

AF : Atrial fibrilasyon; N.S.R. : Normal sinüs ritmi; Sist : sistolik; Diast : diastolik; Eks : Eksituz.

## TARLO VII

### MİTRAL KAPAK DEĞİŞTİRİLMESİ SONUCUNDA GÖRÜLEN KOMPLİKASYONLAR VE MORTALİTE

	Tromboembolizm	Dişük kalp debisi sendromu	Akut böbrek yetmezliği	İnfeksiyon	A-V Blok	Hepatit	Kalp yetmezliği	Solunum yetmezliği	Perikard tamponadı	Gastro intestinal kanama	Kardiyak arrest	Psikiyatrik	Hipertansiyon	Mortalite	
														Erken	Ges
A grubu (daha ileri yaş grubu)	4	2	1	2	1	2	2	1	2	1	2	1	1	1	1
- 29 Yaşa --	(% 13,7)	(% 6,8)	(% 3,4)	(% 6,8)	(% 3,4)	(% 6,8)	(% 6,8)	(% 3,4)	(% 6,8)	(% 3,4)	(% 6,8)	(% 3,4)	(% 3,4)	(% 3,4)	(% 3,4)
B grubu (genç yaş grubu)	1	2	2	1	-	-	1	1	1	-	-	-	-	1	1
- 29 Yaşa --	(% 3,4)	(% 6,8)	(% 6,8)	(% 3,4)			(% 3,4)	(% 3,4)	(% 3,4)					(% 3,4)	(% 3,4)
Toplam	5	4	3	3	1	2	3	2	3	1	2	1	1	2	2
- 58 Yaşa --	(% 8,6)	(% 6,8)	(% 5)	(% 5)	(% 1,7)	(% 3,4)	(% 5)	(% 3,4)	(% 5)	(% 1,7)	(% 3,4)	(% 1,7)	(% 1,7)	(% 1,7)	(% 5)

kaybedilen vakanın ölüm nedeni muhtemelen postpartum miyokardiyopati, kalp yetmezliği ve akut akciğer ödemi idi.

A ve B grubunda toplam 58 hastada ameliyat sonrası görülen komplikasyonlar ve mortalite bulguları Tablo VII'de görülmektedir.

Mitral kapağı değiştirilmiş toplam 58 hastanın 14'ünde (% 24) ameliyattan sonra komplikasyon görülmüştür. En fazla görülen komplikasyonlar sırasıyla; tromboemboli (%8,6), düşük kalp debisi (% 6,8), akut böbrek yetmezliği (% 5), infeksiyon (%5), kalp yetmezliği (% 5), Perikard tamponatı (% 5), 2° den A-V blok- (% 3,4), Hepatit (% 3,4), Solunum yetmezliği (% 3,4), kardiak arrest (% 3,4), gastrointestinal kanama (% 1,7), Delirium (% 1,7), hipertansiyon (% 1,7) dur.

Mitral kapağı değiştirilmiş 58 hastanın 3'ü öldü. Bu ölümlerden ikisi postoperatif erken devrede, biri geç devrede idi.

#### **A ve B grubunda elde edilen bulguların karşılaştırılması**

a) A ve B grubunda ameliyat öncesi hemodinamik çalışmaya alınan 14 vakanın pulmoner arter sistolik diyastolik ve ortalama basınçları arasında istatistiki yönden önemsiz bir fark ( $P > 0,05$ ), sol ventrikül diyastol sonu basınçları arasında önemsiz bir fark ( $P > 0,05$ ) bulundu. Sol ventrikül performansları arasında ise istatistiki yönden önemli bir fark bulunamadı.

Her iki grupta koroner arter hastalığı saptanamadı.

b) A ve B grubunda ameliyat öncesi klinik ve laboratuvar bulgularına göre seçilen 15 vaka arasında istatistiki yönden bir fark bulunmadı.

c) Ameliyat öncesi A grubundaki 29 vaka ile B grubundaki 29 vakanın hemodinamik, klinik, laboratuvar bulguları arasında istatistiki yönden önemsiz bir fark vardı ( $P > 0,05$ ).

d) A ve B grubunun takip süreleri arasında istatistiki yönden önemsiz bir fark ( $P > 0,05$ ) bulundu.

e) A ve B grubunun ameliyat sonrası tromboemboli, düşük kalp debisi sendromu, akut böbrek yetmezliği, infeksiyon, perikard tamponatı arasında önemsiz bir fark bulundu ( $P > 0,05$ ). Kalp yetmezliği, 2° den A-V blok, hepatit, solunum yetmezliği, gastrointestinal kanama, kardiak arrest, psikiyatrik komplikasyon, hipertansiyon arasında da istatistiki yönden önemli bir fark bulunamadı ( $P > 0,05$ ).

Ayrıca A ve B grubunun tüm komplikasyonları arasında istatistiki yönden önemsiz bir fark ( $P > 0,05$ ) vardı.

### Tartışma

Romatizmal kalp Hastalıkları kardiyolojinin temel konularından biridir. Koruyucu hekimliğin başarıyla uygulandığı ülkelerde insindansın giderek azalmasına rağmen memleketimizde halen geniş bir vaka grubu ile karşı karşıyayız. Açık kalp cerrahisi yönteminin yaygın ve etkin bir şekilde uygulanması kapak lezyonu olan vakanın tedavisinde önemli bir aşama sağlamıştır. Ancak bütün bunların yanısıra ameliyat sonrası dönemde görülen komplikasyonlar önemli sorunlar yaratabilmektedir. Özellikle bazı yayınlarda yaşlı hastalarda kalp kapağı değiştirilmesinin meydana getirdiği komplikasyon ve mortalite çok daha fazla bulunmuştur. Bu nedenle genellikle bu tip hastalara operasyon yapılmaması öngörülmüş ve yaş faktörünün önemli bir sakınca olabileceği ileri sürülmüştür.

Yalnız son zamanlarda ameliyat tekniğindeki ilerlemeler, suni kapakların geliştirilmesi, ameliyat sonrası bakımın çok daha iyi organize edilmesi ve daha bilinçli yöntemlerin uygulanması ameliyat sonrası komplikasyonları ve mortaliteyi genç, yaşlı hastalarda büyük ölçüde azaltmıştır. Klinikçi ve araştırmacıların son zamanlardaki yayınları bunu doğrulamaktadır.<sup>4</sup>

Bu amaçla hemodinamik, klinik ve laboratuvar bulgusu olarak aralarında istatistiki yönden önemli bir fark bulunmayan ( $P > 0,05$ ) A grubu (daha ileri yaş grubu) ile B grubunu (genç yaş grubu) ameliyat sonrası klinik, laboratuvar, komplikasyon ve mortalite bulguları yönünden değerlendirdik; bu arada yaş faktörünün rolünü araştırdık.

Hochberg ve arkadaşları<sup>1</sup> mitral kapak değiştirilmesinden sonra yaşlı ve genç hastalarda büyük ölçüde hemodinamik ve klinik olarak bir düzelme olduğunu yazmışlardır.

Forman ve arkadaşları<sup>3</sup> mitral kapağı değiştirilen hastalarda fonksiyonel kapasitede büyük bir iyileşme olduğunu bildirmişlerdir.

Chaffin ve arkadaşları<sup>6</sup> ortalama 4,34 sene takip edilen vakaların % 85'inde fonksiyonel kapasite, I veya II de, % 14'ünde III de, % 2'de IV de olduğunu bildirmişler. Jamieson ve arkadaşları<sup>4</sup> ise 65 yaşın üzerindeki<sup>28</sup>, 65 yaşın altındaki 147 vakanın hepsinde fonksiyonel kapasitede en az I°, II° bir düzelme olduğunu ileri sürmüşlerdir.

Bizim A ve B grubundaki vakalarımızda ise fizik bulgularda, tele radyografilerde ve elektrokardiyografilerde sol, sağ ventrikül hipertrofisi ve sol, sağ atrial dilatasyon bulgularında ameliyat öncesine göre bir azalma, fonksiyonel kapasitede ise büyük ölçüde bir iyileşme olduğu

saptanmıştır. Postoperatif devrede A grubu vakalarının % 84'i fonksiyonel kapasite olarak I°de, % 13'ü II° de, % 3'ü IV° de; B grubu vakaların ise % 90'ı I° de, % 7'si II° de, % 3'ü III° de bulunmuştur.

Görüldüğü gibi A ve B grubunun klinik ve laboratuvar bulguları arasında istatistiki yönden önemli bir fark yoktur ( $P > 0,05$ ) ve bulgularımız gözden geçirdiğimiz yayınlardaki bulgulara uymaktadır.

Mitral kapak değiştirilmesinin komplikasyonu olarak meydana gelen tromboembolizm etkin önlemlerle giderek azalmakta ise de yine ilk sırayı almakta, klinikçi ve araştırmacıların en büyük sorunlarından biri olmaya devam etmektedir.

1967'de Gooley ve arkadaşları<sup>21</sup> mitrale Kay Shiley kapağı takılan 147 hastanın % 14'ünde postoperatif emboli görüldüğünü bildirmişlerdir. 1969'da Mashhour ve arkadaşları<sup>22</sup> mitral kapağı Alvarez suni protezi ile değiştirilen 29 hastada % 62,1 oranında tromboembolik komplikasyona dikkati çekmişlerdir.

1969'da Donatelli ve arkadaşları<sup>23</sup> mitral valv replasmanı yapılan 253 hastada % 9,1 oranında tromboembolizm saptamışlardır. Bu seride Model 6000 Starr-Edwards valvi takılan hastaların % 36'sında, model 6120 Starr-Edwards kapaklarında ise % 2 oranında emboli görülmüştür. Aynı yazarlar Smcloft Cutter valvlerinde emboli riskinin % 6,4, olduğunu belirtmişlerdir.

Starr-Edwards valvlerinin 6120 modellerinde emboli riskinin daha az olduğu, Starr ve arkadaşları tarafından da bildirilmiştir.<sup>24</sup>

1971'de Sarin ve arkadaşları<sup>25</sup> 6 aydan 4 yıla kadar takip edilen 106 hastanın 4'ünde emboli tespit etmişlerdir. 1971'de Aston ve arkadaşları<sup>26</sup> mitral kapağı değiştirilen 73 hastanın % 34'ünde emboli saptadıklarını bildirmişlerdir. 1975'de Pellegrini ve arkadaşları<sup>10</sup> 6120 model Starr-Edwards ve Björk-Shiley kapakları için % 10 oranında tromboemboli saptamışlardır. 1975'de Bozer ve arkadaşları<sup>27</sup> yalnız mitral kapağı değiştirilen hastalarda tromboemboli insidansını % 15,3 bulmuşlardır. 1977'de Moronas ve arkadaşları<sup>2</sup> mitrale Björk-Shiley valvi takılan 100 hastanın ortalama 24 ay takibi sırasında vakaların % 6,7'sinde tromboembolizm saptamışlardır.

1978'de Forman ve arkadaşları<sup>3</sup> mitrale Starr-Edwards kapağı takılan hastaların 5 senelik takip süresi içinde vakaların % 16'sında tromboemboli bildirmişlerdir.

Bozer ve arkadaşları<sup>7</sup> 1965'den 1978 tarihine kadar yalnız mitral kapağı değiştirilen 391 vakada tromboemboli insidansını % 11,2 ola-



rak yazmışlardır. 1979'da Hochberg ve arkadaşları<sup>1</sup> 60 yaşın üzerinde mitral kapağı değiştirilen hastalarda ortalama 54 aylık takip süresi içinde % 9,3 oranında tromboembolizm saptamışlardır. 65 yaşın üzerindeki hastalarda komplikasyonların diğer yaş gruplarına göre 3-4 kez daha fazla olabileceğide bildirilmiştir.<sup>4</sup>

1980'de Lepley ve arkadaşları<sup>5</sup> mitrale Björk-Shiley kapağı takılan 547 hastanın ortalama 46,5 ay takip süresi içinde vakaların % 5,3'ünde tromboemboli saptamışlardır. Bizim serilerimizde tromboembolizm ise, A grubu vakalarında % 13,4, B grubu vakalarında % 3,4, A ve B grubunu içine alan toplam 58 vakada ise % 8,6 bulunmuştur. A grubunda (daha ileri yaş grubu), tromboembolizm, B grubuna (genç yaş grubu) göre daha fazla görünüyorsa da, bu durum istatistiki yönden önemsizdir ( $P > 0,05$ ). Ayrıca bulgularımız özellikle son zamanlarda gözden geçirdiğimiz yayınlardaki bulgulara uymaktadır.

Yayınlarda, postoperatif dönemde emboli görülen vakaların % 22'sinde ameliyatta sol atriumda pıhtı bulunmuş; tromboemboli görülen vakaların % 66'sında atrial fibrilasyon saptanmıştır. Ayrıca preoperatif dönemde % 66,7 atrial fibrilasyon % 33,3 sinüs ritminde iken, postoperatif dönemde atrial fibrilasyon % 56,7'e düşmüş, sinüs ritmi % 43,3'e yükselmiştir.<sup>7</sup> Bazı yayınlarda ise, özellikle gecikmiş vakalarda postoperatif devrede atrial fibrilasyonda bir azalma olmadığı bildirilmiştir.

Bizim serilerimizde vakaların % 25'inde sol atriumda pıhtı, tromboemboli görülen vakaların ise % 75'inde atrial fibrilasyon saptanmıştır. Bu durum yayınlardaki bulgularla uygunluk göstermektedir. Fakat preoperatif dönemde A grubu vakalarının % 72,4 atrial fibrilasyon, % 27,6 sinüs ritminde iken, postoperatif dönemde atrial fibrilasyon % 75,8'e yükselmiş, sinüs ritmi % 24,2 düşmüştür.

B grubu vakalarının ise preoperatif dönemde % 41,3 atrial fibrilasyon % 58,7 sinüs ritminde iken postoperatif dönemde atrial fibrilasyon % 37,7 düşmüş, sinüs ritmi % 62,3'e yükselmiştir.

Bu duruma göre daha ileri yaş grubundaki vakalarımızda preoperatif dönemde atrial fibrilasyon, sinüs ritmine göre çok daha fazla bulunmuş, postoperatif dönemde ise atrial fibrilasyonlu hiçbir vaka sinüs'e dönmemiş, buna karşılık bir vaka sinüsten atrial fibrilasyona dönüşmüştür. Genç grupta ise preoperatif dönemde daha ileri yaş grubun aksine, hem sinüs ritmi çok daha fazla bulunmuş hem de bir vaka postoperatif dönemde atrial fibrilasyondan sinüs'e dönüşmüştür.

Antikoagülen ilaçlarla birlikte antiagregan etkisi olan ilaçlar da (Dipyridamole, Aspirin) kalp kapak değiştirilmesi ve bu arada mitral kapak değiştirilmesinden sonraki dönemde yaygın olarak kullanılmaktadır. Dipyridamole, tek başına kullanıldığı zaman günde total 300-400 mg. dozlarda verilmekte Aspirin ise Dipyridamole'un etkisini arttırmaktadır. Bu iki ajan birlikte kullanıldığında dipyridamole günde iki kez 75 mg. aspirin ise günde 2 kez 0,5 gr. dozlarında uygulanmaktadır.

Barnhorst ve arkadaşları<sup>28</sup> yeterli antikoagülen almayanlarda % 30'dan daha fazla tromboembolik komplikasyon görüldüğünü bildirmişlerdir.

Taguchi ve arkadaşları<sup>13</sup> antikoagülen ile birlikte yüksek doz Dipyridamole kullanımının tromboembolik insidansının % 14,7'den % 2,9'a indirdiğini saptamışlardır.

Bozer ve arkadaşları<sup>7</sup> 1971'den önce dipyridamole kullanmadıkları 100 hastada % 30, 1971'den sonra yüksek doz dipyridamole kullandıkları hastalarda ise % 11,2 oranında tromboemboli gördüklerini bildirmişlerdir.

Son senelerde dipyridamole ile birlikte aspirinin de kullanılması tromboembolik insidansını daha da düşürdüğü ileri sürülmüştür. Bizim vakalarımızda ise A grubunda % 13,4, B grubunda % 3,4, total olarak % 8,6 oranında tromboembolik saptanmıştır. Bu durum yayınlardaki bulgularla uygunluk göstermektedir.

Mitral kapak değiştirilmesinin sonunda meydana gelen diğer komplikasyonları şu şekilde özetlemek mümkündür. İlk sıralarda görülen düşük kalp debisi sendromu birçok araştırmacı tarafından incelenmiştir. Williams ve arkadaşları<sup>29</sup> kalp cerrahisi uygulanan hastaların % 3,5'inde düşük kalp debisi saptadıklarını bildirmişlerdir. Chaffin ve arkadaşları<sup>6</sup> mitral kapak değiştirdikleri 189 vakanın % 5,6'sında, Bozer ve arkadaşları<sup>7</sup> 391 hastanın % 5,8'inde düşük kalp debisi bildirmişlerdir.

Akut böbrek yetmezliği ve infeksiyon daha sonraki sıraları almaktadır. Açık kalp cerrahisinden sonra akut böbrek yetmezliği % 2-3'den % 28'e kadar değişen oranda bildirilmektedir.<sup>30</sup> Morasan ve arkadaşları<sup>2</sup> mitral kapağı değiştirilen 100 hastada % 2, Bozer ve arkadaşları<sup>7</sup> 391 hastada % 2,9 oranında akut böbrek yetmezliği saptamışlardır.

Kalp cerrahisi uygulanan vakalarda infeksiyon sorunu konusunda kuşkusuz en önemli yer infektif endokardite aittir. Shafir ve Hall<sup>31</sup> mitral kapak değiştirilen 353 hastanın 13'ünde postoperatif devrede

infektif endokardite rastlandığını belirttiler. Stern ve arkadaşları<sup>32</sup> kapak değiştirilen 288 hastanın % 12'sinde septisemi saptadıklarını bildirdiler. 1970'de Block ve arkadaşları<sup>33</sup> prostetik kapak değiştirilmesinden sonra % 1 oranda infektif endokardit tespit edildiğini ve bu vakalarda mortalitenin % 71 olduğunu saptadılar.

Bozer ve arkadaşlarının<sup>7</sup> bildirdikleri infektif endokardit % 2,1'dir. Mitral kapak değiştirilen vakalarda Hochberg ve arkadaşları<sup>1</sup> % 1, Lepley ve arkadaşları<sup>5</sup> % 2,5 oranında infektif endokardit saptadıklarını bildirmişlerdir.

A-V blok, hepatit, kalp yetmezliği, solunum yetmezliği, perikard tamponatı, gastrointestinal kanama, kardiyak arrest, psikiyatrik komplikasyonlar ve hipertansiyon postoperatif devrede nadir olmayarak görülmektedir.

Kalp cerrahisinden sonra yakın bir takiple hastaların büyük bir kısmında çeşitli aritmiler görülebilir. Bozer ve arkadaşları<sup>7</sup> % 0,2, Hochberg ve arkadaşları<sup>1</sup> % 2,5 oranında A-V tam blok saptamışlardır.

Mitral kapağı değiştirilen vakalarda Marosan ve arkadaşları<sup>2</sup> % 2, Bozer ve arkadaşları<sup>3</sup> % 0,2 oranında hepatit; Hochberg ve arkadaşları<sup>1</sup> % 8 oranında kalp yetmezliği; Marosan ve arkadaşları<sup>2</sup> % 5, Bozer ve arkadaşları<sup>7</sup> % 0,6 arasında solunum yetmezliği; Bental ve arkadaşları<sup>34</sup> % 6,4, Nelson ve arkadaşları % 3,4 Marosan ve arkadaşları<sup>2</sup> % 1 arasında perikard tamponatı saptamışlardır. Ayrıca Lepley ve arkadaşları<sup>5</sup> % 0,6, Marosan ve arkadaşları<sup>2</sup> % 1, Bozer ve arkadaşları % 0,4 oranında gastrointestinal kanama; Marosan ve arkadaşları<sup>2</sup> % 1 oranında kardiyak arrest; Haller ve arkadaşları<sup>35</sup> % 2-25 oranında deliriyum; Goodall ve arkadaşları<sup>36</sup> % 2-10 oranında hipertansiyon saptadıklarını bildirmişlerdir.

Bizim serilerimizde ise Tablo VII'de gösterildiği şekilde düşük kalp debisi, akut böbrek yetmezliği, infeksiyon, A-V blok, hepatit, kalp yetmezliği, solunum yetmezliği, perikard tamponatı, gastrointestinal kanama, delirium ve hipertansiyon bulguları, A ve B grupları arasında istatistiki yönden önemli bir fark bulunmamıştır ( $P > 0,05$ ).

Ayrıca bulgularımız gözden geçirdiğimiz yayınlardaki bulgulara uymaktadır.

Son zamanlarda hastaların preoperatif çok iyi değerlendirilmeleri, kalp cerrahisinde görülen büyük aşamalar, suni kapakların çok geliştirilmesi ve postoperatif komplikasyonların daha bilinçli yöntemlerle önlenmesi kalp kapağı değiştirilen hastalarda mortaliteyi bir hayli düşürmüştür.

Maronas ve arkadaşları<sup>2</sup> mitral kapağı değiştirilen 110 vakada (ortalama yaş: 36,2) erken devrede mortalite oranının % 13, ortalama 24 aylık takip sonucunda geç mortalite oranını % 6 olarak vermişlerdir. Bu vakalarda erken ölüm nedenleri miyokard yetmezliği, ventrikül aritmisi, pulmoner emboli, pnömoni, miyokard infarktüsü, geç ölüm nedenleri ise protes trombosu, kardiyak arrest, intrakranial hemorrajidir.

Hochberg ve arkadaşları<sup>1</sup> mitral kapağı değiştirilen 43 yaşlı hastada (ortalama yaş: 65), erken devrede mortalite oranı % 14, ortalama 54 aylık takip sonucunda geç mortalite oranı % 14; diğer 167 hastada ise (ortalama yaş: 47), erken mortalite % 10, ortalama 60 aylık takip sonucunda geç devrede mortalite oranını % 17 olarak bildirmişlerdir. Her iki grup arasında istatistiki yönden önemli bir fark bulunmamıştır.

Aynı yazıda, bildirildiğine göre 60 yaşın üzerinde mitral kapağı değiştirilen hastalarda mortalite sonuçları değişik yazarlar tarafından değişik tarihlerde şu şekilde saptanmıştır:

1969'da erken mortalite % 13, geç mortalite % 0; 1972'de erken mortalite % 37, geç mortalite % 0; yine 1972'de erken mortalite % 23, geç mortalite % 16; 1973'de erken mortalite % 0, geç mortalite % 50; 1975'de erken mortalite % 9, geç mortalite % 0 olarak verilmiştir.

Chaffin ve arkadaşları<sup>6</sup> mitral kapağı değiştirilen 189 vakada (ortalama yaş: 52,67) erken devrede mortalite oranını % 8,9, 4,34 senelik ortalama takip sonucunda geç mortalite oranını % 18,5 olarak vermişlerdir. Aynı vaka grubunda 55 yaşın altında olanlarda erken mortalite % 5, geç mortalite % 19 iken, 55 yaşın üzerinde olanlarda erken mortalite % 14, geç mortalite % 22; preoperatif fonksiyonel kapasite IV de olanlarda erken mortalite % 32, III de olanlarda % 3, olarak bildirilmiştir.

Bu durumda 55 yaşın üzerinde olanlarla fonksiyonel kapasitesi IV cü grupta olanlar, erken mortalite yönünden istatistiki olarak önemli bulunmuşlardır.

Ortalama pulmoner arter basıncı 40 mmHg üzerinde olanlarda erken mortalite % 18, geç mortalite % 20, 40 mmHg nin altında olanlarda ise sırasıyla % 5, % 18; sol ventrikül diyastol sonu basıncı 12 mmHg nin üzerinde olanlarda erken mortalite % 22, geç mortalite % 52; 12 mm Hg nin altında olanlarda sırasıyla % 4, % 7 oranında bulunmuştur. Buna göre ortalama pulmoner arter basıncı 40 mmHg'nin üzerinde olanlarda erken mortalite istatistiki yönden önemli, sol ventrikül diyastol sonu basıncı 12 mmHg'nin üzerinde olanlarda ise hem erken hem de geç mortalite istatistiki yönden önemli bulunmuştur.

Aynı çalışmada mitral kapak değiştirildiğinde birlikte angio ile saptanan koroner arter hastalığı varsa erken mortalite % 28, geç mortalite % 65, mitral kapak değiştirilmesiyle aynı zamanda koroner by pass ameliyatı yapılmışsa erken mortalite % 8, geç mortalite % 18 olarak bildirilmiştir.

Bu durum istatistiki yönden önemli bulunmuştur. Ancak mitral kapak değiştirildiğinde daha önce angio ile koroner arterler normal olarak saptanmışsa erken mortalite % 1, geç mortalite % 17 olarak bildirilmiştir.

Mitral kapağı değiştirilen hastalarda erken mortalite oranını Kouchoykos<sup>9</sup> % 6,4, Pellegrin<sup>10</sup> % 13,6, Starr<sup>12</sup> % 10 olarak vermişlerdir. Munoz ve arkadaşları<sup>37</sup> mitral kapağı değiştirilenlerde 5 yıl sonunda yaşama oranını % 60 'ın üzerinde saptamışlardır.

Bozer ve arkadaşları<sup>7</sup> mitral kapağı değiştirilen vakalarda ameliyat mortalitesini % 1, hastane mortalitesini % 8,3, geç mortaliteyi ise % 10,8 olarak vermişlerdir. Bu seride 1972'den sonra 189 vakada mitral kapağı değiştirilmiş ve yaşama oranı % 88 bulunmuştur. Çeşitli yazarlar operatif, erken ve geç mortalitenin önde gelen nedenlerinin düşük kalp debisi, koroner arter hastalığı, tromboemboli, solunum yetmezliği, miyokard ve böbrek yetmezliği olduğunda birleşmektedirler.<sup>9, 12, 38</sup>

Forman ve arkadaşları<sup>3</sup> mitral kapağı değiştirilen 332 vakadan erken devrede % 8, geç devrede % 16 oranında mortalite; Lopley ve arkadaşları<sup>5</sup> 547 hastada erken devrede % 7,3, ortalama 46,5 aylık takip sonucunda % 14,6 oranında geç mortalite saptadıklarını bildirmişlerdir.

Jamieson ve arkadaşları<sup>4</sup> mitral kapağı değiştirilen 28 yaşlı vakada (ortalama yaş 69,9), erken devrede mortalite oranını % 7,1, 24 aylık süre içinde yaşam süresini % 85 olarak vermişlerdir.

Diğer yazarlar 1964-1976 seneleri arasında 60 yaşın üzerinde mitral kapağı değiştirilen vakalarda erken mortaliteyi % 5,6-37,5 geç mortaliteyi ise % 0-15,1 olarak saptamışlardır.<sup>4</sup>

Bizim serilerimizde ise A grubu vakalarında erken mortalite % 3,4, ortalama 19,1 aylık takip sonucunda geç mortalite % 0; B grubu vakalarında erken mortalite % 3,4, 21,7 aylık ortalama takip sonucunda geç mortalite % 3,4 olarak bulunmuştur. A grubundaki erken, geç ve toplam mortalite, B grubuna göre istatistiki yönden önemsiz bulunmuştur ( $P > 0.05$ ).

Ayrıca A ve B grubundaki 58 vakada erken mortalite % 3,4, geç mortalite % 1,7, toplam mortalite % 5 olarak saptanmıştır.

A grubunda mortalite nedeni düşük kalp debisi, Sepsis, pulmoner emboli idi; B grubunda ise bir vakada düşük kalp debisi, akut böbrek yetmezliği, diğer vakada ise muhtemelen postpartum miyokardiyopati, kalp yetmezliği ve akut akciğer ödemi idi.

Mortalite oranı gözden geçirdiğimiz yayınlardakine uymakta hatta bazılarına göre daha düşük bir oran göstermektedir.

### *Sonuç*

Çalışmamızdan şu sonuçlar çıkarılmıştır:

Hemodinamik, klinik ve laboratuvar bulguları birbirine benzerlik gösteren A grubu (daha ileri yaş grubu) ile B grubunun (genç yaş grubu) ameliyat sonuçları oranında istatistiki yönden önemli bir fark bulunmamıştır.

Ameliyat sonrası fizik ve laboratuvar bulgularında; ameliyat öncesi fizik ve laboratuvar bulgularına göre bir gerileme, fonksiyonel kapasitede bir düzelme olduğu, dolayısıyla A ve B grubu vakalarının ameliyattan eşit düzeyde yararlandıkları saptanmıştır.

Ortalama pulmoner arter basıncının 40 mmHg'nın, sol ventrikül diyastol sonu basıncının 12 mmHg'nın üzerinde olması, angio ile saptanan koroner arter hastalığının bulunması, vakaların IV cü grup fonksiyonel kapasitede olması, ameliyat sonrası komplikasyon ve mortaliteyi her yaş grubunda önemli ölçüde artırmaktadır. Bu nedenle kuşku lanıldığında her hastanın özellikle 40 yaşın üzerindeki bütün vakaların kalp kateterizasyonu ve koroner angio ile değerlendirilmeleri uygun olacaktır.

A ve B grubu vakalarının komplikasyon ve mortalite yönünden aralarında önemli bir fark olmadığı ve diğer yayınlarla uygunluk gösterdiği hatta bazı yayınlardan daha düşük bir oranda olduğu saptanmıştır.

Ameliyat endikasyonunu etkilemede yaş faktörünün tek başına önemli olmadığı, özellikle 60 yaşın altındaki vakalarda ameliyat sonrası komplikasyon ve mortalitede benzer sonuçlar alındığı dolayısıyla her yaşta mitral kapağı değiştirilebileceği kanısına varılmıştır.

### *Özet*

Bu çalışmada mitral kapağı değiştirilen genç ve daha ileri yaş grubu vakalarının ameliyattan sonra görülen komplikasyonlar ve mortalite incelenmiştir.

Çalışma iki grupta yapılmıştır. 1'ci grupta yaş ortalaması 47,8 olan 29 vaka (A grubu, daha ileri yaş grubu): 2'ci gruba ise yaş ortalaması 22,2 olan 29 vaka (B grubu, genç yaş grubu) alınmıştır.

A ve B grubu hastaların seçiminde, hemodinamik, klinik ve laboratuvar bulgularının benzerliği kriter olarak alınmıştır.

Mitral kapağı değiştirilmesinden ortalama 19,1 aylık takip sonunda A grubu vakalarında, fizik ve laboratuvar bulgularında, ameliyat öncesine göre bir azalma, fonksiyonel kapasitede ise bir iyileşme olduğu saptanmıştır. Bu grupta tromboemboli % 13,4, düşük kalp debisi sendromu % 6,8, akut böbrek yetmezliği % 3,4, İnfeksiyon % 6,8, 2° den A-V blok % 3,4, hepatit % 6,8, kalp yetmezliği % 6,8, solunum yetmezliği % 3,4, perikard tamponatı % 6,8, gastrointestinal kanama % 3,4, kardiyak arrest % 6,8, delirium % 3,4, hipertansiyon % 3,4 erken mortalite % 3,4, genç mortalite % 0 olarak bulunmuştur.

B grubu vakalarında ise 21,7 aylık takip sonunda fizik ve laboratuvar bulgularında bir azalma, fonksiyonel kapasitede bir iyileşme olduğu saptanmıştır. Bu grupta ise tromboemboli % 3,4, düşük kalp debisi % 6,8, akut böbrek yetmezliği % 6,8, İnfeksiyon % 3,4, 2° A-V blok % 0, hepatit % 0, kalp yetmezliği % 3,4, Solunum yetmezliği % 3,4, perikard tamponatı % 3,4, gastrointestinal kanama % 0, kardiyak arrest % 0, delirium % 0, hipertansiyon % 0, erken mortalite % 3,4, geç mortalite % 3,4 olarak bulunmuştur.

A ve B grubu arasında komplikasyon ve mortalite yönünden istatistiki olarak önemli bir fark bulunmamıştır ( $P > 0,05$ ).

Ayrıca A ve B grubunu içeren toplam 58 vakada tromboemboli % 8,6, düşük kalp debisi % 6,8, akut böbrek yetmezliği % 5, infeksiyon % 5, A-V blok % 1,7, hepatit % 3,4, kalp yetmezliği % 5, solunum yetmezliği % 3,4, perikard tamponatı % 5, gastrointestinal kanama % 1,7, kardiyak arrest % 3,4, delirium % 1,7, hipertansiyon % 1,7, mortalite % 5, oranında saptanmıştır.

Sonuç olarak Bulgularımız gözden geçirdiğimiz yayınlardaki bulgulara uymakta hatta bazılarına göre daha düşük oranda bulunmaktadır. Ayrıca ameliyat endikasyonunu etkilemede yaş faktörünün tek başına önemli olmadığı, özellikle 60 yaşın altındaki vakalarda ameliyat sonrası komplikasyon ve mortalitede benzer sonuçlar elde edildiği dolayısıyla her yaşta mitral kapağı değiştirilebileceği kanısına varılmıştır.

## KAYNAKLAR

1. Hochberg, M. S., Derkaç, W. M., Conkle, D. M., McIntosh, C. L., Epstein, S. E., Morrow, A. C.: Mitral valve replacement in elderly patients: Encouraging postoperative clinical and hemodynamic results. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **77**: 422, 1979.
2. Marenas, J. M., Rufı Lanchas, J. J., Villagra, F., Juffe, A., Miranda, A. L., Iglesias, A and Figurea, D.: Isolated mitral valve replacement with the Björk-Shiley prosthesis in 100 consecutive patients. Short and Long-term results. *J. Cardiovasc. Surg.* **18**: 575, 1977.
3. Forman, R., Beck, W., and Barnard, C. N.: Results after mitral valve replacement with clothcovered Starr-Edwards prostheses (model 6300 6310/6320, and 6400). *Brit. Heart. J.*, **40**: 612, 1978.
4. Jamieson, W. E., Thompson, D. M., Munro, A. I.: Cardiac valve replacement in elderly patients. *Can. Med. Assoc. J.*, **123**: 628, 1980.
5. Lepley, D., Flemma, R. J., Mullen, D. C., Motl, M., Anderson, A. J., Weiranch, E.: Long Term Follow-up of the Björk-Shiley Prosthetic Valve Usted in the Mitral Position. *The Annals of Thoracic Surgery*, **30**: 164, 1980.
6. Chaffin, J. S., Daggett, W. M.: Mitral valve replacement: A nine year follow-up of Risks and survivals. *The Annals of Thoracic Surg.*, **27**: 312, 1979.
7. Bozer, A. Y., Kural, T., Aygen, N., Yener, A., Böke, E., Ersoy, Ü.: Mitral kapağı değiştirilmesinin cerrahi sonuçları. *Ege Üniversitesi Tıp. Fakültesi Mec.*, **19**: 363, 1980.
8. Fornandey, J., Morsc, B., Spange, P., Lcmolc, G., Goech, A., Yang, S., Marahao, V.: Results of mitral valve replacement with beall presthesis in 209 patients. *J. Thoroc. Cardiovasc.* **71**: 218, 1976.
9. Kouchoukos, H. T., Blackstonc, E. H., Kirklin, J. M.: Early risks of open heart surgery for mitral valve disease. *Am. J. Cardiol.*, **37**: 201, 1976.
10. Pellegrini, A., Marcazan, E., Perenace, B., Do Gasperis, G., Gezdini, V., Mombelleni, A.: Ten years experience in heart valve replcement with artificial presthesis: Immediate and Longterm results in 1812 cases. *J. Cardiovasc. Surg.*, **16**: 612, 1975.
11. Ross, J. K., Johnson, D. G.: Mitral valve replcement with homogreft fascis Late and presthotic valves: Along term assessment of valve fonction. *J. Cardiovasc. Surg.* **15**: 242, 1974.
12. Starr, A., Boncnek, L. I.: Ball valve prcsthesis: Currront appraisal of Late results. *Amer. l. Cardicl.* **35**: 843, 1975.
13. Taguski, Hat sumura, H., Washizen, T., Hızac, M., Kato, K., Kato, E., Muchisuki, T., Takamuza, K., Machimo, K., Moriffyi, K., Haku-Hakagak, M., Sumn, T.: Effect of antithrombugemic therapy especially high therapy of Dipyzidamale after prosthetic valve replacement. *J. Cardicvac. Surg.*, **16**: 8, 1975.
14. Bonchok, L. L.: Current status of cardiac valve replacement: selection of a prosthesis and indications for operation. *Amer. Heart, J.*, **101**: 96, 1981.
15. Sakashita, I etal.: Thirteen year-experience with mitral valve replacement. *Jpn. Heart. J.*, **21**: 693, 1980.
16. Borst, H. G., et al.: Cardiac valve replacement. Problems solved and in solved. *Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **27**: 76, 1979.



17. Klasten, F. E.: Complications of artificial heart valves. *J. A. M. A.*, **241**: 2201, 1979.
18. Verska, J. J., Ludington, L. G., Walker, W. J., Murdall, S., Brewer, L. A.: The occurrence and management of left atrial thrombi in mitral valve surgery. *J. Cardiovasc. Surg.* **15**: 516, 1974.
19. Marrow, A. C., Oldham, H. N.: Prosthetic replacement of the mitral valve. Preoperative and postoperative clinical and hemodynamic assessments in 100 patients. *Circulation*, **35**: 962, 1967.
20. Duvoisin, G. E., Wallace, R. B.: Late results of cardiac valve replacement. *Circulation*, **37**: suppl. II-75, 1968.
21. Cooley, D. A., Bloodwell, R. D., Hallman, G. L.: Mitral valve replacement with a discoid prosthesis. *Ann. Thorac. Surg.*, **3**: 487, 1967.
22. Mashhour, Y. A. S., Garcia, J. B., Ionescu, M., Woder, G. H.: Mitral valve replacement with Alvarey prosthesis. Longterm results. *Thorax*, **24**: 287, 1969.
23. Donatelli, R., Resphigi, E., Pellegrin, A., Nombelloni, G., Belloni, P. A., Santoli, C.: Mitral valve replacement. *Gazzetta Sanitaria*, **18**: 163, 1969.
24. Starr, A., Herr, R. H., Wood, J. A.: Mitral replacement. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **54**: 333, 1967.
25. Sarin, C. L., Yalav, E., Clement, A. J., Braimbridge, M. V.: Tromboembolizm after starr valve replacement. *Brit. Heart J.*, **33**: 111, 1971.
26. Aston, S. J., Mulder, D. G.: Cardiac valve replacement. A seven year follow up. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **61**: 547, 1971.
27. Bozer, A. Y., Kural, T.: Mitral valve replasmanı yapılan vakalarda tromboembolik komplikasyonlar, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mec. **28**: 134, 1975.
28. Barnhorst, D. A., Oxman, H. A., Connolly, D. C., Phith, J. R., Damielson, G. K., Wallace, R. B., Mc Goon, D. C.: Longterm follow-up isolated replacement of the aortic or mitral valve with the Starr-Edwards, prosthesis, *Am. J. Cardiol.*, **35**: 228, 1975.
29. Williams, J. F., Jr., Morrow, A. G., Braunwold: The incidence and management of medical complication following cardiac operations. *Circulation*, **32**: 608, 1965.
30. Doberneck, R. C., Reiser, M. P., Lilleher, C. W.: A cut renal failure after open heart surgery utilizing extracorporeal circulation and total body perfusion. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, **43**: 441, 1962.
31. Shafer, R. B., Hall, W. H.: Bacteriale endocardites following open heart surgery. *Amer. J. Cardiol.*, **25**: 602, 1970.
32. Stern, P. D., Harken, D. E., Dexter, L.: The nature and prevention of prosthetic valve endocardites. *Amer. Heart J.* **10**: 333, 1966.
33. Block, P. C., De Santas, R. W., Weinberg, A. W., Austen, W. G.: Prosthetic valve endocardites, *Amer. J. Cardiol*, **25**: 85, 1970.
34. Bentall, H. H., Smith, B., Omeri, M. A., Melrose, D. G., Allwork, S.: Blood loss after cardiopulmonary bypass. *Lancet*, **2**: 277, 1964.
35. Haller, S. S., Frank, K. A., Malm, J. R., Bauman, F. O., Harres, P. D., Carlton, Milt., Kornfelt, D. S.: Psychiatric complication of open heart surgery. *New. Eng. J. Med.*, **283**: 1015, 1970.
36. Goodall, Mc. C., Sealy, W. C.: Increased sympathetic nerve activity following resection of coarctation of the thoracic aorta. *Circulation*, **30**: 345, 1969.
37. Munoz, S., Gallando, J., Diaz-Gorring, J. R., Medina, C.: Influence of surgery on the natural history of rheumatic mitral and aortic valve disease. *Am. J. Cardiol.* **35**: 234, 1975.
38. Barnhorst, D. A., Oxman, H. A., Connolly, D. C.: Isolated replacement of the mitral valve with Starr-Edwards prosthesis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **71**: 230, 1976.

# HLA Antijenlerinin Bazal Hücreli-Skuamoz Hücreli Kanserler ile İlişkisi

**Dr. Tülin Akan\***

## *Giriş*

Son yıllarda immunoloji alanında en önemli gelişmelerden birilökositlerin, HLA antijenlerinin incelenmesi olmuştur. Varlıkları ortaya konan bu antijenlerin lökositlerden başka, trombositlerde ve dokularda da bulunduğu anlaşılmış olması bu sistemin önemini daha da artırmıştır.

HLA antijenleri ile malign hastalıklar arasındaki ilişkinin araştırılması, tıpta yeni ve önemli bir yer işgal etmektedir.

Başlangıçtaki çalışmalarda HLA antijenlerinin malign hastalıklarla zayıf bir ilişkisi olduğu gözlenmişse de, son zamanlardaki çalışmalarda HLA antijenleri ile ilişkinin yüksek olduğu rapor edilmiştir.<sup>3, 8, 15, 25</sup>

Kanserin immunolojik yönlerine karşı artan ilgi ve çeşitli kanserler ile HLA antijenleri arasındaki ilişkinin olması nedeniyle bu çalışmada; bazı deri kanserleri ile HLA antijenleri arasındaki muhtemel olan ilişkiyi saptamak amacıyla Bazal Hücreli, Skuamoz Hücreli kanserli hastalarda, HLA- A,B,C lokus antijenlerinin tiplendirilmesi yapıldı.

Literatür çalışmalarından edindiğimiz bilgilere göre, çalışmamız Bazal Hücreli ve Skuamoz Hücreli deri kanserleri ile HLA antijenleri arasındaki ilişkiyi araştıran ilk çalışmadır.

## *Gereçler ve Yöntem*

Bu çalışma HLA-A,B,C lokus antijenleri ile çeşitli deri kanserleri arasındaki ilişkiyi araştırmak için; Londra'da Royal Marsden Hasta-

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Bölümü Öğretim Üyesi.

nesi Deri hastalıkları kliniğinde, Londra Hastanesi Tıp Fakültesi immuno-  
loji kliniğinin doku immunolojisi bölümünün olanaklarından faydala-  
nılarak yapılmıştır.

Hastaneye başvuran ve kendilerine klinik ve histopatolojik olarak  
kesin tanı konulan; Skuamoz Hücreli Deri kanserli 14 hasta, tek loka-  
lizasyonlu Bazal Hücreli Kanserli 14 hasta, dört ayrı yerinde Bazal  
Hücreli kanser tespit edilen 10 hasta olmak üzere toplam 38 deri kan-  
serli yetişkin hasta ve kontrol olarak rasgele seçilmiş 54 sağlıklı kişi ça-  
lışmanın kapsamına alınmıştır. Hasta ve kontrollerin İngiliz asıllı olma-  
larına dikkat edilmiştir.

Skuamoz Hücreli Kanserli 14 hastadan 9'u erkek 5'i kadın; Bazal  
Hücreli Kanserli 24 hastadan 16'sı erkek, 8'i kadındı. Hastaların yaş-  
ları 52-91 arasında değişiyordu.

Kontrol olarak seçilen 54 vakanın 27'si kadın 27'si erkekti.

HLA sistemi antijenleri yaş ile değişmediği için kontrol grubundaki  
yetişkin vakalarda yaş ayrımı yapılmadı.

Hastaların cins, yaş, lezyon lokalizasyonları Tablo I-VI'da görül-  
mektedir.

TABLO I  
SKUAMOZ HÜCRELİ KANSER VAKALARI

Soyadı, Adı	Yaş	Cins	Lezyonun Yeri
W. P.	61	E	Sağ bacak
W. G.	83	E	Sol Scrotum
N. B.	53	E	Sol yanak
A. D.	65	E	Sol yanak
J. C.	59	E	Burun
W N.	73	E	Burun
M. D.	76	E	Sağ kulak
E. G.	67	E	Sağ el
V. B.	79	K	Sternum
I. C.	70	K	Boyun
V. F.	68	K	Sağ baldır
R. B.	68	K	Alın
E. T.	59	K	Saçlı deri
S. H.	55	E	Sağ yanak

TABLO II  
TEK BAZAL HÜCRELİ KANSER VAKALARI

Soyadı, Adı	Yaş	Cins	Lezyonun Yeri
E. L.	64	K	Burun
G. A.	87	K	Çene
A. B.	80	E	Sağ alt göz kapağı.
J. W.	87	E	Sol kulak
D. C.	69	E	Boyun
M. W.	86	E	Sol yanak
P. P.	65	K	Burun
F. G.	75	K	Sol temporal
B. H.	67	K	Sol temporal
A. S.	54	K	Sağ yanak
D. P.	52	K	Boyun
S. B.	60	E	Burun
C. A.	71	E	Sol yanak
F. S.	60	E	Boyun

HLA tiplendirilmesinde lenfositotoksisite testi kullanıldı.

Kullandığımız metot Harris ve Ukacjiofonun metodunun modifiye edilmiş bir şeklidir.<sup>11</sup>

HLA tiplendirilmesi hastalardan ve kontrollerden taze kan numuneleri kullanılarak yapıldı. Antijenlerin tayini için saf lenfosit suspansiyonu kullanıldı.

Çalışmada A,B,C, lokuslerine ait 55 HLA alleli, 120 adet iyi karakterlenmiş anti serum kullanılarak belirlendi. Kullandığımız anti serumların listesi Tablo VII'de gösterilmiştir.

Antijen sıklığının istatistiksel değerlendirilmesi beklenen değer 5'den küçük olanlarda kesin khi kare önemlilik testi uygulanarak yapıldı.<sup>24</sup>

Hastalarda kontroller arasında istatistiksel fark gösteren antijenler için relatif risk aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$\text{Relatif Risk} = \frac{axd}{bxc}$$

- a) Antijeni taşıyan hasta sayısı.
- b) Antijeni taşımayan hasta sayısı.
- c) Antijeni taşıyan kontrol sayısı.
- d) Antijeni taşımayan kontrol sayısı.

TABLO III  
DÖRT AYRI YERİNDE BAZAL HÜCRELİ KANSER LEZYONU OLAN  
VAKALAR

Soyadı, Adı	Yaş	Cins	Lezyonun Yeri
H. J.	78	E	1. Sol Temporal 2. Sol Temporal 3. Sol yanak 4. Sol kulak
W. L.	77	K	1. Sağ yanak 2. Sol göz iç kantus 3. Burun 4. Sol alın
A. P.	56	E	1. Sağ alın 2. Sağ alın 3. Lumbal bölge 4. Burun
R. S.	65	E	1. Karın duvarı 2. Burun 3. Boyun 4. Sol baldır
S. W.	68	E	1. Sağ alın 2. Sol alın 3. sağ alt göz kapağı 4. Sol kulak
R. H.	68	E	1. Sağ paryetal 2. Gövde 3. alın 4. Sol ön kol
A. T.	91	E	1. Sağ yanak 2. Sağ yanak 3. Burun 4. Alın
W. C.	77	E	1. Alın 2. Burun 3. Burun 4. Çene
R. B.	76	E	1. Sol alın 2. Sol alın 3. Yanak 4. Burun
E. H.	69	E	1. Sağ kulak 2. Sağ alın 3. Sol alın 4. Saçlı deri

TABLO IV  
TEK BAZAL HÜCRELİ KANSERİ OLAN VAKALARDA LEZYONLARIN LOKALİZASYONU

Yanak	Boyun	Alın	Şakak	Burun	Kulak	Göz Kenarı	Çene Dudak	Saçlı deri	Gövde	Kol	Bacak	El	Ayak
3	3	-	2	3	1	1	1	-	-	-	-	-	-

TABLO V  
DÖRT AYRI YERİNDE BAZAL HÜCRELİ KANSERİ OLAN VAKALARDA LEZYONLARIN LOKALİZASYONU

Yanak	Boyun	Alın	Şakak	Burun	Kulak	Göz Kenarı	Çene Dudak	Saçlı deri	Gövde	Kol	Bacak	El	Ayak
5	1	12	3	7	3	2	1	1	3	1	1	-	-

TABLO VI  
SKUAMAZ HÜCRELİ KANSER LEZYONLARININ LOKALİZASYONU

Yanak	Boyun	Alın	Şakak	Burun	Kulak	Göz Kenarı	Çene Dudak	Saçlı Deri	Gövde	Kol	Bacak	El	Ayak
3	1	1	-	2	1	-	-	1	2	-	2	1	-

TABLO VII  
KULLANDIĞIMIZ ANTİSERUMLARIN LİSTESİ

A LOKUS: 17 Antijen	B LOKUS: 31 Antijen	C LOKUS: 7 Antijen
A 1	B 7	CW 1
A 2	B 8	CW 2
A 3	B 13	CW 3
AW 19	B 14	CW 4
AW 23	B 17	CW 5
AW 24	B 18	CW 6
A 25	B 27	CW 7
A 26	BW 35	
A 28	B 37	
A 29	BW 38	
AW 30	BW 39	
AW 31	BW 41	
AW 32	BW 42	
AW 33	BW 44	
AW 34	BW 45	
AW 36	BW 47	
AW 43	BW 48	
	BW 49	
	BW 50	
	BW 51	
	BW 52	
	BW 53	
	BW 54	
	BW 55	
	BW 56	
	BW 60	
	BW 61	
	BW 62	
	BW 63	
	BW 4	
	BW 6	

*Bulgular*

Çeşitli deri kanserlerinde kontrol grubu ile kıyaslandığında saptanan HLA antijenlerinin tiplendirilme neticeleri Tablo VIII'de gösterilmektedir.

TABLO VIII  
HLA ANTİJEN SIKLIĞI

HLA	Bazal hücreli kanser		Çok sayıda bazal hücreli kanser		Skuamoz hücreli kanser		Kontrol	
	Total (14)	%	Total (10)	%	Total (14)	%	Total (54)	%
A 1	4/14	28.57	3/10	30	5/14	37.71	27/54	50
		$X^2 = 2.05$ P > 0.05		P = 0.207 P > 0.05				$X^2 = 0.91$ P > 0.05
A 2	10/14	71.42	7/10	70	10/14	71.42	26/54	48.14
		$X^2 = 2.418$ P > 0.05		P = 0.178 P > 0.05				$X^2 = 2.418$ P > 0.05
A 3	3/14	21.42	4/10	40	3/14	21.42	12/54	22.22
A 9								
A 10								
A 11	3/14	21.42	2/20	20	1/14	7.14	6/54	11.11
Aw 19								
		P = 0.921 P > 0.05		P = 0.8978 P > 0.05				P = 0.555 P > 0.05
Aw 23					1/14	7.14	2/54	3.70
								P = 0.814 P > 0.05
Aw 24	2/14	14.28	1/10	10	2/14	14.28	8/54	14.81
		P = 0.664 P > 0.05		P = 0.571 P > 0.05				P = 0.664 P > 0.05
A 25			1/10	10			2/54	3.70
								P = 0.989 P > 0.05
A 26	1/14	7.14			1/14	7.14	4/54	7.40
								P = 0.728 P > 0.05





TABLO VIII'in devamı  
HLA ANTİJEN SIKLIĞI

HLA	Bazal hücreli kanser		Çok sayıda bazal hücreli kanser		Skumoz hücreli kanser		Kontrol	
	Total (14)	%	Total (10)	%	Total (14)	%	Total (54)	%
B 12								
B 13	2/14	14.28	1/10	10			4/54	7.40
B 14			1/10	10	1/14	7.14	3/54	5.55
Bw 16								
B 18	1/14	7.14	3/10	30	1/14	7.14	2/54	3.70
Bw 21								
B 27	1/14	7.14			2/14	14.28	4/54	7.40
Bw 35	1/14	7.14	3/10	30	1/14	7.14	7/54	12.96
B 37	1/14	7.14			1/14	7.14	2/54	3.70
Bw 38					1/14	7.14	1/54	1.85

TABLO VIII'in devamı  
HLA ANTİJEN SIKLIĞI

HLA	Bazal hücreli kanser		Çok sayıda bazal hücreli kanser		Skvamoz hücreli kanser		Kontrol	
	Total (14)	%	Total (10)	%	Total (14)	%	Total (54)	%
Bw 39			1/10	10			5/54	9.25
Bw 41								
Bw 42								
Bw 44	4/14	28.57	3/10	30	6/14	42.85	22/54	40.74
Bw 45								
Bw 46								
Bw 47								
Bw 48								
Bw 49								
Bw 50							1/54	1.85
Bw 51	1/14	7.14	1/10	10	1/14	7.14	1/54	1.85
Bw 52								
Bw 53								
Bw 54								

$P = 0.776$

$P > 0.05$

$X^2 = 0.697$

$P > 0.05$

$P = 0.395$

$P > 0.05$

$X^2 = 0.02$

$P > 0.05$

TABLO VIII'in devamı  
HLA ANTİJEN SIKLIĞI

HLA	Bazal hücreli kanser		Çok sayıda bazal hücreli kanser		Skuamoz hücreli kanser		Kontrol	
	Total (14)	%	Total (10)	%	Total (14)	%	Total (54)	%
Bw 55	1/14	7.14	1/10	10	1/14	7.14	1/54	1.85
Bw 56								
Bw 57	1/14	7.14	1/10	10	1/14	7.14	1/54	1.85
Bw 58								
Bw 59								
Bw 60	1/14	7.14	1/10	10	1/14	7.14	8/54	14.81
Bw 61								
Bw 62	2/14	14.28	3/10	30			7/54	12.96
Bw 63								
Bw 4	7/14	50	5/10	50	9/14	64.28	30/54	55.55
Bw 6	12/14	85.71	9/10	90	12/14	85.71	46/54	85.18
Cw 1	2/14	14.28			3/14	21.42	1/54	1.85



Çalışmamızda Bazal Hücreli kanseri olan toplam 24 hastada yaptığımız HLA antijen tiplendirilmesinde; Tek Bazal Hücreli Kanseri olan 14 hastada araştırdığımız HLA antijenlerinden hiç birini önemli derecede farklı frekansta bulamadık. Buna karşılık dört ayrı yerinde Bazal Hücreli Kanseri olan 10 hastanın üçünde (% 30) HLA-B18 antijenini tespit ettik. İstatistiksel olarak bu bulgumuz önemliydi.  $P = 0,024$ ,  $P < 0.05$ , 11.14 defa bir relatif risk gösteriyordu.

14 skuamoz hücreli kanseri olan hastada HLA-CW1 antijenini üç hastada (% 21) bulduk. Bu bulgumuzu bioistatistiksel olarak kesin khi kare testi uygulayarak önemli olduğunu saptadık, ( $p=0.025$ ,  $P<0.05$ ). 14.4 defa bir relatif risk gösterdi.

### *Tartışma*

HLA antijenleri ile insanlarda oluşan hastalıklar arasındaki ilişki birçok neoplastik ve neoplastik olmayan hastalıklarda belirtilmiştir.<sup>12, 13</sup>

Neoplastik olmayan hastalıklardan; Ankilozan spondilitte % 80-90 vakada HLA-B27 antijeninin saptanması buna iyi bir örnektir.<sup>1,4,19,20,22</sup> Ayrıca Miyastenia Gravis,<sup>7</sup> Cöliak hastalığı,<sup>23</sup> Behçet hastalığında.<sup>6,14,28,29</sup> Neoplastik hastalıklardan; Kronik miyeloid lösemi<sup>16</sup> Meme kanserlerinde<sup>17</sup> Hodgkin hastalığında<sup>2, 26</sup> Nasofaringeal karsinomada<sup>21</sup> Bronkojenik karsinomalarda<sup>5</sup> Genital sistem skuamoz hücreli kanserlerinde<sup>27</sup> Akut lenfositik lösemilerde<sup>18</sup> ve diğer birçok hastalıklarda HLA antijenleri ile bağlantı olduğu bildirilmiştir.

Yaptığımız çalışmada Skuamoz hücreli kanseri olanlarda HLA-CW1 dört ayrı yerinde bazal hücreli kanseri olan hastalarda HLA-B18 antijenlerini, kontrol grubu ile mukayese edildiklerinde önemli derecede yüksek frekansta bulduk.

Literatürde bugüne dek skuamoz ve Bazal hücreli kanserler ile HLA antijenleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaya rastlayamadığımızdan neticelerimizi mukayese etmek imkanını bulamadık.

Literatür üzerinde yaptığımız çalışmalarda hastalarımızda bulduğumuz HLA-B18 antijeninin frekansının genellikle malign hastalıklarda bilhassa Lösemi ve Hodgkin hastalığında önemli derecede yüksek olduğunu gördük.<sup>9, 10</sup>

HLA antijenleri ile bağlantısı olan hastalıklar çok sayıdadır. Ancak bu hastalıklar arasında birtakım benzer noktalar vardır. Tüm bu hastalıkların immunolojik sanılan nedenleri bilinmemekte ya da pek az bilinmektedir. Genetik geçişleri de açık değildir.

HLA antijenleri ile hastalıklar arasındaki ilişkiyi açıklamada bağışıklık cevabın azlığı veya çokluğunun da rol oynadığı düşünülmektedir. Bağışıklık cevabı az olduğunda hasta patojen ajana direnç gösterememekte, bağışık cevabın normalden çokluğunda patojene karşı antikorlar yanında oto antikorlar da meydana gelmektedir

Özel immün cevap genlerinin HLA bölgesinde olduğu; dolayısıyla bazı hastalıklara karşı artan bir istidadı ortaya çıkardığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda dört ayrı yerinde Bazal hücreli kanseri olan hastalarda HLA-B18, Skuamoz hücreli kanseri olan hastalarda HLA-CW1 antijeninin frekansının yüksek saptanışı, bu hastalıkların immuno genetik araştırmalarında önemli bir genetik marker olabilir ve bu hastalıkların ortaya çıkmasında sebep olucu ajanlara karşı duyarlılıkla bağlantılı olan genlerin varlığını akla getirmektedir.

Bu hastalıklarda hücrel ve humoral immunitenin araştırılması ve lenfosit subpopulasyon çalışmalarının yapılması ile doku grupları ve cilt kanserleri arasındaki ilişkinin daha açık olarak ortaya çıkarılmasının mümkün olacağı kantsındayız.

### *Sonuç*

Çalışmamızda; çeşitli deri kanserlerinde yaptığımız HLA Antijenlerinin tiplendirilmesinde, kanserlerle ilişkili bulduğumuz antijenleri şu şekilde sıralayabiliriz:

Klinik ve histopatolojik olarak kesin tanı konulan hastalarımızdan; 24 Bazal hücreli kanserli hasta grubumuzda dört ayrı yerinde Bazal hücreli kanseri olan 10 hastanın üçünde HLA-B18 antijenini, 14 skuamoz hücreli kanseri olan hastalarımızdan üçünde HLA-CW1 antijenini saptadık.

Tek Bazal hücreli kanseri olan 14 hastamızın araştırdığımız HLA antijenlerinin hiçbirini istatistiksel olarak önemli derecede farklı bulamadık.

Kanser ile immunoloji arasındaki ilişki son 10 yılda derinlemesine araştırılmıştır. Edindiğimiz bilgilere göre HLA lokuslerindeki belirli antijenlerin sıklığındaki artış veya azlık malign neoplazmaların gelişimine katkısı ya da ilişkisi olabilecek potansiyel faktörlerden biridir.

Çalışmamızda dört ayrı yerinde hücreli kanseri olan hasta grubunda HLA-B18 antijeninin frekansını yüksek; tek bazal hücreli kanseri olan hasta grubunda ise hiçbir HLA antijeninin frekansını farklı bula-

mamamız, Bazal hücreli kanser teşekkülü ile HLA antijenlerinin bariz bir ilişkisi olmadığı, fakat HLA-B18 antijenlerini taşıyan şahısların risk taşıyan kişiler olabileceğini ve bu şahıslarda çok sayıda Bazal hücreli kanserin gelişme olasılığının fazla olacağını düşünmek yerinde olacaktır.

Skuamoz Hücreli kanseri olan hasta grubumuzda HLA-CW1 antijeninin frekansını önemli derecede yüksek bulmamız, skuamoz hücreli kanser teşekkülüne sebep olan etiyolojik faktörler yanında HLA-CW1 antijenine sahip şahısların Skuamoz Hücreli kansere karşı daha çok duyarlı olduklarını telkin etmektedir.

### Özet

Çeşitli tipteki Deri Kanserleri ile HLA-A,B,C Lokus antijenleri arasındaki ilişkiyi saptamak için; tek lezyonlu 14, dört değişik bölgede lokalizasyon gösteren 10 olmak üzere toplam 24 Bazal Hücreli Kanserli, 14 Skuamoz Hücreli Kanserli hastalarda HLA antijen dağılımını; 54 kişiden oluşan kontrol grubundaki bulgularımızla mukayese ederek Skuamoz Hücreli kanseri olanlarda HLA-CW1; dört değişik bölgede Bazal Hücreli kanserli hastalarda HLA-B18 antijenlerinin frekansını yüksek bulduk.

### KAYNAKLAR

1. Aho, K., Ahvonen, P., Lassus, A., Sievers, K., Tiili Kainen, A.: HL-A antijen 27 and reactive arthritis. The Lancet, 2: 157, 1973.
2. Amiel, J. L.: Study of the Leucocyte Phenotypes in Hodgkins disease, in: Histocompatibility Testing Edited by E. S. Curtoni, P. L. Mattiuz and R. M. Tosi. Copenhagen: Manksgaard, 1967, p. 79.
3. Braf, Z. F., Gazit, E., Many, M.: HLA-A and HLA-B antigens in transitional cell carcinoma of the bladder. The journal of Urology, 122: 465, 1979.
4. Cohen, L. M., Mittal, K. K., Chmid, F. R., Rogers, L. F., Cohen K. L.: Increased Risk for Spondylitis Stigmata in apparently healty HL-AW27 meh. Annals of internal Medicine. 84: 1, 1976.
5. Dellon, A. L., Rogentine, G. N., Chretien, P. B.: Prolonged survival in bronchogenic carcinoma associated with HL-A antigens W-19 and HL-A5: a preliminary report. J. Natl. Cancer, Inst., 54: 1283, 1975.
6. Ersoy, F., Berkel, A. I., et al.: HLA antigens associated with Behçet's Disease. Arch. Dermatol. 113: 1720, 1977.
7. Feltkomp. T. E. W., Van Den Bergloonen, P. M., Nijenhuis, L. E., et al.: Myasthenia Gravis, Autoantibodies, and HL-A Antigens. British Medical Journal 1: 131, 1974.
8. Forbes, J. F., Morris, P. J.: Leucocytes antigens in Hodgkin's disease. Lancet, 2: 849, 1970.



9. Greene, M. H., Mckeen, E. A., et al.: HL-A antigens in familial Hodgkin's disease. *Int J. Cancer*, **23**: 777, 1979.
10. Harris, R., Lawler, S., et al.: The HLA system in acute leukemia and Hodgkin's disease. *British Medical Bulletin*. **34**: 301, 1978.
11. Harris, R. and Ukaejiofo, E.: Rapid preparation of lymphocytes for tissue typing. *Lancet* **11**: 327, 1969.
12. Harris, R. J. Viza, D.: HL-A Leukaemia, and Leukaemia associated antigens. *The Lancet* **2**: 1134, 1971.
13. Hors, J., Richier, D., Hacquard, B., Schmid, M., Dausset, J.: Actualites Hematologiques 9 e serie. 243.
14. Jung, R. T., Chalmers, T. M., Joysey, V. C.: HLA in Behçet's disease. *Lancet* **1**: 694, 1976.
15. Marshall, W. H., Barnard, J. M., Buehler, S. K., Crumley, J. and Larsen, B.: HLA in familial Hodgkin's disease. Results and a new hypothesis. *Int. J. Cancer*, **19**: 450, 1977.
16. Mayers, Tongio, M. M., Bigel P.: Transfer of HL-A antibodies from mother to child. *Nov. Rev. Fr. Hematol.* **15**: 284, 1975.
17. Patel, R., Habal, M. B., Wilson, R. E., Birtch, A. G., and Moore, F. D.: Histocompatibility (HL-A) and Cancer of the breast. Association with antigen HL-A7. *Amer. J. Surg.* **124**: 31, 1972.
18. Rogentine, G. N. Jr., Yankee, R. A., Gart, J. J., Nam, J., and Trapani, R. J.: HL-A antigens and disease, Acute Lymphocytic Leukemia. *J. Clin. Invest.*, **51**: 2420, 1972.
19. Scholossstein, L., Terasaki, P. I., Bluestone, R., et al.: High association of an HL-A antigen, W27, with ankylosing spondylitis. *The New England Journal of Medicine*. **288**: 704, 1973.
20. Sengupta, S., Sehgal, S., Aikat, B. K., Deodhar, S. D., and James, D. C.: HLA-B27 in ankylosing spondylitis in India (letter) *Lancet* **1**: 1209, 1977.
21. Simons, M. J., Chan, S. H., Wee, G. B., Shanmufarat nam, K., Day, N.E., and de The G. B.: Probable identification of an HL-A Second Locus antigen associated with high risk of nasopharyngeal carcinoma. *Lancet*, **1**: 142, 1975.
22. Sonozaki, H., Seki, H., Chang, S., Okuyama, M., Juji, T.: Human Lymphocyte antigen, HL-A27, in Japanese Patients with ankylosing spondylitis. *Tissue Antigens* **5**: 131, 1975.
23. Stokes, P.L., Holmes, G.K., Asquith, P., Mc Intosh, P., Cooke, W. T.: Histocompatibility antigens associated with adult Coeliac Disease. *The Lancet*. **2**: 162, 1972.
24. Sumbüloğlu, K.: İstatistiksel Değerlendirme, Sağlık Bilimlerinde Araştırma Yöntemleri. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Toplum Hekimliği Bilim Dalı yayını, Ankara, 1976 s. 102.
25. Svejgaard, A., Platz, P., Ryder, L. P., Nielsen, L. S., and Thomsen. M.: HL-A and disease association a survey. *Transplant. Rev.* **22**: 3, 1975.
26. Tarpley, J. L., Chretien, P. B., Rogentine, G. N., Twomey, P. L., and Dellon, A. L.: Histocompatibility antigens and solid malignant neoplasms. *Arch. Surg.* **110**: 269, 1975.

27. Twomey, P. L., Rogentine, G. N., and Chretien, P. B.: Lymphocyte function and HL-A frequency in gynecologic squamous cancer. A preliminary report. Intern. Surg., **59**: 468, 1974.
28. Yazıcı, H., Akokan, G., Yalçın, B., et al.: The high prevalence of HLA-B5 in Behçet's disease. Clin exp. Immunol. **30**: 259, 1977.
29. Yazıcı, H., Tüzün, Y., et al.: The combined use of HLA-B5 and the pathergy test as diagnostic markers of Behçet's disease in Turkey, Journal of Rheumatology. **7**: 206, 1980.

# Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri\*

İntravenöz Olarak Verilen Kalsiyumun Sukroz-Hemoliz ve Asidifiye Serum Testine Etkisi

**Dr. Ekrem Müftüoğlu\*\***

**P**aroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH) kırmızı küre ve kanın diğer şekilli elemanlarının, akkiz olarak oluşan bir membran defekti sonucunda komplemanın litik etkisine karşı aşırı duyarlı olmaları ile karakterize hemolitik bir anemidir.<sup>1</sup> İlk defa 1888'de Strübing tarafından tarif edilmiştir.<sup>2</sup> Paroksizmal nokturnal hemoglobinüride kırmızı küreler komplemanın litik etkisine karşı değişik derecede duyarlılık gösterirler. Bu bakımdan paroksizmal nokturnal hemoglobinürideki kırmızı küreler üçe ayrılabilir.<sup>3,4</sup> PNH I hücreler komplemanın litik etkisine karşı hemen hemen normal hücreler gibi reaksiyon gösterirler. PNH II hücreler komplemanın litik etkisine karşı 5 defa daha fazla duyarlıdır. Başka bir deyimle aynı derecede hemoliz meydana getirmek için normalin beşte biri kadar komplemana gereksinme duyarlar. PNH III hücreler ise komplemanın litik etkisine oldukça duyarlıdır. Paroksizmal nokturnal hemoglobinürili hastalarda genellikle iki tip hücre popülasyonu bulunur. Sık görülen durum PNH I hücrelerle PNH III hücrelerin bir arada bulunmasıdır. Her üç hücre popülasyonunun bir arada bulunması nadiren rapor edilmiştir. Bazan hastalarda sadece PNH II tipi hücreler bulunur. Bununla beraber, sadece PNH III hücrelerin bulunduğu olgu, bilgimize göre şimdiye kadar rapor edilmemiştir.<sup>5</sup>

Son senelerde PNH da kırmızı kürelerin komplemana karşı olan aşırı duyarlılığının patogenezi kısmen aydınlatılabılmıştır.

PNH II ve PNH III hücreler ister klasik yoldan olsun, ister "alternat" yoldan olsun, muayyen bir kompleman aktivasyonunda komplemanın üçüncü komponentini (C<sub>3</sub>) daha fazla bağladıkları gösteril-

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bölümü Çalışmalarından.

\*\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bölümü Öğretim Üyesi.

miştir.<sup>6,7</sup> Klasik yolda C<sub>3</sub> basamağına kadar olan safhalar, normal ve PNH II hücrelerde aynı ve eşit olmaktadır. Ancak bu safhadan sonra normal ve PNH hücreleri arasında fark belirlemekte, belirli miktarda C<sub>4</sub> ve C<sub>2</sub> fiksasyonunda, PNH II hücreler normale nazaran 7 kere daha fazla C<sub>3</sub> bağlamaktadır. Bu nedenle hemoliz daha fazla olmaktadır.

PNH III hücrelerinde yukarıda anlatılan bozukluğa ek bir anomalitenin bulunduğu açıklığa kavuşmuştur. Bilindiği gibi, komplemanın direkt litik etkisi hücre membranının iki lipit tabakası arasında (C<sub>5</sub>-C<sub>9</sub>) kompleman kompleksinin girmesi ile meydana gelmektedir.<sup>8,9</sup> Bu mekanizma ile hücrede suda eriyebilen delikler meydana gelmekte ve hemoliz için yeterli şartlar meydana gelmiş olmaktadır. Bu komplekslerin normal bir hücreye girebilmesi için 25000 tanesinin bir araya gelmesi lazımdır.<sup>10</sup> Halbuki paroksizmal nokturnal hemoglobinüride 2500 kompleksin bir araya gelmesi, hücreye girmesi için yeterlidir. Böylece PNH de komplekslerin hücreye girmesi kolaylaşmakta ve neticede komplemana bağımlı kolay hemoliz oluşmaktadır PNH III hücrelerinde bu komplekslerin hücreye girmesi daha çok kolaylaşmakta sonuçta bu hücreler çok kolay hemolize uğrayabilmektedir.

Paroksizmal nokturnal hemoglobinürideki, hücrelerin komplemana karşı olan duyarlılıklarını ölçmek için çeşitli testler geliştirilmiştir. Bu testlerin başlıcaları şunlardır:

- 1- Asidifiye serum testi (Ham testi)<sup>11</sup>
- 2- Sukroz hemoliz testi<sup>12</sup>
- 3- Komplemanın spesifik antikorlarla aktivasyonu esasına dayanan testler<sup>4-14</sup>
- 4- Kobra yılanında bulunan bir faktör vasıtasıyla komplemanın aktivasyonu esasına dayanan test (Kobra yılanı zehiri lizis testi)<sup>13</sup>
- 5- Komplemanın inülinle aktivasyonu esasına dayanan test<sup>14</sup>

Buna ek olarak 1973'te Wendell Rosse<sup>15</sup> ve arkadaşları asidifiye serumu magnezyum ilave ettikleri zaman PNH hücrelerindeki hemolizin belirginleştiğini gösterdiler.<sup>16</sup> Bu yazarlara göre asidifiye serum testinde magnezyum kullanılması testi daha hassas hali getirmektedir. Yazarlar aynı deney esnasında ortama kalsiyum ilave ettikleri zaman hemolizin inhibe olduğunu saptadılar. Kalsiyumun in vitro olarak asidifiye serum testinde, PNH hücrelerinde hemolizi azaltması ilginç olup, bu bulguya daha önceki yazarlar da dikkat çekmişlerdir.<sup>17, 18</sup>

Şayet kalsiyumun in vitro olarak hemolizi inhibe edici etkisi in vivo olarakta gösterilebilirse PNH'nın tedavisinde önemli bir aşama

olabilir. Bu görüşten hareket ederek son 10 yıl zarfında, kliniğimizde gördüğümüz ve takip imkanı bulduğumuz üç hastanın ikisinde intravenöz kalsiyum vererek parenteral yoldan verilen kalsiyumun asidifiye serum ve sukroz-hemoliz testine olan etkisini inceledik. İntravenöz yolla verilen kalsiyumun, asidifiye serum ve sukroz-hemoliz testinde hemolizi önemli derecede azalttığını saptadık. Üçüncü hastamız bu tetkiki kabul etmediğinden çalışmaya alınmadı. İntravenöz yolla verilen kalsiyumdan sonra adı geçen testlerde hemolizin önemli derecede azalmasına dayanılarak PNH tedavisinde kan kalsiyumunu artırıcı tedavilerin etkinliklerinin araştırılmasının faydalı olabileceğine işaret ettik.

#### *Materyal ve Metot*

Çalışma, son 10 sene zarfında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Kliniğinde gördüğümüz ve takip imkanı bulduğumuz üç hastanın ikisinde yapıldı. Bir hasta çalışmayı kabul etmedi. Hastalarımızın ikisi de erkek olup, ilgili klinik ve laboratuvar bulgular Tablo I, II ve III'de gösterildi. Tanı için (1) Asidifiye serum, (2) Sukroz hemoliz testlerinin pozitif olması kriter olarak alındı. Sukroz hemoliz testi Hartmann metoduna göre<sup>19</sup> ve asidifiye serum testi Ham metoduna göre çalışıldı.<sup>20</sup>

**Testin Yapılışı:** Kalsiyum verilmeden önce kan alınarak basal kalsiyum değeri ölçüldü. Aynı zamanda sukroz hemoliz, asidifiye serum testi için kan alındı. Daha sonra 1. hastaya 15 mg/Kg kalsiyum (kalsiyum glukonat) 2 saatte gidecek şekilde, intravenöz olarak verildi. Kalsiyum infüzyonununun 30, 60 ve 120. dakikasında kan alınarak kalsiyum değerleri tayin edildi. 120. dakikada aynı zamanda sukroz-hemoliz ve asidifiye serum testi için kan alındı. Birinci hastada deney iki kere tekrarlandı. 24 saat sonra asidifiye ve sukroz-hemoliz testi tekrarlandı. İkinci hastaya 5 mg/kg kalsiyum 6 saatte gidecek şekilde intravenöz olarak verildi. Kalsiyum verilmeden önce, kan kalsiyumu, sukroz -hemoliz testi ve asidifiye serum için kan alındı. Daha sonra 3. ve 6. saatlerde aynı tetkikler için yeniden kan alındı. Testin bitiminden 24 saat sonra sukroz-hemoliz testi ve asidifiye Ham testi tekrarlandı.

#### *Bulgular*

1. Hastada kalsiyum infüzyonundan önce ve sonra kan kalsiyum değerleri asidifiye serum ve sukroz hemoliz testleri sonuçları Tablo III ve IV'te gösterildi. Yukarıda da işaret edildiği gibi hastada deney iki defa yapıldı. Birinci deneyde başlangıç kalsiyum düzeyi % 8,5 mg, kalsiyum infüzyonundan sonra ise % 10 mg idi. Kalsiyum değerinde

**TABLO I**  
**PAROKSİSMAL NOKTURNAL HEMOGLOBİNÜRİLİ HASTALARIMIZDA KLİNİK BULGULAR**

Hasta No	Cins	Yaş	Müracaat Nedeni	İlk Tanı	İlk tanı ile kesin tanı arasında geçen süre	Fizik inceleme Bulguları
1	E	48	Halsizlik, idrarrının koyu renkte gelmesi	Aplastik anemi	3,5 sene	Deri ve mukozalar soluk ve ikterik
2	E	34	Baş ağrısı, halsizlik, sarılık, koyu renkte idrar yapma	İdiyopatik hemolitik anemi	5 sene	Deri ve mukozalar soluk ve ikterik, 3 cm splenomegali mevcut. Bilateral optik atrofi sağ tarafta % 50 kuvvet kaybı, sağ tarafta hemihipostezi

**TABLO II**  
**PAROKSİSMAL NOKTURNAL HEMOGLOBİNÜRİLİ HASTALARIMIZDA LABORATUVAR BULGULARI**

Hasta No	Hb % gm	BK./mm <sup>3</sup>	Retikülosit mm <sup>3</sup>	Trombosit mm <sup>3</sup>	Periferik Yayma	Kemik iliği	Coomb's Testi	Diğer bulgular
1	3,2	4800	100.000	160.000	Hipokrom normositer anisotroz, polikilositoz, 100 BK ye karşı 1 normoblast. Normokrom, normositer. Yer yer hipokromi, anisotroz, polikromazi	Eritroid hiperplazi	(-)	G6PD normal
2	6	8400	65.000	200.000	Normokrom, normositer, yer yer hipokromi, anisotroz, polikilositoz, polikromazi.	Eritroid hiperplazi	(-)	G6PD normal

% 1,5 mg'lık bir artış sağlandı. Sukroz hemoliz testinde, hemoliz deneyin başlangıcında % 24, kalsiyum infüzyonundan sonra ise % 3 bulundu. Asidifiye serum testinde hemoliz kalsiyum verilmeden önce % 42, kalsiyum verildikten sonra % 4,5 bulundu. Sonuçlar Tablo III'te özetlendi.

**TABLO III**  
PAROKSİSMAL NOKTURNAL HEMOGLOBİNÜRİDE LABORATUVAR BULGULARI

Hasta No	1	2
Plazma serbest Hb düzeyi	8,5	5
% mg (N % 1-4 mg)		
Haptoglobülin düzeyi	10	0
% mg (N % 50-150 mg)		
İdrarda hemosiderin	+	+
Şeker su tarama testi	+	+
Sukroz hemoliz testi	+	+
Asidifiye serum testi	+	+
Eritrosit asetil kolinesteraz (N > 7)	5	-
Diğer testler	Serum ve plazmada protamin sulfat testi ve etanol gelation testi (+) idi	Eritrosit ömrü yarılanma zamanı 10 gün olarak bulundu. Plazmada demir klerensi 39 dakika, demirin eritrositlere inkorporasyonu 7. ve 9. günlerde % 103 ve % 87 bulundu

**TABLO IV**  
PNH LI BİRİNCİ HASTADA İLK DENEY ESNASINDA KALSİYUM İNFÜZYONUNDAN ÖNCE VE SONRAKİ KAN KALSİYUM, SUKROZ HEMOLİZ TESTİ VE ASİDİFİYE SERUM TESTİ SONUÇLARI

Dakika	Kan kalsiyumu % mg	Sukroz hemoliz testi % hemoliz	Asidifiye serum testi % hemoliz
0	8,5	24	42
30	9,5	-	-
60	9,8	-	-
120	10	3	4,5
24 saat sonra	9	20	30

İkinci defa yapılan deney sonuçları Tablo V'te özetlendi. Bu deneyde sukroz-hemoliz testindeki hemoliz % 30'dan % 5'e, asidifiye serum testindeki hemoliz ise % 20,5'tan % 7'ye düştü.

TABLO V

PNH LI BİRİNCİ HASTAYA İKİNCİ DENEY ESNASINDA KALSİYUM İNFÜZYONUNDAN ÖNCE VE SONRAKİ KAN KALSİYUM SUKROZ-HEMOLİZ TESTİ VE ASİDİFİYE SERUM TESTİ SONUÇLARI

Dakika	Kan kalsiyum düzeyi % mg	Sukroz-Hemoliz testi % hemoliz	Asidifiye-Serum testi % hemoliz
0	8,7	30	20,5
30	9,4	—	—
60	10	—	—
120	10,2	5	—
24 saat sonra	9	25	21

İkinci hastamızda yapılan deney sonuçları Tablo VI'da özetlendi. Bu hastamızda kan kalsiyum değeri, infüzyondan önce % 9 mg iken, infüzyondan sonra % 10,8 mg bulundu. Sukroz hemoliz testinde hemoliz % 46'dan % 3'e ve asidifiye serum testinde ise hemoliz % 47'den % 5,3'e düştü. 3. saatin sonunda bakılan asidifiye serum testinde ise hemoliz % 27,6 bulundu.

TABLO VI

PNH LI İKİNCİ HASTADA KALSİYUM İNFÜZYONUNDAN ÖNCE VE SONRAKİ KAN KALSİYUM DÜZEYLERİ, SUKROZ-HEMOLİZ TESTİ VE ASİDİFİYE SERUM TESTİ SONUÇLARI

Saat	Kan kalsiyum düzeyi % mg	Sukroz-Hemoliz testi % hemoliz	Asidifiye serum testi % hemoliz
0	9	46	47
3	—	—	27,6
6	10,8	9,3	5,3
24 saat sonra	9,2	30	42

### Tartışma

1973 senesinde Wendell Rosse ve arkadaşları yaptıkları in vitro deneyde kalsiyumun komplemanın "alternate" yoldan aktivasyonunu, inhibe ederek, paroksizmal nokturnal hemoglobinürde (PNH) asidifiye serum testinde hemolizi inhibe ettiklerini gösterdiler.<sup>15</sup> Aynı yazarlar çalışmalarının sonuçlarına dayanarak, kalsiyumun paroksizmal nokturnal hemoglobinürde rasyonel bir tedavi şekli oluşturabileceğini vurguladılar. Bu noktadan hareket ederek kalsiyumun paroksizmal nokturnal hemoglobinürdeki in vivo etkisini araştırmak istedik. Bu hususta literatürde başka bir araştırmaya rastlayamadık. İntravenöz olarak verdiğimiz kalsiyumdan sonra paroksizmal nokturnal hemoglobinürüli



iki hastamızda da sukroz-hemoliz ve asidifiye serum testlerinde hemolizin önemli derecede düzeldiğini saptadık. Bu testlerin kalsiyuma bağlı olmadan düzeldiği ileri sürülebilirse de, çok kısa bir süre içinde bu testlerin bu kadar değişiklik göstermesi çok zayıf bir olasılık olarak görülmektedir. Buna ek olarak kalsiyum verilmeden 2 saat içinde yaptığımız testlerde birbirine çok yakın sonuçlar aldık. Kalsiyumun *in vivo* etkisinin reversibl olduğunu da gösterdik. Kalsiyum verilmeden 24 saat sonra yaptığımız deneylerde sukroz hemoliz ve asidifiye serum testlerinde bazal değerlere yakın hemoliz yüzdeleri bulundu. Paroksismal nokturnal hemoglobünüride intravenöz kalsiyum vererek kan kalsiyum düzeyinin artırılarak sukroz-hemoliz ve asidifiye serum testlerinde hemolizin azalması iki açıdan önemli olabilir.

Paroksismal nokturnal hemoglobünüride hemolizi başlatan mekanizma henüz tam anlamı ile açıklığa kavuşmamıştır.<sup>21</sup> Bazı hastalarda gece hemoliz artarken, bir çok hastada bu durum gözlenmemiştir. Buna ek olarak hemolizin neden gece arttığı hususu da açık değildir. Paroksismal nokturnal hemoglobünüride bazan infeksiyon<sup>22</sup>, menstruasyon<sup>1</sup>, transfuzyon<sup>23</sup> ve operasyonlardan<sup>1</sup> sonra hemolizin arttığı bilinen bir gerçektir. Bu hallerde hemolizin artmasından muhtelif faktörler sorumlu tutulmuştur. Ancak bazı vakalarda görünürde hiç bir neden olmadan hemolizin arttığı gözlenmiştir. Bu durumda kandaki kalsiyum, magnezyum veya diğer iyonların düzeylerinde hafif değişmelerin hemolize neden olması ihtimal dahilindedir. Şöyleki, kan kalsiyum düzeyindeki hafif düşme hemolizi başlatabilir. Her ne kadar normal kimselerde kan magnezyum konsantrasyonunda diurnal varyasyon gösterilmemişse de<sup>24</sup> paroksismal nokturnal hemoglobünürü olgularında, diurnal varyasyon olup olmadığı hususu açık değildir. Paroksismal nokturnal hemoglobünürili hastalarımız üzerinde bu yönden yaptığımız incelemede önemli bir diurnal varyasyon saptayamadık. Ancak bu husustaki çalışmalarımız devam etmektedir.

Paroksismal nokturnal hemoglobünüride intravenöz olarak verilen kalsiyumun hemolizi iyileştirici etkisi bu hastalığın tedavisinde, kan kalsiyumunu yükseltici yöntemlerin kullanılmasıyla yeni bir çığır açılabilir. Kalsiyumun *in vivo* olarak hemolizi iyileştirici etkisini saptadıktan sonra, hastalarımıza ağızdan kalsiyum laktat vermeye başladık. Kati neticelerimiz henüz alınmamış olmakla birlikte, bir hastamızda transfuzyon ihtiyacı oldukça azaldı. Paroksismal nokturnal hemoglobünüride kemik iliği transplantasyonu dışında, diğer tedavi yöntemleri pek başarılı olmadığı için<sup>25</sup> geniş bir seride kan kalsiyumunu yükseltici tedavi yöntemlerinin denenmesi (ağızdan kalsiyum verilmesi, D vitamini v.s) yararlı olur kanısındayız.

## Özet

Kalsiyumun in vivo olarak, komplemanın "alternate" yolla olan aktivasyonunu inhive ettiği ve bu mekanizma ile paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH) de, asidifiye serum testinde hemoliz oranını önemli derecede azalttığına gösterilmesi üzerine, paroksizmal nokturnal hemoglobinüride kalsiyumun asidifiye serum ve sukroz hemoliz testleri üzerine olan etkisini in vivo olarak inceledik. Paroksizmal nokturnal hemoglobinüride intravenöz olarak verilen kalsiyumun asidifiye serum ve sukroz hemoliz testlerinde, hemoliz oranını önemli derecede azalttığını saptadık. Paroksizmal nokturnal hemoglobinüride, hemolizin oluşmasında kandaki iyon düzey değişmelerinin önemli bir rol oynayabileceğini ve PNH'nın tedavisinde kan kalsiyum düzeyini yükseltici yöntemlerin denenmesinin yararlı olabileceğini ileri sürdük.

## KAYNAKLAR

1. Dacie, J. V.: The hemolytic anemias. Congenital and Acquired. Part IV. New York: Grunes Stratton 1967.
2. Strubing, P.: Paroxysmale Haemoglobinurie Dtsch Med Wochenschr 8: 1, 1882.
3. Rosse, W. W.: Variations in the red cells in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. British Journal Haematology 24: 327, 1973.
4. Rosse, W. F., Dacie, J. V.: Immune Lysis of normal human and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) red blood cells. I. The sensitivity of PNH red cells to lysis by complement and specific antibody. Journal of Clinical Investigation. 45: 735, 1966.
5. Williams, J. Williams. Ernest Beutler, Allan J. Ersleu, R Wayne Rundles: Hematology Second edition. McGraw Hill Book Company New York, 1977, s. 560.
6. Logue, G. L., Rosse, W. F., Adams, J. P.: Mechanism of immune lysis of red blood cells in vitro I PNH cells. J. Clin. Invest. 52: 1129, 1973.
7. Rosse, W. F., Logue, G. L., Adams, J., Crookston, J. H.: Mechanism of immune lysis of the red cells in hereditary erythroblastic multinuclearity with a positive acidified-serum test (HEMPAS) and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). Journal of Clinical Investigation 53: 31, 1974.
8. Mayer, M. M.: Mechanism of cytolysis by complement. Proceeding of the National Academy of Science of the United States of America 69: 2954, 1972.
9. Rosse, W. F., Dourmashkan, R., Humphrey, J. H.: Immune lysis of normal human and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) red blood cells III. The membrane defects caused by complement lysis Journal of Experimental Medicine 123: 969, 1966.
10. Rovault, T., Rosse, W. F., Bell, S., Shelburne, J.: Differences in the terminal steps of complement lysis of normal and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria red cells. Blood, 51: 325, 1978.
11. Ham, T. H.: Chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. A study of the mechanism of hemolysis in relation to acid-base equilibrium New England Journal of Medicine. 217: 915, 1937.

12. Hartmann, R. C., Jenkins, D. E. Jr., Arnold, A. B.: Diagnostic specificity of sucrose hemolysis test for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria *Blood*, 35: 462, 1970.
13. Dacie, J. V., Lewis, M. S., Tills, D.: Comparative sensitivity of erythrocytes in paroxysmal nocturnal haemoglobinuria to hemolysis by acidified normal serum and by high titer cold antibody. *British Journal of Haematology*, 6: 362, 1960.
14. Kabakci, T., Rosse, W. F., Logue, G. L.: The lysis of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria red cells by serum and cobra factor. *British Journal of Haematology* 23: 693, 1972.
15. Logue, G. L., Rosse, W. F., Adams, J. P.: Mechanism of immune lysis of red blood cells in vitro, 1. PNH cells. *Journal of Clinical Investigation* 52: 1129, 1973.
16. May, J. E., Rosse, W., Frank, M. M.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria Alternate-Complement-Pathway-Mediated lysis Induced by magnesium. *The New England Journal of Medicine*, 289: 705, 1973.
17. Hinz, C. F. Jr. et al.: The properdin system and immunity: IV. The hemolysis of erythrocytes from patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J. Clin. Invest.* 35: 453, 1956.
18. Yachnin, S., Rutenberg, J. M.: Role of calcium in complement dependent hemolysis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 117: 179, 1965.
19. Hartman, R. C., Jenkins, D. E.: The "sugar-water" test for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N. Eng. J. Med.* 275: 155, 1966.
20. Ham, T. H.: Studies on destruction of red blood cells. 1. Chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. An Investigation of the mechanism of hemolysis, with observations on five cases. *Arch Intern. Med.* 64: 1217, 1939.
21. Dacie, J. V., Lewis, S. M.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, clinical manifestations, hematology and nature of the disease *Series Haematol* 5(3): 3, 1972.
22. Mangalik, A., Malaviya, A. N.: Pancytopenia with cellular marrow-PNH. *Lancet* 1: 846, 1970.
23. Dacie, J. V.: Transfusion of salinwashed red cells in nocturnal hemoglobinuria. *Clin. Sci.* 7: 65, 1948.
24. Wesson, L. G. Jr.: Electrolyte excretion in relation to diurnal cycles of renal function: Plasma electrolyte concentrations and aldosterone secretions before and during salt water balance changes in normotensive subjects. *Medicine (Baltimore)* 43: 547, 1964.
25. Rosse, W. F.: Paroxysmal nocturnal Hemoglobinuria in Aplastic Anemia. *Clinics in Haematology.* 7: 541, 1978.

# Benign Trofoblastik Hastalıklar (Hydatidiform Mole)\*

100 Olgunun Klinik İncelenmesi

**Dr. Ali Ayhan\*\* / Dr. Sinan Özalp\*\*\***

**G**estasyonel trofoblastik hastalıkların geçmişi oldukça eskidir. Hippocrates hydatidiform molü tanımlamıştır. Williams Smellie (1700) de hydatidid ve mol sözcüklerini kullanmıştır. 19. yüzyılın başlarında Velpeau ve Boivin korion villüslerinin kistik dilatasyonu olarak molü tanımlamıştır. Felix Marchand (1895) mol, normal gebelik, düşük ve koriokarsinom ilişkilerine değinmiştir. 20. yüzyılın başlarında Fels, Ehrhart, Roessler ve Zondek molde h.C.G. (Human Chorionic Gonadotropin) sorununu ortaya çıkarmışlardır.

Gestasyonel trofoblastik hastalıklar morfolojik olarak mol, invaziv mol, koriokarsinom olarak ayrılmaktadır. 1956'larda kemoterapinin bu sahaya girmesi ile kür sağlanan jinekolojik malignansilerin başında gestasyonel trofoblastik hastalıklar gelmektedir.

Selim gestasyonel trofoblastik hastalık olarak bilinen mol zannedildiği kadar seyrek değildir. 120-1500 gebelikte bir görülmekte ve % 80-85 kendiliğinden remisyona girmektedir. Kalan % 15-20'de ise invazyon oluşmaktadır. İşte bu % 15-20 ile mücadele için molde koruyucu kemoterapi sorunu ortaya çıkmaktadır. Ancak kemoterapiye rağmen hiçbir zaman % 15-20'nin 0 olmadığı da bir gerçektir. Bu gerçeğin ışığı altında bugün uterus aşırı büyükse, teka lutein kistleri varsa, h.C.G. titresi yüksekse, özellikle takipte h.C.G. pilato çizer ya da yükselirse ke-

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü Çalışmalarından.

\*\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü Öğretim Üyesi.

\*\*\* Aynı Fakülte Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü Öğretim Görevlisi.

moterapi uygulanmaktadır. Mol olgularında tutum ve davranışımızı yansıtmak ve sonuçlarımızı sunmak amacıyla bir araştırma planlanıp uygulandı.

### *Materyal ve Metot*

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümünde 1.1.1967-1.9.1981 tarihleri arasında yürütüldü. Bu süre içerisinde gözlenen 113 mol olgusu araştırmanın materyalini oluşturdu. Çalışma kısmen retro kısmen de prospektif yapıldı. Her hastanın özel hasta formları ve patoloji sonuçları incelenerek bilgiler elde edildi; hastalarda yaş, gebelik, doğum sayıları, semptom, tanı ve tedavi yöntemleri h.C.G. titreleri değerlendirildi.\*

### *Bulgular*

Belirtilen sürede 30.832 doğumda 113 mol olgusu saptandı. 13 olgunun bilgileri yetersiz olduğu için araştırma dışı bırakıldı. Buna göre 308 doğumda bir mol olgusuna rastlandı. Olguların % 23'ü 20 yaş ve altında idi (Tablo I).

TABLO I  
YAŞ DAĞILIMI

Yaş Grubu	Olgu Sayısı	%
20 ve altı	23	23
21-25	33	33
26-30	22	22
31 ve üzeri	22	22
Toplam	100	100

% 38 olgunun ilk gebeliği mol olarak gelişmişti (Tablo II).

TABLO II  
GEBELİK SAYI DAĞILIMI

Gebelik Sayısı	Olgu Sayısı	%
1	38	38
2 ve üzeri	62	62
Toplam	100	100

\* Histolojik değerlendirme Hacettepe Üniversitesi Patoloji Bölümü tarafından yapılmıştır.

Olguların % 43'ünün hiç doğum yapmadığı gözlemlendi (Tablo III).

TABLO III  
DOĞUM SAYI DAĞILIMI

Doğum Sayısı	Olgu Sayısı	%
0	43	43
1 ve üzeri	57	57
Toplam	100	100

Tüm olguların % 87'sinde vaginal kanama vardı (Tablo IV).

TABLO IV  
GÖRÜLEN SEMPTOMLAR

Semptom	Olgu Sayısı	%
Sadece vaginal kanama	27	27
Vaginal kanama + Parça düşürme	22	22
Vaginal kanama + Kasık-bel ağrısı	21	21
Vaginal kanama + GEPH*	14	14
Vaginal kanama + Akut Karın	2	2
Hiperemezis gravidarum	13	13
Vaginal kanama + Hipertroidi	1	1
Toplam	100	100

\* Gestasyonel ödem, proteinuri ve hipertansiyon kompleksi.

Kan grupları normal toplum ve mollü olgularla karşılaştırıldığında bir fark gözlenmedi (Tablo V).

TABLO V  
KAN GRUPLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Kan Grubu	Mollü Olgular %	Normal Toplum %
A	45,5	43,31
O	36,4	33,01
B	12,1	16,12
AB	6,0	7,54

Tüm olguların 6'sında immünolojik gebelik testi negatif\* (Tablo VI).

TABLO VI  
hCG SONUÇLARI (İDRARDA)

Test Sonucu	Olgu Sayısı	%
Negatif	6	6
Normal müsbet	36	36
1/50 dilüsyon ve üzerinde müsbet	58	58
Toplam	100	100

Tanıda hastanın öyküsü, pelvik muayenesi, h.C.G. titresi, amniografi, ultrasound, duruma göre arteriografi, erken gebelikten ayırıcı tanıda da alfa föto protein, östriol, human plasental laktogenden faydalanır. Kesin tanı elde edilen spesmenin histopatolojik incelemesi ile sağlanır. Olguların % 56'sında uterus beklenenden büyüktü (Tablo VII).

TABLO VII  
UTERUS BÜYÜKLÜĞÜ

Uterus	Olgu Sayısı	%
Büyük	56	56
Küçük	25	25
Normal	19	19
Toplam	100	100

Molün tedavisi; boşaltım, sınırlı önleyici kemoterapi, en önemlisi de takiptir. Uterusun boşaltılması için % 58 olguda aspirasyon küretaj yapıldı (Tablo VIII).

TABLO VIII  
UYGULANAN CERRAHI GİRİŞİMLER

Cerrahi Girişim	Olgu Sayısı	%
Küretaj (vakum)	76	76
İndüksiyon + Küretaj	13	13
Histerektomi	7	7
Histerotomi	3	3
Laparotomi (Salpinjektomi)	1	1
Toplam	100	100

\* İmmunolojik gebelik testi negatif olduktan sonra h.C.G.  $\beta$  subünite (RIA) ile olgular izlenmektedir.

Rutin önleyici olarak tek ajan kemoterapi uygulanmaktadır. (Methotrexate 4 mg/kg/gün, 5 gün veya Actinomisin-D 7-12 mikro gr/kg/gün, 5 gün).

Takipte h.C.G. haftada bir negatif olana dek, negatiflik elde edildikten sonra aynı aralarla 3 kez tekrarlanır. Bundan sonra takip ayda bir ilk 6 ay, sonra iki ayda bir olmak üzere 1 yıla tamamlanır. Bu bir yıl için oral kontraseptif verilir. Akciğer filmi remisyona\* dek ayda bir, sonra iki, daha sonra da üç ayda bir olmak üzere 1 yıl devam edilir.

**Pelvik Muayene:** 15 günde bir, remisyondan sonra ilk 6 ay, ayda bir, sonra da 2 ayda bir olmak üzere 1 yıl devam edilir. Mol olgularında da kemoterapi rutin olarak uygulanmaktadır. Ancak % 13 olguda sadece cerrahi tedavide kalınmıştır. Kemoterapi uygulanan grupta 4, diğerinde 1 olguda remisyona sağlanamadı, tekrar kemoterapötik ajan verildi. İki olguda invaziv mol gelişti. Bunların birinde remisyona sağlandı. Ancak diğer olgu toksik hepatit ve sepsisten kaybedildi. Buna göre remisyona hızı % 98'dir.

6 olguda (% 6) parsiyel mol saptandı. 15 olguda (% 15) mol sonrası gebelik gelişti. Müteakip gebeliklerde % 3 olguda mol tekrar gözlemlendi. Teka lutein kisti % 13 olguda saptandı.

### *Tartışma*

Mol doğuda, batıya göre daha sık olup, ortalama 120-1500 gebelikte bir görülür.<sup>2, 4, 14, 17, 18</sup> Sunulan seride 308 doğumda bir mol gözlemlenmiştir.

Bazı yayınlarda gebelik ve doğum sayısının hastalığın gelişmesinde etken olabileceği ileri sürülmüştür.<sup>2, 19</sup> Buna karşıt görüşler de vardır.<sup>3</sup> Olgularımızın % 62'sinde 2 ve üzerinde gebelik, % 57'sinde 1 ve üzerinde doğum vardı.

Kan grubu mol ilişkisi ile ilgili lehte ve aleyhte yayınlar vardır.<sup>1, 13, 21</sup> Araştırmamızda bir ilişki elde edilemedi.

Adet gecikmesini takiben en sık (% 95-98) görülen semptom vaginal kanamadır.<sup>4, 17, 18, 20</sup> Çalışmamızda da en sık görülen semptom vaginal kanama idi.

Kasık, bel, karın ağrısı % 13 ila % 33 olarak saptanmıştır.<sup>4, 20</sup> Bizim çalışmamızda bu oran % 21'dir.

\* Üç kez negatiflikten sonra remisyona sağlanmış kabul edilir.



Hiperemezis Gravidarum % 20 olarak bildirilmiştir.<sup>18</sup> Bu seride aynı durum % 13 olarak gözlemlendi.

GEPH % 6-50 arasında değişmektedir.<sup>3, 18</sup> Olgularımızda GEPH % 14 idi. Hipertroidi biyokimyasal düzeyde % 10, klinik olarak da % 1 olarak gözlenmektedir.<sup>5</sup> Klinik olarak % 1 olguda hipertroidi gözlemlendi.

Uterus % 40-85 olguda beklenenden büyük bulunmuştur.<sup>4, 6, 8, 11</sup> Aynı durum olgularımızda % 56 idi.

Overin büyümesi ise % 4-50 arasında değişmektedir.<sup>14, 20</sup>

Bu çalışmada % 13 olguda teka lutein kisti saptanmıştır. Ultra-sound'un bu sahada yaygın kullanımı, overlerin daha iyi değerlendirilmesini mümkün kılmakta ve bu sayının artışı sağlamaktadır.

Aşırı uterus büyümesi ve teka lutein kistlerinin varlığı ile neoplastik trofoblastik hastalık ilişkisinin % 57'ye kadar artacağı ileri sürülmektedir.<sup>5</sup>

Gebelik testi % 7-15,7 negatif olarak bulunmuştur.<sup>18, 20</sup> Bu seride % 6 olguda negatifti. Özellikle beta subünite ile bu yüzdenden düşeceği inancındayız.

Müteakip gebeliklerde tekrar molün % 1,4-3,5 olarak ortaya çıktığı bildirilmiştir.<sup>14, 20</sup> Sunulan seride bu rakam % 3'dür.

Parsiyel mol % 2-23 arasında görülmektedir.<sup>14, 16</sup> Bu araştırmada % 6 olarak bulundu.

Spontan remisyon % 80-85 bildirilmiştir.<sup>16</sup> Primer kemoterapiyi müteakip bu rakam % 89-98 olarak bildirilmiştir.<sup>9, 10, 12, 15</sup> Total % 98 komplet remisyon elde edildi. % 2 invaziv mol gelişti. Mortalite % 1'dir (İnvaziv mol gelişen olgulardan biri toksik hepatit ve sepsisten kaybedildi).

### Özet

Benign trofoblastik hastalığı olan 100 olgu yaş, gebelik sayısı, doğum sayısı, görülen semptomlar, uygulanan tedavi ve sonuçları yönünden değerlendirilmiştir.

### KAYNAKLAR

1. Bagshawe, K. D.: Immunological aspects of trophoblastic neoplasia. Br. J. Cancer 28-Suppl. 1: 250, 1973.
2. Baggish, M. S.: Gestational trophoblastic neoplasia. Clin. Obstet. Gynec. 17: 259, 1974.

3. Becker, R. L., Avioli, L. V.: Gestational trophoblastic disease. Arch. Intern. Med. **137**: 221, 1977.
4. Benson, R. C.: Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and treatment. 3 th edi. Lange M. Pub. 1980, p. 552.
5. Disaia, P. J. and Greasman, W. T.: Clinical Gynecologic Oncology, First Ed. C. V. Mosby Company, London, 1981, p. 166.
6. Erdoğan, Mithat: Uterusun Tümör ve Hastalıkları, Birinci Baskı. TİSA Matbaacılık Sanayi, Ankara, 1976, s. 137.
7. Fleischer, A. C. et al.: Sonographic Patterns In Trophoblastic diseases. Radiology **126**: 215, 1978.
8. Goldstein, D. P., Reid, D. E.: Recent development in The Management of molar Pregnancy. Clin. Obstet. Gynec. **10**: 313, 1976.
9. Goldstein, D. P.: Prevention of gestational trophoblastic disease by use of actinomycin D in molar pregnancy. Obstet. and Gynecol. **43**: 475, 1974.
10. Goldstein, D. P. et al.: Methotrexate with Citrovarum Factor rescue for nonmetastatic gestational trophoblastic neoplasms. Obstet. Gynecol. **48**: 321, 1976.
11. Gore, H.: Trophoblastic Disease. Ala. J. Med. Sci. **9**: 289, 1972.
12. Hammond, C. B., Parker, R. T.: Diagnosis and Treatment of Trophoblastic disease. Obstet. Gynec. **35**: 132, 1970.
13. Lawler, S. D. et al.: The HL-A system in Trophoblastic Neoplasia. Lancet **2**: 834, 1971.
14. Novak, E. R. et al.: Novak's Text Book of Gynecology, ninth ed. Williams-Wilkins Company, USA, 1975, p. 587.
15. Osathanondh, R. et al.: Actinomycin D as the primary agent for gestational trophoblastic disease. Cancer **36**: 863, 1975.
16. Pitkin, Zlatnik: Yearbook of Obstet. and Gynecology, Har. Row Pub. 1980, p. 275.
17. Pritchard, J. A., Mac Donald, C. P.: Williams Obstetrics. App. Cent-Grofts, fifteenth edit. New York, 1976, p. 453.
18. Schiffer, M. A. et al.: Hydatidiform mole in relation to malignant disease of the trophoblast. Am. J. Obstet. Gynec. **80**: 516, 1960.
19. Slocumb, J. G., Lung, C. J.: Incidence of trophoblastic disease. Am. J. Obstet. Gynec. **105**: 421, 1969.
20. Yavuz, H., Tokatlı, N.: Malign trofoblastik hastalıklar Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mec. **25**: 473, 1972.
21. Yomoda, Y. et al.: Immunologic studies in patients with trophoblastic neoplasia. Am. J. Obstet. Gynec. **126**: 661, 1976.

# Kontrastların Sinir Sistemine Zararları

**Dr. Necmi Ayar\***

**S**on yıllarda kontrast ilaçların giderek çok yönlü kullanılmaya başlanması, bu ilaçların zararlı etkilerini de beraberinde getirmiştir. Kontrast ilaçlarla saptanan bu zararlı etkiler araştırmacıları yakından ilgilendiren bir konu haline gelmiştir.<sup>2,6,9</sup> Özellikle miyelografi ve anjiyografi tetkiklerinden yıllar sonra ortaya çıkan ve ömür boyu kalabilen zararlı etkiler görülmektedir.

Günümüze kadar kullanılan kontrast maddeler triiyodo benzoik asit türevlerinin tuzlarıdır. Bu maddelerin tavşanların internal karotis arterinde 1-2 osmolar değerine eşit osmotik konsantrasyonlarda kan-beyin engelini aştıkları bildirilmiştir.<sup>13</sup>

Kan-beyin engeli ve serebrovasküler endotelin, kandaki maddelere karşı seçici bir geçirgenlik gösterdikleri bilinmektedir. Yani ihtiyaç duyulan besin maddeleri bu engeli geçerler; zararlı olanlar ise engellenir.

Yapılan çalışmalarda benzoik asit türevi olan farklı kontrast maddelerin nörotoksiteleri arasında belirgin farklar olduğu görülmüştür.<sup>1,3,4</sup> Nörolojik yan etkilerinin çoğunluğundan dolayı birçoğu bugün kullanılmamaktadır. Yapılan bir çalışmada 8 ayrı kontrast maddenin nörotoksitesi Tablo I'de sunulmuştur.

Oldendorf'a göre,<sup>8</sup> % 2'lik bir BUI (Beyne geçiş indeksi) durumunda, bu maddenin kan-beyin barajını aşamayacağı; daha yüksek değerlerde ise girebileceği bildirilmektedir. Bu varsayım göre kontrast maddeler kolayca kan-beyin engelini aşabilirler ve nörotoksik etkiye neden olabilirler.

\* Tbp. Kd. Alb. Askeri Hastane Röntgen Mütchassısı, Hatay-İzmir.

TABLO I

Kontrast Madde Anyonu	Ticari Adı	pH	Toksosite Sırası	Lipidde Çözünürlük Sırası
Iothalamate	Conray	1.96	1	2
Ioxithalamate	Vasobrix	1.30	2	1
Diatrizoate	Hypaque, Urografin	2.50	3,5	3
Metrizoate	Isopaque	2.60	3,5	4.5
Iodamide	Uromiro	2.60	5	4.5
Diprotizoate	Miokon	3.50	6	7
Acetizoate	Urokron	3.29	7	6
2,4,6-Triiodobenzoate	—	4.08	8	8

### Amaç

Araştırma grubumuzu 24 olgu oluşturmaktadır. Çeşitli illerdeki Askeri hastanelerde görev yaptığımız yıllarda baş ağrısı yakınması ile hastaneye gelen ve bu nedenle kraniyografi çektiğimiz hastaların bazılarında kontrast ilaç bakiyelerine rastladık. Bu durumda şöyle bir soru ile karşılaştık. Bu kontrast madde hangi yolla buraya gelmiştir? Hangi radyolojik tetkikler sırasında uygulanan kontrast maddenin beyne intikal edebileceğini ve nerelerde lokalize olabileceğini araştırmayı düşündük ve bu çalışmayı yaptık.

### Materyal ve Metot

Çalışmayı 24 olguda uyguladık. Bunlar çeşitli sebeplerle miyelografi, lenfanjiografi, anjiografi, ürografi ve kolanjiografi tetkikleri yapılmış subay, emekli subay ve eşleri olup 28-62 yaşları arasında idiler. 10 olgu kadın, 14 olgu ise erkekti. Araştırma 1970-1981 yılları arasında Konya, Erzurum, İstanbul ve İzmir Askeri Hastane'de görev yaptığımız yıllarda baş ağrısı yakınması ile müracaat eden hastalardan oluşmuştur.

Kraniyografi filmleri 500 mA Siemens 4 kenatronluk Hellios cihazında, ön-arka pozisyon için 150 mA/saniye, 75 kV ve 90 cm. mesafeden; yan grafi 70 kV, 125 mA/saniye ve 90 cm. mesafeden alınmıştır.

İşlem 2 yönlü olarak sürdürülmüştür. Şöyle ki:

a) Lomber vertebra tetkikleri sırasında miyelografi kalıntılarına rastladığımız vakalarda kraniyografi tetkiki yapıp kontrast ilaç bakiyesi aranmıştır.

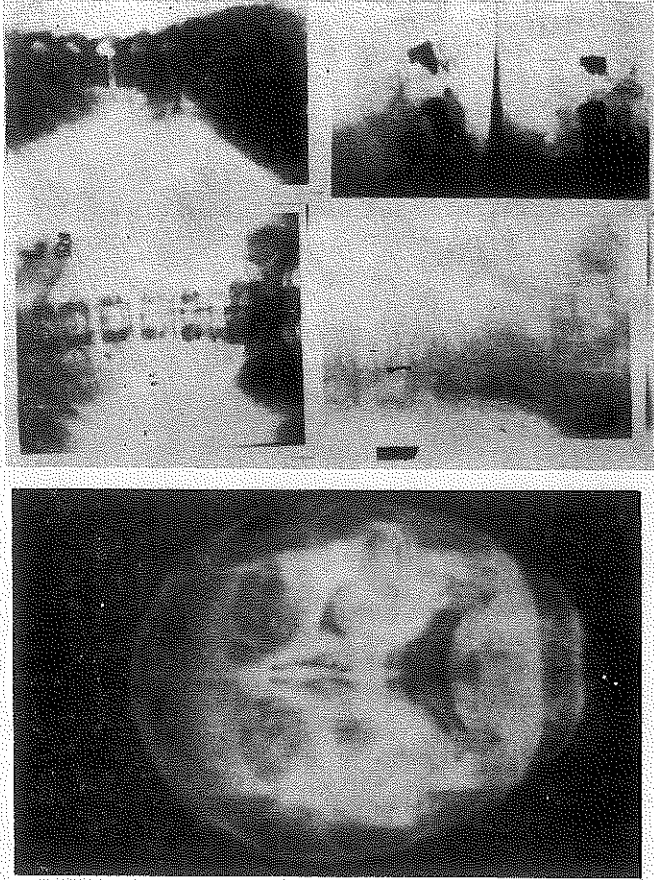
b) Tersine işlem uygulanmıştır. Kraniyografide kontrast bakiye bulduğumuz olgularda lomber vertebra incelenmesi yapılmıştır.

*Bulgular*

Araştırma grubumuzu oluşturan 24 olgunun 15'inde miyelografik, 3'ünde anjiyografik, 2'sinde lenfanjiyografik ve kalan 4 olguda ise ürografi ve kolanjiyografi tetkikinin daha önceden (2-10 yıl evvel) uygulandığı öğrenilmiştir. Bu vakaların kraniyografilerinde kontrast bakiyelere şu bölgelerde rastlanılmıştır:

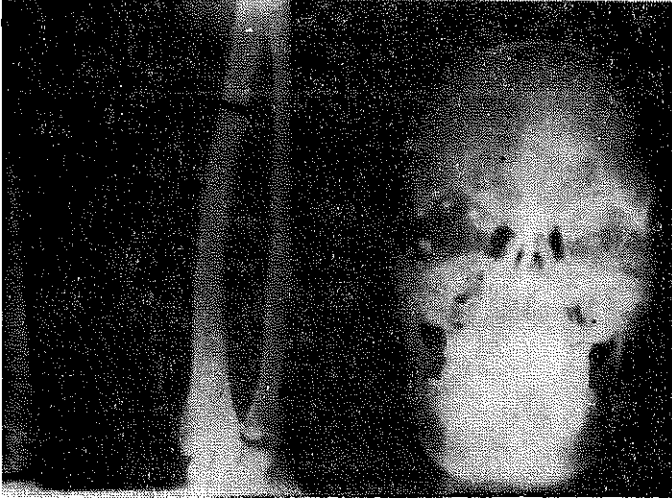
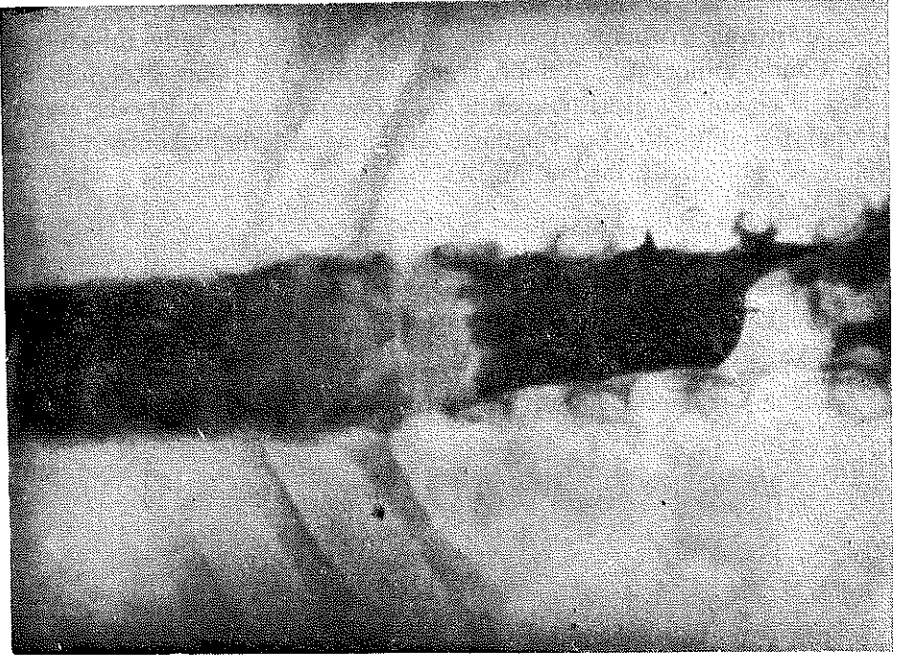
- 6 vakada Sella Turcica,
- 4 vakada Frontal sinus,
- 3 vakada Mastoid sinus,
- 1 vakada Orbita üst kısmında,
- 1 vakada Nukleus dentatusta,

Diğer vakalar: Dağınık bölgelerde lokalize olmuşlardır.



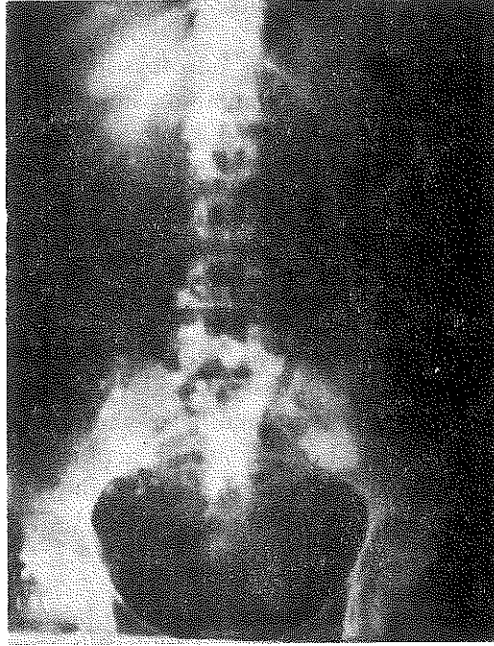
Şekil 1, 2

A. Ş. Medüller kanalda kontrast madde bakiyesine rastlanılan olgunun kafa ve bel filmleri.



Şekil 3, 4

M. B. Medüller kanalda kontrast maddeye rastlanılan olgunun bel ve kafa filmleri,



Şekil 5, 6

A. S. Krano tetkikinde kontrasta rastlanılan olgunun kafa bel ve kol filmleri.

### Tartışma

Röntgen kontrast maddelerinin nörotoksiteleri ile ilgili pek çok faktörün olduğu bildirilmektedir. Bunlar arasında eritrositlerin agglütinasyonu; serebral kan akışının artan kan viskozitesi, vazospazmı ve modifikasyonu; hücreler üzerine direkt toksik etki ve kan-beyin engelini açılışı sayılmıştır.<sup>1</sup>

Her kontrast maddenin nörotoksitesi, derece yönünden, farklıdır ve onların lipid çözünürlükleri ile ilgilidir.

Kan-beyin engelini seçici geçirgenliği, serebrovasküler endotelial hücrelerin osmotik olarak büzülmesi ve aralarındaki sıkı bağlantıların açılmasıyla azaltılabilir. Kontrast maddeler yanında üre ve NaCl'ün değişik çözeltilerinin de kan-beyin engelini açtığı söylenmektedir.<sup>10-13</sup> Verilen kontrast maddenin miktarının artması ile nörotoksitenin de artması kısmen engelini osmotik aşılmasına ve kontrast ilacın beyne girmesine bağlıdır.

Kontrast maddenin kan-beyin engelini aşır beyne girmesi ile ilgili 2 faktör nörotoksiteden sorumlu görülmektedir. Anyon spesifik faktörü lipid çözünürlüğü ile ilgilidir. Nonspesifik faktör ise kontrast maddenin osmolaritesidir ki, bu da sıkı bağlantıları açarak hücrelerin arasından geçişi sağlamaktadır.

Bu etkilerin her ikisi de, perfüzyonun uzaması veya tekrarlanan enjeksiyonlar sebebiyle serebrovasküler sistemle temas uzarsa, fazlalaşır. Bu da bu koşullarda nörotoksitenin neden fazlalaştığını açıklar. Kan akımının azalması gibi ek faktörler önemli olabilir.<sup>8</sup>

Kontrast maddeler beyne girdiğinde toksitenin nasıl meydana geldiği halâ çözümlenmemiş bir sorundur. Benzoik asit türevlerinin zar geçirgenliğini ve izole nöronların elektriksel aktivitesini etkilediği bilinmektedir.<sup>7</sup> Ancak Hope<sup>5</sup>, farelere intraserebral olarak verildiğinde acetrizoate ve diatrizoate'ın LD<sub>50</sub>'leri arasında bir fark bulamamıştır. Oysa intravenöz yolla verildiğinde acetrizoate, metrizoate'a göre 2 kat daha toksiktir. Görülen odur ki, kontrast ilaçların izole hücreler üzerindeki farklı etkisi daha fazla araştırmayı gerektirmektedir.

### Özet

Kontrast maddelerin özellikle beyin ve omurilik tetkiklerinde kullanılanların, sinir sistemine zararlı etkileri olduğu bildirilmektedir. Bu nörotoksik etkinin spesifik ve nonspesifik iki faktörle ilgili olduğu



sanılmaktadır. Bu araştırmamızda daha evvel çeşitli radyolojik tetkikler uygulanmış hastalarda, kraniografi tetkiki yapılmış ve kontrast ilaç bakiyeleri saptandığı belirtilerek kontrast ilaçların nörotoksik etkilerine dikkatin çekilmesine çalışılmıştır.

#### KAYNAKLAR

1. Almen, T.: Toxicity of radiocontrast agents. In: Radiocontrast Agents. Volume 2. Edited by P. K. Knoefel. Pergamon Press, New York, 1971, s. 443.
2. Bloor, B. W., Wreen, F. R., and Margolis, G.: Experimental evaluation of certain contrast media used for cerebral angiography. *J. Neurosurg.*, **8**: 585, 1951.
3. Hilal, S. K.: Trends in preparation of new angiographic contrast media with special emphasis on polymeric derivatives. *Invest. Radiol.* **5**: 458, 1970.
4. Hoey, G. B., Wiegert, P. E., and Rands, R. D.: Organic iodine compounds as x-ray contrast media. In: Radiocontrast Agents. Vol. I, Edited by P. K. Knoefel. Pergamon Press, New York, 1971, s. 23.
5. Hoppe, J. O.: Some pharmacological aspects of radiopaque compounds. *Ann. New York Acad. Sci.*, **78**: 727, 1959.
6. Jeppson, P. G., and Olin, T.: Neurotoxicity of roentgen contrast media: study of blood brain barrier in rabbit following selective injection of contrast media into internal carotid artery. *Acta Radiol.*, **10**: 17, 1970.
7. Rall, D. P., Stabenau, J. R., and Zubrod, C. G.: Distribution of drugs between blood and cerebrospinal fluid: general methodology and effect of pH gradients. *J. Pharmacol and Exper. Therapy.*, **125**: 185, 1959.
8. Oldendorf, W. H.: Carrier-mediated blood-brain barrier transport of short-chain mono-carboxylic organic acids. *Ame. J. Physiol.*, **224**: 1450, 1973.
9. Rapoport, S. I., and Leviten, H.: Dependence of neurotoxicity of x-ray contrast media on lipid solubility. Abstracts, 11<sup>th</sup> Annual Meeting Ame. Soc. Neuroradiology. 1973, s. 4.
10. Rapoport, S. I.: Evidence for reversible opening of blood-brain barrier by osmotic shrinkage of cerebrovascular endothelium and opening of tight junctions: relation to carotid arteriography. In: *Small Vessel Angiography: Imaging, Morphology, Physiology and Clinical Applications*. C. V. Mosby Comp., St., Louis, 1973. s. 137.
11. Rapoport, S. I., Hori, M., and Klatzo, I.: Testing of hypothesis for osmotic opening of blood-brain barrier. *Am. J. Physiol.*, **223**: 323, 1972.
12. Rapoport, S. I., Brightman, M. W., and Reese, T. S.: Reversible osmotic opening of blood-brain barrier by opening of tight junctions of cerebrovascular endothelium Abstracts. 17<sup>th</sup> Annual Meeting Biophysical Soc., 1973, 13, 230 a.
13. Rapoport, S. I., Thompson, H. K.: Several contrast drugs affecting blood-brain barrier. *Science*. **180**: 971, 1973.

# Akkiz İdyopatik Amegakaryositik Trombositopeni\*

**Dr. Ekrem Müftüoğlu\*\* / Dr. Şevket Ruacan\*\*\* /  
Dr. Servet Arioğul\*\***

**A**kkiz idyopatik amegakaryositik trombositopenik purpura oldukça nadir olup, literatürde çok az sayıda olgu rapor edilmiştir.<sup>1-5</sup> Bu yazımızda kemik iliğinde megakaryositlerde ileri derecede azalma gösteren bir trombositopenik purpura olgusu takdim edilerek, ilgili literatür gözden geçirilecektir.

## *Vaka Takdimi*

54 yaşındaki kadın hasta dişeti kanaması yakınması ile yatırıldı. 3 yıldan beri özellikle geceleri dişetlerinden kanama olmaya başlamış, son 2 aydır bu yakınmaları artmış.

**Fizik Muayenede:** Vital bulguları normal olarak bulundu. Cilt ve mukozalar soluk, ekstremitelerde ekimozlar mevcuttu. Diş etlerinden hafif sızıntı şeklinde kanaması vardı. Tırnaklarda hafif çukurlaşma bulundu. Sağ supraklavikuler bölgede insizyon skarı mevcuttu (lenf biyopsisi yapılmış). Bunun dışında belirgin bir lenfadenopatisi yoktu. Kalpte bütün odaklarda 1°/6° sistolik üfürüm duyuldu. Karaciğer ve dalak palpe edilemedi.

**Laboratuvar Bulguları:** İdrar tetkiki normal olarak bulundu. Hb % 7.2 gr ilâ % 12.3 gr arasında bulundu. Beyaz küre sayısı muhtelif sayımlarda 2800 ilâ 4000/mm<sup>3</sup> olarak bulundu. Periferik yaymada % 60 parçalı, % 33 lenfosit, % 5 monosit ve % 2 çomak bulundu. Eritrositler genellikle normokrom normositer idi. Yer yer hafif hipokromi ve

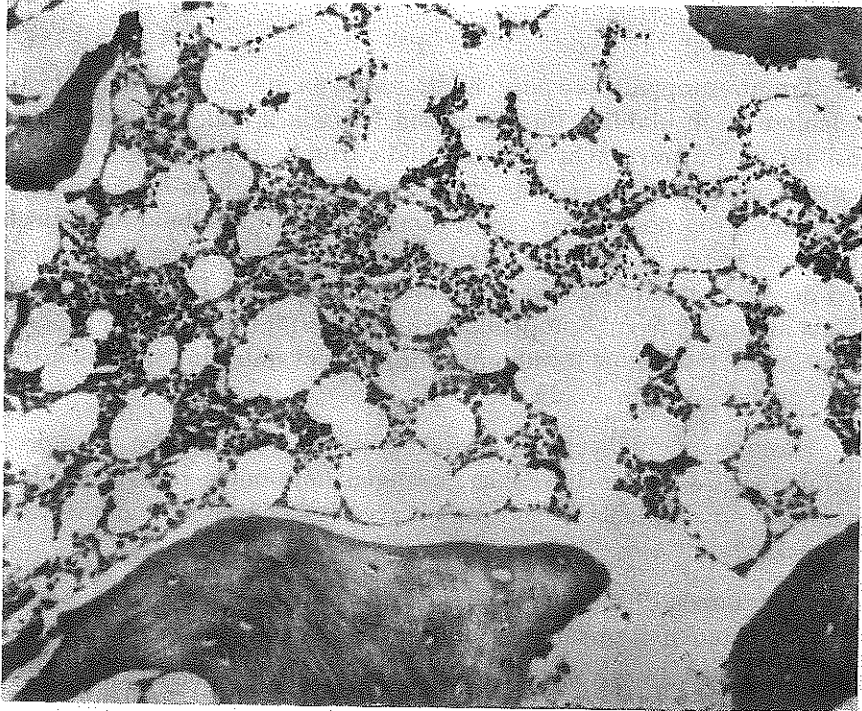
\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bölümü Çalışmalarından

\*\* Aynı Fakülte İç Hastalıkları Bölümü Öğretim Üyesi.

\*\*\* Aynı Fakülte Patoloji Bölümü Öğretim Üyesi,

polikromazi vardı. Trombositler azalmıştı. Trombosit sayısı  $40.000/mm^3$ , retiküosit sayısı  $20.000/mm^3$  olarak bulundu. Açlık kan şekeri, kan üre azotu, alkalen fosfataz normal olarak bulundu. EKG ve akciğer grafisi normaldi. Üst gastrointestinal sistem ve kolonun radyolojik tetkiki normal bulundu. Pıhtılaşma zamanı 7.5 dakika, kanama zamanı 15 dakika olarak bulundu. Protrombin zamanı normaldi. Kanda bilirubin % 1 mg, total serum proteinleri % 7.6 gr, albumin % 3.7 gr, globulin % 3.9 gr olarak bulundu. Serum protein elektroforezinde albumin % 28,  $\alpha_1$  % 10,  $\alpha_2$  % 8,  $\beta$  % 14,  $\gamma$  % 40 olarak bulundu. Globulinlerde diffüz olarak artma mevcuttu. Monoklonal bant bulunmadı.

Kemik iliği aspirasyonunda eritroid hiperplazi saptandı. Örnekte megakaryosite hiç rastlanmadı. Depo demiri oldukça azalmıştı. Kemik iliği biyopsisinde eritroid seride hiperplazi ve megakaryositlerde ileri derecede azalma görüldü (Şekil 1).



Şekil 1

Kemik iliği iğne biyopsisi örneğinde genellikle normosellüler ilik dokusu görülüyor. Eritroid hücrelerde artışın yanısıra megakaryositlerdeki aşırı azalma dikkati çekiyor.  
H+E x 60.

Ferrokinetik çalışmalardan total kan hacmi 3412 cc, plazma demir klerensi 110 dakika (normali 60-120 dakika) olarak bulundu.

Eritrosit demir inkorporasyonu 7, 9 ve 11. günlerde sıra ile % 138, % 139 ve % 136 olarak bulundu (Normali 7 ve 10. günlerde % 80 ilâ % 90).

Şeker-su testi ve asit-Ham testi normaldi.

Daha önce alınan lenf düğümü biyopsisi Tbc ile uyumlu olarak rapor edildi.

Hasta serviste yattığı sürede kanaması için toplam 8 Ü torbada taze kan verildi. Hastanın kanaması belirgin bir şekilde azaldı. Lenfadenit Tbc için, Tbc tedavisine alındı. Decadurabolin verilerek kontrole gelmek üzere taburcu edildi. Daha sonraki kontrol muayenesinde trombositopenisi devam etmekte idi. Trombosit yaşam süresi ve kemik iliği tekarından sonra steroid tedavisi planlandı. Ancak hasta bu tetkikleri kabul etmedi.

### *Tartışma*

Trombositopenik purpura nadir olmayan bir durum olup, çeşitli nedenlere bağlı olabilir. Bu nedenlerin başında kronik idyopatik trombositopenik purpura gelir. Bu hastalıkta trombositler immunolojik nedenlere bağlı olarak periferde çabuk yıkılırlar.<sup>6</sup> Ancak kemik iliğinde megakaryositler normal veya çoğu zaman artmıştır. Halbuki hastamızda hem aspirasyon ve hem de kemik iliği biyopsisi ile megakaryositlerin ileri derecede azaldığını veya görülmediğini saptadık. Bu nedenle hastamızda idyopatik trombositopenik purpura tanısı ihtimal dahilinde görülmemektedir. Hastanın trombositopenisinin devamlı olması siklik trombositopeniye uymamaktadır.

Hastamızın hikayesinde megakaryositleri selektif olarak suprese edebilen tiazid grubu diüretikler, estrogen hormonlar veya alkol alınmasının olmaması, ilaçlara bağlı megakaryosit azalması ihtimalini ekarte ettirmektedir.<sup>7</sup>

Hastamızda düşünülmesi gereken diğer bir ihtimal Aplastik Anemidir. Gerçekten hastamızda zaman zaman bulunan lökopeni, anemi ve trombositopeni bu ihtimalle kolayca açıklanabilir. Ancak hastamızın kemik iliği biyopsisi hiposelüler olmayıp, aksine eritroit hücrelerde artma saptanmıştır. Buna ek olarak yapılan ferrokinetik çalışmalarda demirin plazma klerensi normal sınırlarda ve demirin eritrositlere inkorporasyonu artmış olarak bulunmuştur. Bu bakımdan hastamızdaki bu bulguları aplastik anemi ile açıklamak çok zor görünmektedir.<sup>8</sup> Hastamızdaki anemi kan kaybına bağlı görünmektedir. Kemik iliğinde depo demirinin oldukça azalması bu görüşün lehinedir.

Hastamızda paroksizmal nokturnal hemoglobinüri tanısı için yapılan testler negatif bulunmuştur.<sup>9</sup>

Hastamızın yaşı, konjenital malformasyonların bulunmaması, konjenital amegakaryositik trombositopeniyi ekarte ettirmektedir.<sup>10</sup>

Hastamızda saptadığımız diğer bir ilginç yön Tbc lenfadenitin bulunmasıdır. Ancak hastamızın genel durumunun iyi olması, ateşinin bulunmaması dissemine tuberkulosis bulunması ihtimalinin aleyhindedir. Diğer taraftan yeterli anti-Tbc tedaviye rağmen trombositopeninin devam etmesi, tüberkülozun etyolojide rol oynaması ihtimalini azaltmaktadır.

Bu nedenlerle hastamızda saptadığımız amegakaryositik trombositopeniyi idyopatik olarak kabul ettik. Literatürde, çok az olgu rapor edilmiştir.<sup>1-5</sup> Bir vakada amegakaryositik trombositopeni ile beraber sistemik lupus erytematosus saptanmış.<sup>2</sup> Ancak patogenetik yönden bir araştırma yapılmamıştır. Bir olguda ise gerek serum ve gerekse idrarda trombopoetik aktivite bulunmamıştır. Yazarlar bu olguda stem hücrelerinin farklılaşmasında bir bozukluk olabileceğini ileri sürmüşlerdir.<sup>4</sup> Literatürdeki diğer olgularda megakaryosit azalmasına bir neden bulunmamış ve olgular idyopatik olarak kabul edilmiştir.

Vakamızda patogenetik bir araştırmayı henüz yapamadık. Ancak gerek immunolojik yönden ve gerekse stem hücresi farklılaşması yönünden araştırılması yerinde olacaktır.

### Özet

İdyopatik amegakaryositik trombositopenik purpuralı bir olgu takdim edilerek, literatürde çok nadir olarak rapor edilen bu durum kısaca tartışıldı.

### KAYNAKLAR

1. Quattrin, N., Scalfi, L.: Fatal subacute immuno-thrombocytopenia due to pure megakaryocytary aplasia. *Acta Haematol.* 29: 187,1963.
2. Griner, P. F., Hoyer, L. W.: Amegakaryocytic thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Arch. Intern. Med.* 125: 328,1970.
3. Kim, H. D., Boggs, D. R.: A patient with apparent idiopathic Amegakaryocytic thrombocytopenia. *Am. J. Hemat.* 9: 117,1980.
4. Hirs, E. H., Vogler, W. L., McDonald, T. P., Stein, S. F.: Acquired hypomegakaryocytic thrombocytopenic purpura. *Arch. Intern. Med.* 140: 721,1980.
5. Patroni, F., Armani, U., Boccaccio, P.: Chronic hypomegakaryocytic thrombocytopenia: Report of three cases. *Riv. Emoter. Immunoematol.* 22: 53,1975.

6. McMilan, R.: Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N. Engl. J. Med.* **304**: 1135,1981.
7. Wintrobe, M. M., Lee, G. R., Boggs, D. R., Bithell, T. C., Athens, J. W., Foerster, J.: "Clinical Hematology", 7th ed. Philadelphia, Lea and Febiger, 1974.
8. Silver, B. J., Zuckerman, K. S.: Aplastic Anemia. Recent Advances in Pathogenesis and Treatment. *Med. Clin. N. Amer.* **64**: 607, 1980.
9. Rosse, W. F.: Paroxysmal nocturnal hemoglobin-uria in aplastic anemia. *Clin. Haematol.* **7**: 541,1978.
10. Hall, J. G., Levin, J., Kuhn, J. P., Ottenheimer, E. J., van Berkum, K. A. D., McKusick, V. A.: Thrombocytopenia with absent radius (TAR). *Medicine (Baltimore)* **38**: 411,1969.

# Ankara'nın Çeşitli Semtlerinde Yaşayan Ellibeş Yaş Üstü Nüfus Grubundaki Bireylerin Beslenme Alışkanlıkları ve Sağlık Durumları

Dr. Suna Baykan\* / Dr. Gülden Pekcan\*\*

## Giriş

Ülkemizde 55 yaş grubunda 3.7 milyon kişi bulunmakta olup, tüm toplumun % 9.1'ini kapsamaktadır. Bu oranın % 4.3'ünü erkekler, % 4.8'ini ise kadınlar oluşturmaktadır.<sup>1</sup>

Yaşlılık döneminde oluşan bazı fonksiyonel bozukluklar sonucu bireyin verimi düşmekte, çeşitli hastalıklar görülmekte ve yaşam süresi kısalmaktadır. Toplumumuzda yaşlıların sayıları ve toplum içindeki oranları giderek artmaktadır. Yaşlıların sorunlarının yaşlı olmayanlarca bilinmesi gerekmektedir.

Bu araştırmanın amacı, Ankara'nın çeşitli semtlerinde yaşayan ellibeş yaş üstü nüfus grubundaki bireylerin beslenme alışkanlıklarını, sağlık durumlarını ortaya koymaktır.

## Araştırma Yöntemi ve Araçları

Araştırma Ankara'nın çeşitli semtlerinde (Çankaya, Ayrancı, Yenimahalle, Altındağ) yapılmıştır.

Örnek seçiminde gelişigüzel örnekleme yöntemi kullanılmıştır. Örnek seçimi sonucunda 55 yaşında toplam 1000 denek (499 erkek ve

\* Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Öğretim Üyesi.

\*\* Hacettepe Üniversitesi Beslenme ve Diyetetik Bölümü Öğretim Görevlisi.

501 kadın) araştırma kapsamına alınmıştır. Deneklerin beslenme alışkanlıklarıyla sağlık sorunları arasındaki ilişkiyi saptamak için soruşturma yöntemiyle anket formu uygulanarak veriler toplanmıştır.

Deneklerin vücut ağırlıkları ve boy uzunlukları elde taşınabilir banyo terazisi ve mezür kullanılarak saptanmış ve standart değerlerle karşılaştırılmıştır.

### Bulgular

55 yaş ve üzeri 1000 denekte araştırma yapılmıştır. Deneklerin 499'u erkek (% 49.9), 501'i (% 50.1) ise kadındır. Deneklerin % 89.4'ü 55-70 yaşları arasındadır.

**Deneklerin Ev ve Aile Durumları:** Deneklerin % 69.6'sı evli; % 25.7'si dul, % 4.7'si ise boşanmış veya eşinden ayrı yaşamaktadır. Yaşlıların % 22.1'i okur yazar değildir. Mesleklerde ise kadınların % 82.0'si ev kadını olup, erkeklerin % 42.3'ü emeklidir. % 41,9 oranında ise diğer meslek grupları yer almaktadır. Ailede birey sayısı 1-2 olanlar % 33.7, 3-4 olan ise % 91.2 oranındadır. Hiç çocuğu olmayan aile oranı % 9.9 olup, 2-4 arası çocuğu olanlar ise % 77.8'dir.

Tüm deneklerin % 47.9'u gelirini kendisi, % 11.6'sı çocuklarından, çok düşük bir oranı ise (% 2.4'ü) çeşitli kurumlardan sağlamaktadır. Yaşlıların % 79.5'i kendi evinde geri kalamı ise kirada oturmaktadır. Evlerin % 98.4'ü elektrikle aydınlatılmakta, evlerin % 96.4'ünün ayrı mutfağı % 93.1'inin evde buzdolabı, % 86.4'ünün fırını, % 85.2'sinin düdüklü tenceresi bulunmaktadır. Yemekler ise % 64.0 oranında tüp gaz kullanılarak pişirilmektedir.

**Deneklerin Sağlık Durumları:** Deneklerin vücut ağırlıklarının ideal ağırlık ölçülerine göre durumu Tablo I de görülmektedir.

TABLO I  
DENEKLERİN VÜCUT AĞIRLIKLARININ İDEAL AĞIRLIK ÖLÇÜLERİNE GÖRE DURUMU

Standarta Göre Vücut Ağırlığı	Erkek		Kadın		Toplam	
	Sayı	%	Sayı	%	Sayı	%
Zayıf	31	6.2	18	3.6	49	4.9
Normal	212	42.5	141	28.1	353	35.3
Hafif Şişman	177	35.5	232	46.3	409	40.9
Şişman	79	15.8	110	22.0	189	18.9
<b>Toplam</b>	<b>499</b>	<b>100.0</b>	<b>501</b>	<b>100.0</b>	<b>1000</b>	<b>100.0</b>

$\chi^2$  : 30.026      SD: 3      P < 0.01



Erkek ve kadınların ağırlıkları arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ( $P < 0.01$ ). Kadınlarda şişmanlık oranı daha fazladır.

Deneklerin % 81.4'ünde gözle görülür bir sakatlık durumu görülmemiştir. Diğerlerinde vücut deformasyonları ve göz bozuklukları saptanmıştır. Deneklerin son bir ayda doktora gidenlerinin oranı % 37.9'dur. Hekim tarafından % 32.1 oranında kendilerine diyet önerilen 356 kişinin hastalıklarına göre dağılımları Tablo II'de gösterilmiştir.

**TABLO II**  
YAŞLILAR ARASINDA DİYET YAPMAYI GEREKTİREN HASTALIKLARIN DAĞILIMI (n = 356)

Diyet Gerektiren Hastalık	Erkek	Kadın	Toplam	
	Sayı	Sayı	Sayı	%
Kalp Hastalıkları	43	37	80	8.0
Hipertansiyon	29	47	76	7.6
Mide, Barsak Hastalıkları	55	32	87	8.7
Diabetüs Mellitüs	24	17	41	4.1
Karaciğer-Safra Hastalığı	14	6	20	2.0
Şişmanlık	7	17	24	2.4
Diğer	8	20	28	2.8
<b>Toplam</b>	<b>180</b>	<b>176</b>	<b>356</b>	<b>100.0</b>

Diyetin nasıl uygulanacağı ise % 50 hekim, % 29.3 oranında ise diyetisyen tarafından anlatılmıştır.

Deneklerin % 63.6'sının takma dişi vardır. Takma dişi olanların % 81.2'si takma dişle rahat ettiklerini söylemişlerdir. Günde bir kez diş fırçalayanların oranı % 34.1'dir.

**Deneklerin Beslenme Alışkanlıkları:** Deneklerin % 80.7'si günde üç öğün yemek yemekte olup, % 87.6'sı ayrı kaptan yemek yemektelerdir. Günde 2-4 bardak çay içenlerin oranı % 50.4, beş ve daha fazla bardak çay içenlerin oranı ise % 34.1'dir. Hiç sigara içmeyenlerin oranı % 52.6'dır.

Deneklerin % 73.0'ünün normal tuzlu, % 8.1'inin tuzsuz yedikleri saptanmıştır. % 46.9'unun ise diyeti engel olduğu için arada turşu, salamura gibi yiyecekleri, baharat tükettikleri görülmüştür.

Deneklerin bazı besinleri hergün tüketip tüketmedikleri sorulduğunda alınan cevaplar Tablo III'de görülmektedir.

Deneklerin % 49.6'sı günde 3-4 dilim, % 27.5'i ise 5-6 dilim ekme tüketmektedirler. Kullanılan yemeklik yağ ise % 40.6 oranında tereyağ

ve margarin, % 7.8 oranında ise bitkisel yağdır. Yemek pişirme yöntemi olarak % 23.0 oranında kavurma, % 15.2 oranında haşlama, % 13.7 oranında ise çiğden pişirme yöntemi kullanılmaktadır.

**TABLO III**  
**BAZI BESİNLERİN HERGÜN TÜKETİLME DURUMLARI (%)**

Besinler	Hergün Tüketme Durumu (%)		Bazen
	Evet	Hayır	
Süt	25.6	11.1	56.7
Yoğurt	55.9	3.0	39.6
Peynir	80.6	2.2	16.9
Kurubaklagil	28.4	3.4	66.1
Yumurta	25.4	4.0	46.4
Et ve türevleri	65.0	0.8	32.7
Tavuk, Balık	26.6	4.8	66.3
Sakatat	18.4	10.6	38.0
Makarna-Pilav	53.7	3.5	33.1
Taze Sebze	66.6	1.2	1.0
Taze Meyve	4.7	1.2	10.2
Hamur Tatlısı	0.1	6.3	30.7
Reçel, Bal, Şeker, Pekmez	48.7	10.4	34.7
Tereyağ, Margarin	30.3	13.7	34.0

### *Tartışma*

**Deneklerin Ev ve Aile Durumları:** Araştırmaya alınan deneklerin % 22.1'inin okur yazar olmadığı gözlenmiştir. Okur yazar oranının yükseklik nedeni ise örnekleme oluşturan deneklerin çoğunlukla kentsel alandan gelmeleri ve sosyo-ekonomik koşullarının yüksek oluşudur. Meslek gruplarına da bakıldığında kadınların % 41.1'ini ev kadınları oluşturmakta, bir mesleği olan kadınlar ise % 58.9 oranında bulunmuştur. Kentsel alanda araştırmanın yapılmasına bağlı olarak ailede birey sayısı 1-2 olanları % 33.7, 3-4 olan ise % 31.2 oranındadır. Yani beş ve daha fazla bireyi olan aile oranı % 35.1'dir. Kırsal alanda yapılan bir çalışmada beş ve daha fazla bireyi olan aile oranı % 52.6'dır.<sup>2</sup>

Denekler gelirlerini % 47.9 oranında kendileri sağlamaktadır. Geri kalan ise gelirlerini çocuklarından, az bir oranda çeşitli kurumlardan diğerleri ise bunların birkaçından sağlanmaktadır. Deneklerin % 79.5'i de kendi evinde kira ödemedi oturmaktadır. Yapılan bir çalışmada, yaşlıların barındığı kurumlarda geliri olmayanların oranı % 64.0'dır.<sup>3</sup> Bu araştırma ise deneklerin sosyo-ekonomik yönden fazla bir sıkıntıları olmadığını ortaya koymuştur.

Kırsal alanda yapılan çalışmalarda tüp gazı kullananların oranı düşük iken, bu çalışmada % 64.0 oranında tüpgaz kullanıldığı saptanmıştır.<sup>3,4</sup> Elektrik evlerin % 98.4'ünde bulunduğundan evde buzdolabı fırın kullanılma oranı da yüksektir. Düdüklü tencere ise % 85.2 oranında kullanılmakta olup, diğer çalışmalara göre bu oran daha yüksektir.<sup>3,4</sup>

**Deneklerin Sağlık Durumları:** Deneklerin ağırlıkları ideal ağırlık ölçülerine, göre kıyaslandığında kadınların % 68.3'ünün, erkeklerin ise % 51.3'ünün normalin üzerinde ağırlığa sahip oldukları bulunmuştur. Şişmanlık, ilerlemiş ülkelerin bir sorunu olmakla beraber<sup>5</sup>, ülkemizde de kadınlar arasında daha çok olmak üzere görülmektedir.<sup>3,6,7</sup> İleri yaşlardaki şişmanlığın nedenleri olarak araştırmacılar, fiziksel uğraşlardaki azalmaya karşın bireyin beslenme alışkanlığını değiştirmediklerini öne sürmektedirler.<sup>8,9</sup> Çoğu kez 40 yaşa gelmiş kişiler ekonomik yönden daha iyi duruma geldiklerinden daha fazla yeme, buna karşın daha az enerji harcamaktadırlar. Bu araştırmada bu bulguları desteklemektedir.

Son bir ay içinde doktora gitme oranı ise % 37.9'dür. Yaş ilerledikçe yaşının sağlığı ile ilgisi azalmakta ve evdeki tedaviye cevap alınmazsa hekime gitme düşünülmektedir. Halbuki yaşlıların periyodik olarak sağlık kontrollerinden geçirilmesi gereklidir.<sup>5,9</sup>

Yaşlılarda sindirim sistemi ile ilgili hastalıklar birinci derecede % 8.7 oranında görülmektedir. Diş sağlığının iyi olmaması, (ki % 63.6 oranında takma dişi olan yaşlı bulunmaktadır) karbonhidratlı ve yağlı besinlerin çok tüketimi ile tek yönlü bir beslenmenin olması<sup>10</sup>, yanlış pişirme uygulamaları ve yağda kızartma, parazitlerin varlığı da bu bulguların görülmesine bir neden olabilmektedir.<sup>10,11</sup>

İkinci derecede damar hastalıkları (% 8.0) ve hipertansiyon (% 7.6) saptanmıştır. Bu durum erkeklerde % 49 kadınlarda % 50.9 ile başta gelmektedir.<sup>12</sup> Etimesgut kırsal bölgesinde 1976 yılında incelenen 605 kişiden % 6.6'sında koroner kalp hastalığı saptanmıştır.<sup>13</sup> Aynı bireyler 1979 yılında tekrar incelendiğinde koroner kalp hastalığı oranının % 15.6'ya çıktığı görülmüştür.<sup>14</sup> Huzur evinde kalan yaşlıların % 3.4'ü diyabetli olup, diyet yaparak hastalıklarını kontrol altında tuttuklarını belirtmişlerdir.<sup>3</sup> Deneklerin hastaneye müracaat etmedeki kolaylıkları bu hastalığın tanısının konmasında etkin olmuştur (% 4.1).

**Deneklerin Beslenme Alışkanlıkları:** Deneklerin % 80.7'si günde üç öğün düzenli yemek yemekteler. Baykan<sup>2</sup>, çalışmasında üç öğün düzenli yemek yiyenlerin oranını % 73.1 bulmuştur. Yemekler % 87.6 oranında ayrı kaptan yenmektedir.

Günde 2-4 bardak çay içenlerin oranı % 50.4, beş ve daha fazla bardak çay içenlerin oranı ise % 34.1'dir. Baykan<sup>2</sup> çalışmasında günde 2-5 bardak çay içenleri % 48, altı ve daha fazla bardak çay içenleri ise % 27.5 olarak saptamıştır. Çayı çok tüketen ülkelerde bunun kalp hastalıkları üzerine kötü bir etkisinin olmadığı, bazı hallerde ise önerilebileceği söylenmektedir.<sup>15</sup> Ancak çayın ve kahvenin sık içilmesi vücuda alınan saflandırılmış karbonhidrat miktarını çoğaltmaktadır.<sup>16</sup> Bu da bir yerde şişmanlığa neden olmaktadır (Tablo I).

Ölçülemeyen bir cevap olmakla beraber deneklerin % 73'ünün normal tuzlu ve % 8.1'inin ise tuzlu yedikleri saptanmıştır. Deneklerin % 46.9'u ise diyeti engel olduğu için arada sırada turşu gibi salamura yiyecekler ve baharat tüketmektedir. Bilindiği gibi sodyum klorür kan basıncını arttırmaktadır.<sup>17</sup> Hipertansiyonlu oranının % 7.6 olması denekler arasında yasaklamanın gereğini vurgulamaktadır. Hergün tüketilen besinlerin başında peynir gelmektedir bunu taze sebze, et ve türevleri, yoğurt, pilav, makarna izlemektedir (Tablo III). Deneklerin kentte yaşamaları devamlı bir emekli gelirlerinin olması besin tüketimlerini pek etkilememektedir. Diyet uygulaması gerekli olanlarda diyetlerin gereği bu besinlerden uygun olanını seçme özgürlüğüne sahip olmaktadır. Kırsal kesimde ve kurumlarda yapılan çalışmalarda denekler istediklerini özgürce seçememekten yakınmışlardır.<sup>2,3,11</sup>

### *Sonuç ve Özet*

Araştırma sonuçları, araştırma kapsamına giren bölgede yaşayan 55 yaş üzerindeki kimselerin bazı beslenme ve sağlık sorunları olduğunu ortaya koymuştur. Sağlık sorunlarının başlıcaları sindirim sistemi hastalıkları, kalp damar hastalıkları, hipertansiyon ve diabetir. Sindirim sistemi hastalıkları % 8.7 oranında saptanmıştır. Nedeni ise diş sağlığının iyi olmaması, karbonhidratlı ve yağlı besinlerin çok tüketimi ile tek yönlü bir beslenmenin olması, yanlış pişirme uygulamaları ve yağda kızartma, parazitlerin varlığıdır.

Bu yaş grubundaki hipertansiyon, kalp damar ve diyabet gibi hastalıkların en önemli etkeninin şişmanlık olduğu sanılmaktadır. Araştırmaya katılan kadınların % 68.3'ünün, erkeklerinin ise % 51.3'ünün normalin üzerinde ağırlığa sahip oldukları bulunmuştur. İleri yaşlardaki şişmanlığın nedenleri olarak araştırmacılar, fiziksel uğraşlardaki azalmaya karşın bireyin beslenme alışkanlığını değiştirmedeğini öne sürmektedirler. Ayrıca yemek pişirme yöntemleri hatalıdır. Günlük besin tüketimlerinde de genç yaşlarına göre değişiklik yapmadıkları saptanmıştır.

Ellibeş yaş üstünde sağlığın korunması bazı önlemler almayı gerektirir. Periyodik sağlık muayeneleri hekim, hemşire, diyetisyen, sosyal çalışmacıların işbirliği ile birlikte incelemeleri, bu grubun kronik hastalıklardan korunmasında etkin olabilir.

#### KAYNAKLAR

1. 1975 Nüfus Sayımı DİE yayınları, Ankara.
2. Baykan, S.: Ankara'nın Çubuk İlçesi ve Köylerinde Kırk Yaş Üstü Nüfus Grubundaki Bireylerin Beslenme Alışkanlıkları ve Sağlık Durumları Üzerinde Bir Araştırma Doçentlik Tezi. H. Ü. Sağlık Bilimleri Fak. Ankara, 1976.
3. Baykan, S.: Türkiye'de Yaşlıların Barındırıldığı Altı Kurumda Beslenme Durumu ve Bununla İlgili Bazı Faktörler. Beslenme ve Diyet Dergisi, 1: 167, 1972.
4. Uzel, A., Yücecan, S., Ekinciler, T., Özbayer, V.: Edirne İlinde Beslenme Araştırması I. Beslenme ve Diyet Dergisi, 2: 27, 1972.
5. Goth, E.: Aetiological Factors in Obesity. Proceedings. Nutrition Society, 32: 175, 1973.
6. Güneşli, U., Uzel, A.: Mamak Gaz Maske Fabrikası İşçilerinin Beslenme Durumu, Bunun Sağlık ve İşe Etkisi. Beslenme ve Diyet Dergisi, 2: 180, 1973.
7. Baysal, A.: Kentleşme ve Mevsimlere Göre Beslenme Durumunda Değişmeler. Beslenme ve Diyet Dergisi, 4: 20, 1975.
8. Curtis, D. E., Bradfield, R. B.: Long-Term Energy Intake and Expenditure of Obese Housewives? Amer. J. Clin. Nutr., 24: 1410, 1971.
9. Montoye, H. J.: Estimation of Habitual Physical Activity by Questionnaire and Interview. Amer. J. Clin. Nutr., 24: 1113, 1971.
10. Toker, Ç.: Ankara'nın Abidinpaşa, Samanlık Bağları, Tuzluca Yır Bölgesinde Yapılan Ağız Sağlığı Araştırması, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Toplum Hekimliği Kürsüsü Ana Çocuk Sağlığı Dispanseri Çalışması (Yayımlanmamış), 1974.
11. Uzel, A., Baykan, S., Güneşli, U., Biliker, T.: Ankara Etimesgut Köysel Bölgede Beslenme Araştırması Beslenme ve Diyet Dergisi, 2: 97, 1973.
12. Hayati İstatistikler, İl ve İlçe Merkezlerinde Ölümler 1974 DİE yayını No. 794. Ankara 1977.
13. Ağrıdağ, G.: Kırsal Bölgede Kalp Hastalığı Prevalansı. Uzmanlık Tezi. H. Ü. Toplum Hek. Enstitüsü, 1976.
14. Duruk, Ç.: Yapracık Sağlık Ocağı Bölgesinde Beş Köyde Yapılan Koroner Kalp Hastalıkları İzleme Araştırması. Uzmanlık Tezi. H. Ü. Toplum Hek. Enstitüsü, 1979.
15. Mgaloblishvili, E.K. Tsutsunava, A. Ya.: Use of Green Tea Infusion in Hypertension. Nutrition Reviews and Abstracts. 43: 504, 1973.
16. Bennet, A. E.: Sugar Consumption and Cigarette Smoking. Lancet, 1: 1011, 1970.
17. Dahl, L. K.: Salt and Hypertension Amer. J. Clin. Nutr. 25: 231, 1972.

# HLA Antijenlerinin Malign Melanoma ile İlişkisi

**Dr. Tülin Akan\***

## *Giriş*

**B**azı hastalıklarla, Major Histokompatibilite antijenleri HLA arasındaki ilişkiyi araştıran yoğun çalışmalar yapılmaktadır. Bu çalışmalar farelerin major Histokompatibilite kompleksi ile virütik orijinli lösemiler, spesifik otoimmün hastalıklar ve spesifik immün reaksiyonlar arasındaki genetik bir bağın gösterilmesiyle başlamıştır.

Başlangıçta HLA antijenleri ile malign hastalıklar arasında zayıf bir ilişki olduğu gözlenmişse de son zamanlardaki çalışmalarda HLA antijenleri ile ilişkinin yüksek olduğu rapor edilmektedir.<sup>3, 7, 12, 19</sup>

Biz de bu çalışmamızda Malign Melanomalar ile HLA antijenleri arasındaki muhtemel olan ilişkiyi saptamak amacı ile, Malign Melanomalı hastalarda HLA- A,B,C lokus antijenlerinin tiplendirilmesini yaptık.

## *Gereçler ve Yöntem*

Çalışma HLA- A,B,C, lokus antijenleri ile Malign Melanomalar arasındaki ilişkiyi araştırmak için Londra'da Royal Marsden Hastanesi Deri Hastalıkları kliniğinde, Londra Hastanesi Tıp Fakültesi İmmunoloji kliniğinin olanaklarından faydalanılarak yapılmıştır.

Hastaneye başvuran ve kendilerine klinik ve histopatolojik olarak kesin Malign Melanoma tanısı konulan 20 hasta ve kontrol olarak doktor, hemşire ve laboratuvar personeli arasından rastgele seçilmiş 54 sağlıklı kişi çalışmanın kapsamına alınmıştır. Hasta ve kontrollerin İngiliz asıllı olmalarına dikkat edilmiştir.

Malign melanomalı 20 hastadan 7'si erkek, 13'ü kadındı. Hastaların yaşları 32-77 arasında değişiyordu, Kontrol olarak seçilen 54 vakanın 27'si kadın, 27'si erkekti.

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Bölümü Öğretim Üyesi.

HLA sistemin antijenleri yaş ile değişmediği için kontrol grubundaki vakalarda yaş ayırımı yapılmadı.

Hastaların cins, yaş, lezyon lokalizasyonları Tablo I, II'de görülmektedir.

TABLO I  
MALİGN MELANOMA VAKALARI

Soyadı Adı	Yaş	Cins	Lezyonun Yeri	Tipi	İnfiltrasyon düzeyi	Kalınlığı	Evre
A. H.	44	K	Sol bacak	Y.Y.M.	4	0.5 mm	1
S. E.	76	E	Sağ ayak tabanı	Y.Y.M.	4	0.7 mm	1
B. B.	43	K	Sol yanak	N.M.	3	1.5 mm	1
V. S.	77	K	Sol ayak bileği	Y.Y.M.	4	2 mm	1
F. R.	60	E	Sağ ayak bileği	N.M.	4	4 mm	1
N. N.	53	K	Sol baldır	N.M.	5	2.5 mm	1
J. M.	48	E	Sağ alın	N.M.	4	0.7 mm	1
K. L.	70	K	Sırt	Y.Y.M.	4	0.9 mm	1
D. I.	32	K	Sağ alın	Y.Y.M.	4	0.5 mm	1
J. H.	37	K	Sağ el baş parmağı	Y.Y.M.	4	1.9 mm	1
M. H.	53	K	Sağ bacak	Y.Y.M.	3	0.51 mm	1
A. G.	68	K	Sağ alın	Y.Y.M.	3	1.2 mm	1
D. E.	35	E	Karın duvarı	Y.Y.M.	3	1.5 mm	1
D. O.	67	K	Sol omuz	Y.Y.M.	4	1.3 mm	1
B. C.	47	E	Gövde	N.M.	4	8 mm	1
D. C.	71	K	Sol yanak	N.M.	5	0.5 mm	1
E. B.	35	K	Sol ön kol	Y.Y.M.	5	10 mm	1
M. B.	57	E	Gövde	N.M.	5	4 mm	1
L. C.	64	K	Sağ baldır	Y.Y.M.	5	1.2 mm	1
E. K.	67	E	Sternum	N.M.	4	0.7 mm	1

Y.Y.M. : Yüzeysel yayılan melanoma

N.M. : Noduler Melanoma.

TABLO II  
PRİMER MELANOMA LEZYONLARININ LOKALİZASYONU

Yanak	Boyun	Alın	Şakak	Burun	Kulak	Göz Kenarı	Çene Dudak	Saçlı Deri	Gövde	Kol	Bacak	El	Ayak
2	-	3	-	-	-	-	-	-	6	1	4	1	3

HLA tiplendirilmesinde Lenfositotoksisite testi kullanıldı.

Kullandığımız metot Harris ve Ukacjofonun metodunun modifiye edilmiş şeklidir.<sup>9</sup>

HLA tiplendirilmesi hastalardan ve kontrollerden taze kan numuneleri kullanılarak yapıldı.

Antijenlerin tayini için saf lenfosit suspansiyonu kullanıldı.

Çalışmada A,B,C lokuslerine ait 55 HLA alleli 120 adet iyi karakterlenmiş anti serum kullanılarak belirlendi.

Kullandığımız anti serumların listesi Tablo III'de gösterilmiştir.

**TABLO III**  
**KULLANDIĞIMIZ ANTİSERUMLARIN LİSTESİ**

A LOKUS: 17 Antijen	B LOKUS: 31 Antijen	C LOKUS: 7 Antijen
A 1	B 7	CW 1
A 2	B 8	CW 2
A 3	B 13	CW 3
AW 19	B 14	CW 4
AW 23	B 17	CW 5
AW 24	B 18	CW 6
A 25	B 27	CW 7
A 26	BW 35	
A 28	B 37	
A 29	BW 38	
AW 30	BW 39	
AW 31	BW 41	
AW 32	BW 42	
AW 33	BW 44	
AW 34	BW 45	
AW 36	BW 47	
AW 43	BW 48	
	BW 49	
	BW 50	
	BW 51	
	BW 52	
	BW 53	
	BW 54	
	BW 55	
	BW 56	
	BW 60	
	BW 61	
	BW 62	
	BW 63	
	BW 4	
	BW 6	

Antijen sıklığının istatistiksel değerlendirilmesi beklenen değer, 5'den küçük olanlarda kesin khi kare önemlilik testi uygulanarak yapıldı.<sup>18</sup>



Hastalarla kontroller arasında istatistiksel fark gösteren antijenler için relatif risk aşağıdaki formüle göre hesaplandı.

$$\text{Relatif Risk} = \frac{axd}{bxc}$$

- a) Antijeni taşıyan hasta sayısı,
- b) Antijeni taşımayan hasta sayısı.
- c) Antijeni taşıyan kontrol sayısı.
- d) Antijeni taşımayan kontrol sayısı.

### Bulgular

Malign melanomalı hastalar kontrol grubu ile kıyaslandığında saptanan HLA antijenlerinin tiplendirme neticeleri Tablo IV'de gösterilmektedir.

TABLO IV  
HLA ANTİJEN SIKLIĞI

HLA	Malign melanoma			Kontrol	
	Total (20)	%		Total (54)	%
A 1	4/20	20	X <sup>2</sup> = 5.395 P < 0.05	27/54	50
A 2	11/20	55	X <sup>2</sup> = 0.274 P > 0.05	26/54	48.14
A 3	7/20	35	X <sup>2</sup> = 1.248 P > 0.05	12/54	22.22
A 9					
A 10					
A 11	1/20	5	P = 0.385 P > 0.05	6/54	11.11
Aw 19					
Aw 23	1/20	5	P = 0.824 P > 0.05	2/54	3.70
Aw 24	6/20	30	P = 0.962 P > 0.05	8/54	14.81
A 25				2/54	3.70
A 26				4/54	7.40
A 28	2/20	10	P = 0.805 P > 0.05	4/54	7.40
A 29	2/20	10	P = 0.882 P > 0.05	3/54	5.55
Aw 30	1/20	5	P = 0.706 P > 0.05	3/54	5.55
Aw 31	1/20	5			



TABLO IV'ün devamı  
HLA ANTİJEN SIKLIĞI

HLA	Malign melanoma		Kontrol	
	Total (20)	%	Total (45)	%
Bw 53				
Bw 54				
Bw 55	1/20	5	1/54	1.85
Bw 56				
Bw 57			1/54	1.85
Bw 58				
Bw 59				
Bw 60	2/20	10	8/54	14.81
Bw 61				
Bw 62			7/54	12.96
Bw 63				
Bw 4	10/20	50	30/54	55.55
Bw 6	18/20	90	46/54	85.18
Cw 1	1/20	5	1/54	1/85
Cw 2	2/20	10	5/54	9.25
Cw 3	2/20	10	14/54	25.92
Cw 4	6/20	30	12/54	22.22
Cw 5	4/20	20	11/54	20.37
Cw 6	1/20	5	5/54	9.25
Cw 7	9/20	45	17/54	31.48

20 Malign melanomalı hastanın dördünde (%20), 54 şahıstan oluşan kontrollerin ise yirmiyedisinde (%50) HLA-A1 antijenini tespit ettik ( $X^2=5.395$ ,  $p < 0,05$ ) relatif risk 0,25. idi.

### Tartışma

HLA antijenleri ile çeşitli hastalıklar arasındaki ilişki üzerinde son yıllarda çok durulmuş olup, bu yol ile pekçok hastalığın genetiği ve etyopatogenezi aydınlatılmaya çalışılmıştır.

HLA antijenleri ile insanlarda oluşan hastalıklar arasındaki ilişki birçok neoplastik hastalıklarda belirtilmiştir.<sup>10</sup>

Kronik miyeloid lösemi,<sup>13</sup> meme kanserlerinde,<sup>14</sup> Hodgkin hastalığında,<sup>1,21</sup> Nasofaringealkarsinoma,<sup>16</sup> Bronkojenik karsinomalarda,<sup>6</sup> genital sistemin Skuamoz Hücreli kanserlerinde,<sup>22</sup> Akut Lenfositik lösemilerde<sup>15</sup> ve diğer bir çok hastalıklarda HLA antijenleri ile bağlantı olduğu bildirilmiştir.

Malign melanoma ve HLA antijenleri arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalarda, HLA antijenleri ile malign melanoma arasında bariz bir ilişki olduğu gösterilememiştir.

Clark (1973) HLA -B5 antijeninin komplet yokluğunu, Van Wijck (1973) HLA-A9 antijenini yüksek, Lamın (1974) HLA B-7 antijenini düşük, Bergholtz<sup>2</sup> (1977) HLA-B27 ve DW-8'i hafif yüksek buldu. Fakat Bergholtz'un<sup>2</sup> bulgusu istatistiksel olarak önemli değildi.

Takasugi (1973), Cordon (1973), Singal (1974) ise yaptıkları çalışmalarda HLA antijenlerinin sıklığında önemli bir fark gösteremediler.<sup>2, 4, 5, 11, 17, 20, 23</sup>

HLA ve hastalıklar arasındaki ilişkileri belirten hipotezler iki grupta sınıflandırılabilir.<sup>8</sup>

1- HLA antijenlerinin bizzat kendilerinin rol oynadığı bir mekanizma.

2- HLA antijenleri (örneğin immün cevap geni gibi) ile bağlantılı olan bir gene bağımlı bir mekanizma.

Bu mekanizmalar deney hayvanlarında Major Histokompatibilite Kompleksine bağlanmış olan gen ürün ve fenomenleri, HLA ile ilgili hastalıklara karşı duyarlılık ya da dirence neden olabilirler Bunlar:

1- *Ir Genleri*: Belli antijenlere karşı cevap verme yeteneğini kontrol eden otozomal dominant gen grubudurlar ve birçok türlerde Major Histokompatibilite kompleksi içinde yer alırlar.

2- *Is Genleri*: Major Histokompatibilite kompleksi ile bağlantılı olan immün reaksiyon genleri olup, immün supresyonu kontrol ederler.

3- Target antijenleri yanı sıra Major Histokompatibilite komp-

leksisi içindeki genlerce kontrol edilen sitotoksik hücre sel immün reaksiyonlar.

4- Bazı virüslerce oluşturulan enfeksiyonlara duyarlılık ya da direnç

5- Kompleman zincirinin erken devresinde yer alan bazı kompleman komponentleri olup, bunlar major Histokompatibilite kompleksi içindeki genlerce kontrol edilirler.

HLA ile ilgili hastalıkların patogenezlerini açıklarken yukarıda belirtilen fenomenlerden bir ya da bir kaçının önemli rol oynadığı düşünülmektedir.

HLA antijenleri ile bağlantısı olan hastalıklar çok sayıdadır. Ancak bu hastalıklar arasında birtakım benzer noktalar vardır. Tüm bu hastalıkların immünolojik sanılan nedenleri bilinmemekte ya da pek az bilinmektedir. Genetik geçişleri de açık değildir.

Ayrıca HLA antijenleri ile hastalıklar arasındaki ilişkiyi açıklamada bağışık cevabın azlığı veya çokluğunun da rol oynadığı düşünülmektedir.

Bağışıklık cevabı az olduğunda hasta patojen ajana direnç gösterememekte, bağışık cevabın normalden çokluğunda patojene karşı antikorlar yanında oto antikorlar da meydana gelmektedir.

Özel immün cevap genlerinin de bazı hastalıklara karşı artan bir istidadı ortaya çıkardığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda Malign melanomalı hastalarda istatistiksel olarak HLA-A1 antijeninin frekansının düşük saptanışı, bu hastalığın immüno-genetik araştırmalarında önemli bir genetik marker olabilir, ve bu hastalığın ortaya çıkmasında sebep olucu ajanlara karşı duyarlılıkla bağlantılı olan genlerin varlığını akla getirmektedir.

### *Sonuç*

Çalışmamızda Malign Melanomalı 20 hastanın dördünde HLA-A1 antijenini saptadık.

Malign Melanoma, konakçı immün cevabının en önemli rol oynadığı kabul edilen Malign hastalıklardan biridir. Major Histokompatibilite sisteminin şimdiye kadar bilinen komponentlerinin spesifik immün reaksiyonlara katı bir etkisi olduğu düşünülmektedir.<sup>2</sup>

Biz belli bir HLA antijeninin önemli farklılığını tespit etmek amacı ile yaptığımız çalışmamızda, Malign melanomalı hasta grubumuzda HLA-A1 antijeninin kontrollere mukayesesinde frekansını düşük bulduk.

Çalışmamız az sayıda vaka grubunda yapıldığından, saptadığımız HLA-AI antijeninin düşük frekansının kesin bir değerlendirme yapmamıza yeterli olmadığı kanısındayız. Bu nedenle düşük saptadığımız HLA-AI antijeninin ileride yapılacak çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç vardır.

### Özet

Malign Melanomalar ile HLA-A-B-C lokus antijenleri arasındaki ilişkiyi saptamak için, 20 Malign melanomalı hastada HLA antijen dağılımını 54 kişiden oluşan kontrol grubundaki bulgularımızla mukayese ederek araştırdık.

Malign Melanomalı hastalarda HLA-AI antijeninin frekansını istatistiksel olarak önemli derecede düşük bulduk.

### KAYNAKLAR

1. Amiel, J. L.: Study of the Leucocyte Phenotypes in Hodgkin's disease, In: Histocompatibility Testing Edited by E. S. Curtoni, P. L. Mattiuz and R. M. Tosi Copenhagen: Munksgaard, 1967, p. 79.
2. Bergholtz, I., Brennhoud, O., Klepp, A., et al.: HLA antigens in malignant Melanoma. *Cancer* 39: 2342, 1977.
3. Braf, Z. F., Gazit, E., Many, M.: HLA-A and HLA-B antigens in transitional cell carcinoma of the bladder. *The Journal of Urology*, 122: 465, 1979.
4. Clark, D., et al.: Apparent HL-A5 deficiency in malignant melanoma. *Transplantation*. 15: 326, 1973.
5. Cordon, A.: HLA-A and Malignant Melanoma. *The Lancet*. 28: 938, 1973.
6. Dellon, A. L., Rogentine, G. N., and Chretien, P. B.: Prolanged survival in bronchogenic carcinoma associated with HL-A Antigens W-19 and HL-A5: a preliminary report. *J. Natl. Cancer Inst.*, 54: 1283, 1975.
7. Forbes, J. F.: Morris, P. J.: Leucocytes antigens in Hodgkin's disease. *Lancet*, 2: 849, 1970.
8. Garrison Fathman, C.: HLA and Disease Associations, *Mayo Clin Proc*. 53: 821, 1978.
9. Harris, R. and Ukaejiofo, E.: Rapid Preparation of Lymphocytes for tissue typing. *Lancet* ii: 327, 1969.
10. Harris R. J. Viza, D.: HL-A Leukaemia, and Leukamia associated antigens. *The Lancet* 2: 1134, 1971.
11. Lamm, L. V., Kissmeyer-Nielsen, F., et al.: HL-A and ABO antigens and malignant melanoma. *Cancer*, 33: 1458, 1974.
12. Marshall, W. H., Barnard, J. M., Buehler, S. K., Crumley, J. and Larsen, B., HLA in familial Hadgkin's disease. Results and a new hypothesis. *Int. J. Cancer*, 19: 450, 1977.
13. Mayers, Tongio, M. M., Bigel P.: Transfer of HL-A Antibodies from mother to child. *Nov. Rev. Fr. Hematol*. 15: 284, 1975.

14. Patel, R., Habal, M. B., Wilson, R.E., Birtch, A.G., and Moore, F.D.: Histocompatibility (HL-A) and Cancer of the breast. Association with antigen HL-A7. *Amer. J. Surg.* 124: 31, 1972.
15. Rogentine, G. N. Jr., Yankee, R. A., Gart, J. J., Nam, J., and Trapani, R. J.: HL-A antigens and disease, Acute lymphocytic leukemia. *J. Clin. Invest* 51: 2420, 1972.
16. Simons, M. J., Chan, S. H., Wee, G. B., Shanmugaratnam, K., Day, N. E., and de The, G. B.: Probable identification of an HL-A Second Locus antigen associated with high risk of nasopharyngeal carcinoma. *Lancet*, 1: 142, 1975.
17. Singal, D. P., Bent, P. B., Mc Culloch, P. B., Blajchman, M. A., and Mc Laren, R. G. C.: HLA antigens in malignant melanoma. *Transplantation* 18: 186, 1974.
18. Sümbüloğlu, K.: İstatistiksel Değerlendirme, Sağlık Bilimlerinde Araştırma Yöntemleri. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Toplum Hekimliği Bilim Dalı Yayını, 1976, s. 102.
19. Svegaard, A., Platz, P., Ryder, L. P., Nielsen, L. S., and Thomsen, M.: HL-A and disease association-a survey. *Transplant. Rev.* 22: 3, 1975.
20. Takasugi, M., Terasaki, P. I., Henderson, B., et al.: HL-A antigens in solid tumors. *Cancer Res.* 33: 648, 1973.
21. Tarpley, J. L., Chretien, P. B., Rogentine, G. N., Twomey, P. L., and Dellon, A. L.: Histocompatibility antigens and solid malignant neoplasms. *Arch. Surg.* 110: 269, 1975.
22. Twomey, P. L., Rogentine, G. N., and Chretien, P. B.: Lymphocyte function and HL-A frequency in gynecologic squamous cancer. A preliminary report. *Intern. Surg.*, 59: 468, 1974.
23. Vanwijck, R., and Bovillene, C.: HL-A antigens and susceptibility to malignant melanoma. *Transplantation* 16: 371, 1973.

# Kolon Yaralanmalarında Cerrahi Yaklaşım

**Dr. Yücel Arıtış\*** / **Dr. Ahmet Atalay\*\*** /  
**Dr. Seyfi Akşehirli\*\*\*** / **Dr. Yaşar Yeşilkaya\*\*\*\***

## Giriş

**K**olon yaralanmalarında uygulanan cerrahi yöntemler konusunda tartışmalar devam etmektedir. İkinci Dünya Savaşından önce kolon travmalarında, yaralanmanın bulunduğu kısmın primer olarak sütüre edilmesi, morbidite ve mortalite oranlarının çok yüksek seyretmesinin en önemli nedenidir.<sup>5</sup> Travmanın bulunduğu bölgeden veya bunun proksimalinden yapılan kolostomiler bu alanda, cerrahi yönden önemli ilerlemeler sağlamıştır.

Burada takdim edilen çalışmada, kolonda travması bulunan 36 olguda uygulanan tedavi yöntemleri ve özellikle bunlar arasında bulunan (Primer sütür+Eksteriorizasyon) tekniğinin yeri, ön rapor olarak sunulmaktadır.

## Materyal ve Metot

1977-1980 yılları arasında hastanemiz Genel Cerrahi bölümünde, kolon travması nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan 36 olgu çeşitli açılardan gözden geçirilmiştir.

Hastalar acil servise başvurdıklarında, uygun preoperatif hazırlıklar yapılırken, vital bulguları, peritonit ve şok belirtileri dikkatle araştırılmıştır.

Operasyon sırasında ise, yaralanmanın yeri ve özellikleri incelendi. Periton içerisindeki fekal kontaminasyonun derecesi, yaralanma ile tedavi arasında geçen süre de dikkate alınarak, uygun cerrahi girişiminde bulunuldu.

\* Kayseri Üniversitesi Gevher Nesibe Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Bölümü Doçenti.

\*\* Aynı Fakülte, Genel Cerrahi Bölümü Asistanı.

\*\*\* Aynı Fakülte, Genel Cerrahi Bölümü, Öğretim Görevlisi.

\*\*\*\* Aynı Fakülte, Genel Cerrahi Bölümü Profesörü.



*Klinik Bulgular ve Sonuçlar*

Olgularımızdan 30'u erkek, 6'sı ise kadın olup, yaş ortalaması 37'dir.

Yaralanmaların % 58'inin ateşli silahlara, % 14'ünün delici-kesici aletlere, % 14'ünün künt karın travmalarına, % 5.5'unun sigmoid volvulusuna, % 3'ünün ise kolon kanserine bağlı olduğu saptanmıştır.

Yaralanma yerleri incelendiğinde, % 41 ile transvers kolonun birinci sırayı aldığı görülmektedir. 36 olgunun 26'sında bir veya birden fazla, kolon dışı yaralanması saptanmıştır. 3 olguda ise multipl kolon lezyonları bulunmuştur.

Hastanın genel durumu, kontaminasyon derecesi ve lezyonun lokalizasyonuna göre, çeşitli cerrahi tedavi yöntemleri uygulanmıştır (Tablo I).

TABLE I  
KOLONDA TRAVMASI OLAN 36 OLGUYA UYGULANAN CERRAHI TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Cerrahi Tedavi Yöntemleri	Olgu Sayısı	%
1. Grup : Primer Sütür	2	6
2. Grup : Primer Sütür + Çekostomi	8	22
3. Grup : Primer Sütür + Eksteriorizasyon	10	28
4. Grup : Primer Kolostomi	10	28
5. Grup : Rezeksiyon + Kolostomi	3	8
6. Grup : Hartmann Prosedürü	3	8
Toplam	36	100

Primer sütür + Eksteriorizasyon tekniği uygulanan 10 olguda travma ile tedavi arasında geçen süre, ortalama 4 saat kadardır. Operasyonda gros kontaminasyon minimal olarak bulunmuştur. 10 olgudan ikisinde primer olarak konulan sütürlerde açılma görülmüş ve bu sütürler alınarak, eksteriorize kolon segmenti, kolostomi haline çevrilmiştir. Post-operatif dönemde bir olgu, gelişen şok akciğeri tablosuyla kaybedilmiştir. Geri kalan 7 olguda ise eksteriorize edilen kolon segmenti 10-12 günlük bir intervali takiben basit ve kısa süreli bir cerrahi girişimle, periton boşluğu içerisine yerleştirilmiştir.

Olgularımızda ortaya çıkan komplikasyonlar, uygulanan cerrahi tedavi yöntemlerine göre incelenmiştir (Tablo II).

Genel olarak en sık görülen komplikasyon yara infeksiyonudur. (% 30.5). Total mortalite oranı % 19.4 iken, primer sütür + Eksteriorizasyon grubunda bu oran % 10'dur (Tablo III).

TABLO II  
CERRAHİ TEDAVİ YÖNTEMLERİNE GÖRE KOMPLİKASYON SAYILARI

Komplikasyonlar	1. Grup	2. Grup	3. Grup	4. Grup	5. Grup	6. Grup	Toplam
Yara İnfeksiyonu	1	3	3	1	1	2	11
Kolonda Sütür Açılması	-	-	2	-	-	-	2
İnsizyonel Herni	-	-	1	1	-	-	2
İ. Abdominal Abse	-	-	-	1	-	-	1
İntestinal Obstruks.	-	-	-	1	-	-	1
Akciğer Komplikasyonu	-	1	1	1	-	-	3
Stres Ülseri	-	-	1	1	-	-	2
Septisemi	-	-	-	2	-	1	3
<b>Toplam</b>	<b>1</b>	<b>4</b>	<b>8</b>	<b>8</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>25</b>

TABLO III  
CERRAHİ TEDAVİ YÖNTEMLERİNE GÖRE MORTALİTE SAYILARI

Mortalite Nedeni	1. Grup	2. Grup	3. Grup	4. Grup	5. Grup	6. Grup	Toplam
Septik Şok	-	-	-	2	-	1	3
Hipovolemik Şok	1	-	-	-	1	-	2
Solunum Yetmezliği	-	1	1	-	-	-	2
<b>Toplam</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>7</b>

Hipovolemik şok nedeniyle eksitus olan olgulardan birincisinde hemotoraks, retroperitoneal hematoma, multipl ekstremitelere kırıklar mevcuttu. İkinci olguda ise dalak rüptürü ve jejunum perforasyonu vardı. Solunum yetmezliği nedenleri ise plevral ampiyem ve atelektaziydi.

#### Tartışma

Kolon yaralanmalarında cerrahi tedavi yönteminin seçilmesi konusunda tartışmalar devam etmektedir. Yaralanma alanının primer sütürle kapatılmasından, çeşitli tip kolostomilere kadar farklı yöntemler bu amaçla kullanılmaktadır. Hangi yöntem uygulanırsa uygulanırsa, kolon yaralanmalarında temel prensiplerden biri, intraperitoneal kontaminasyonun önlenmesidir.<sup>8</sup>

Deneysel çalışmalarda, travma ile cerrahi onarım arasında geçen sürenin morbidite ve mortalite üzerine direkt etkisi gösterilmiş olup, uygun olgularda primer sütürün ekstrerezizasyonla birlikte olsun veya olmasın, iyi bir cerrahi yöntem olduğu savunulmuştur.<sup>4</sup> Primer sütür

için bazı kriterler önerilmiştir. Bunlar, kolon yaralanmalarının soliter olması, yaralanma ile tedavi arasında geçen sürenin altı saatten az olması, peritoneal kontaminasyonun olmaması, birlikte yaralanan organ sayısının birden fazla olmaması, yaraların çapının 2 cm'den küçük olması ve hastaların şokta olmamaları gibi hususlardır.<sup>1, 2, 3</sup>

Ogilvie, yaralanan kolon segmentinin eksteriorizasyonu ile mortalite oranının azaltılabileceğini bildirmiştir.<sup>5</sup>

Samhori ve çalışma arkadaşları ise primer kolostomi yaptıkları 119 olguda mortalitelerinin bulunmadığını, ancak yara infeksiyonu komplikasyonuna sıklıkla rastladıklarını bildirmişlerdir.<sup>6</sup>

Todd ve çalışma grubu kolostomi kapatılmasındaki mortalite oranını % 0.9, morbidite oranını ise % 17 olarak rapor etmişlerdir.<sup>7</sup> Ancak diğer yazarlar, kolostomi kapatılmasındaki mortalite oranını % 4.5, morbidite oranını ise % 22 olarak bildirmektedirler.<sup>3, 4, 7</sup>

Son 25 yıllık süre içinde ise kolon travmalarının tedavisinde, farklı gruplar tarafından primer sütür + Eksteriorizasyon yöntemi kullanılmaktadır.<sup>3</sup> Bu yöntemde, yaralanan kolon segmenti debride edilip, iki tabaka halinde sütüre edilmekte ve mezokolonun avaskular bir segmentinden, sütür hattı distalinden bir pencere açılmaktadır. Sütüre edilmiş barsak kısmı bu bölgeden eksteriorize edilmektedir.

Postoperatif dönemde sütür hattından sızıntı olursa, sütürler alınarak travmaya uğramış bölge kolostomi haline getirilmektedir. Eğer bu alandaki yara iyileşmesi yeterli ise, 10-12 günlük bir periyodu takiben, barsak periton boşluğu içerisine yerleştirilmektedir.<sup>3</sup> Yaw ve çalışma arkadaşları bu yeni yöntemle, mortalitenin olmadığını, ancak morbidite oranının % 43 olduğunu bildirmişlerdir.<sup>8</sup>

Kolonda yaralanması olan 36 olguda yaptığımız bu çalışmada, mortalite oranının % 19.4, komplikasyon oranının ise % 69.4 olduğunu saptadık. Primer sütür + Eksteriorizasyon yapılan grupta mortalite oranı % 10 olup, mevcut olan tek mortalite de lezyonla direkt olarak ilgili değildir. Bu yöntemin tercih edilmesinin diğer bir nedeni de kolostomi kapatılması için ikinci bir operasyona gerek göstermemesidir. Bu şekilde kolostomi kapatılması ile ilgili olarak ortaya çıkabilecek komplikasyonlar da önlenmiş olmaktadır.

### Özet

1977-1980 yılları arasında, kolon travması olan ve çeşitli cerrahi tedavi yöntemleri uygulanan 36 hasta gözden geçirilmiştir. Bunlardan

10 olguya primer sütür tekniği, 10 olguya primer sütür + Eksteriorizasyon tekniği, 3 olguya rezeksiyon ve kolostomi, 3 olguya ise Hartmann prosedürü uygulanmıştır.

Bu çalışmada; ancak seçilmiş olgularda uygulanabilmekle birlikte, primer sütür ve eksteriorizasyon tekniğinin, mortalite oranının düşük olması ve kolostomi kapatılmasına ihtiyaç göstermemesi yönlerinden, diğer tekniklere göre tercih edilebilecek bir yöntem olduğu kanısına varılmıştır.

#### KAYNAKLAR

1. Abcarian, H., Lowe, R.: Colon and rectal trauma. Surg. Clin. North. Am., **58**: 519, 1978.
2. Haygood, F. D., Polk, H. C.: Gunshot wound of the colon. Am. J. Surg., **131**: 213, 1976.
3. Kirkpatrick, J. R.: Colon injuries. Surg. Clin. North Am., **57**: 67, 1977.
4. Matolo, N. M., Cohen, S. E., Wolfman, E. F.: Experimental evaluation of primary repair of colonic injuries. Arch. Surg., **111**: 78, 1976.
5. Ogilvie, W. H.: Abdominal wounds in the western desert. Surg. Gynecol. Obstet., **78**: 225, 1944.
6. Samhour, F., Grodsinsky, C., Fox, T.: The management of colonic and rectal injuries. Dis. Colon Rectum., **21**: 426, 1978.
7. Todd, G. J., Kutcher, L. M., Markowitz, A. M.: Factors influencing the complications of colostomy closure. Am. J. Surg., **137**: 749, 1979.
8. Yaw, P. B., Smith, R. N., Glover, J. L.: Eight years experience with civilian injuries of the colon. Surg. Gynecol. Obstet., **145**: 203, 1977.

# Ph<sup>1</sup> Kromozomu Pozitif Akut Lenfoblastik Leukemia\*

Dr. Ekrem Müftüoğlu\*\* / Dr. Emin Kansu\*\* /  
Dr. Servet Arıoğlu\*\*

Yakın zaman öncesine kadar, Ph<sup>1</sup> kromozomunun varlığı, nadir bazı durumlar dışında, kronik myelositik lösemi için karakteristik olarak kabul edilmiştir. Ancak 1970 senesinde Propp ve Lizzi'nin orijinal çalışmasından sonra, Ph<sup>1</sup> kromozomunun akut lenfoblastik leukemialarda da bulunabileceği anlaşılmıştır.<sup>1</sup> İki seride yapılan sistematik kromozom çalışmaları sonucunda erişkin akut lenfoblastik leukemiada % 25 oranında Ph<sup>1</sup> kromozomunun bulunduğu rapor edilmiştir.<sup>2,3</sup> Diğer taraftan kronik myelositik lökemialarda % 20 oranında akut lenfoblastik kriz oluşmaktadır.<sup>4</sup> Bu nedenlerle Ph<sup>1</sup> pozitif akut lenfoblastik leukemiala ile kronik myelositik leukemia arasındaki ilgi üzerinde yoğun araştırmalar yapılmaktadır.<sup>5</sup> Bu yazımızda Ph<sup>1</sup> kromozomu pozitif akut lenfoblastik leukemia tablosu ile gelen, daha sonra kronik myelositik leukemiaya dönüşen ve kısa zamanda tekrar lenfoblastik leukemia tablosu gösteren bir olgu takdim edilerek, Ph<sup>1</sup> kromozomu pozitif lenfoblastik leukemia ile kronik myelositik leukemia arasındaki ilgi tartışıldı.

## Vaka Takdimi

18.3.1981 tarihinde Ö. D. (1336275) 18 yaşındaki erkek hasta sağ ayağındaki şişlik ve halsizlik yakınmaları ile hastanemize müracaat etti. 3 ay öncesine kadar hiç bir şikayeti yokmuş. Bu tarihten itibaren halsizlik, nefes darlığı, ateş, kollarında ve ayaklarında ağrı olmaya başlamış. Bir defa fazla miktarda burun kanaması olmuş. Yatmadan 15 gün önce bu yakınmaları artmaya başlamış.

**Fizik İncelemede:** A: 37.1°C, N: 116/dakika, solunum: 24/dakika, K. B.: 120/80 mm Hg. bulundu. Deri ve mukozalar soluk renkte idi. Servikal, aksiller ve inguinal bölgede 0.2 x 0.2 cm ile 0.5 x 0.5 cm büyüklüğünde yaygın lenfadenopati mevcuttu. Karaciğer kosta kenarını 5 cm.,

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bölümü Çalışmalarından.

\*\* Aynı Fakülte İç Hastalıkları Bölümü Öğretim Üyesi.

dalak 9 cm geçmekte idi. Sternum basmakla hassas idi. Sağ tibia 1/3 distal ve lateralinde 5 x 7 cm büyüklüğünde ekimotik bir sahada, lokal duyarlılık, ısı artımı ve şişlik mevcuttu.

**Laboratuvar İnceleme:** idrar normal olarak bulundu. Hb değeri % 4.4 gm, beyaz küre sayısı 26.000/mm<sup>3</sup> bulundu. Formülde % 86 lenfoblast, % 14 lenfosit bulundu. Periferik kan yaymasında eritrositler normokrom normositer trombositler azalmış olarak bulundu. Kan üre azotu, kan şekeri ve karaciğer fonksiyon testleri normaldi.

**Akciğer Grafisinde:** Sağ parakardiyak bölgede, bronkopnömonik infiltrasyon saptandı. İdrar ve kan kültürlerinde üreme olmadı. Bacaktan alınan yara kültüründe Staph. Koagulaz (+) üredi. Kemik iliği aspirasyonu akut lenfoblastik leukemia için diyagnostik bulundu. Myelo peroxidase boyası negatif idi. Kemik iliği biyopsisinde yaygın blastik infiltrasyon saptandı.

**Hastanedeki Seyir:** Pnömoni ve bacadaki yara infeksiyonu için Penicillin + Gentamycin tedavisi verildi. Periferik yayma ve kemik iliği bulgularına göre akut lenfoblastik leukemia tanısı kondu. Hastaya haftada bir 2 mg Vincristin intravenöz ve ağız yolu ile günde 40 mg/m<sup>2</sup> Prednisolon başlandı. Hastanın pnömonisi ve ayaktaki ülseri iyileşti. Klinik semptomları düzeldi. Dalak 2 cm. ye kadar küçüldü. Hemoglobün tedricen % 13 gm'a kadar yükseldi. Ancak hastanın beyaz küre sayısı gittikçe artarak 60.000/mm<sup>3</sup>e kadar yükseldi. Formülde blast görülmemekle beraber, myeloid serinin genç hücreleri görülmeye başlandı (Myelosit, meta myelosit, çomak). Ancak kemik iliği normal sınırlarda idi. Bu esnada yapılan incelemede Ph<sup>1</sup> kromozomu pozitif olarak bulundu. Lökosit alkalin fosfatı düşüktü. 3 kür Vincristinden sonra tedavi kesildi. 15 gün sonraki kontrolünde Hb % 12 gr, B. K. 24.000/mm<sup>3</sup>, retikülosit 15.000/mm<sup>3</sup>, trombosit sayısı 150.000/mm<sup>3</sup> olarak bulundu. Formülde parçalı % 58, lenfosit % 7, bazofil % 7, eosinofil % 4, çomak % 13, myelosit % 5, metamyelosit % 6 olarak bulundu. Periferik yaymada eritrositler normokrom, normositerdi. Trombositler boldu. 17 gün sonraki ikinci kontrolünde blast sayısı % 48 olarak bulundu. Kemik iliği aspirasyonu başarısız oldu. Yapılan kemik iliği biyopsisinde diffüz blastik hücre infiltrasyonu tespit edildi. Fizik incelemede A: 38.5°C, KB: 120/70 mm Hg olarak bulundu. Karaciğer kosta kenarını 3.5 cm, dalak 15 cm geçmekte idi. Servikal, aksiller ve inguinal bölgede boyutları 0.5 x 0.5 cm ilâ 2 x 2 cm arasında değişen yaygın lenfadenopati tespit edildi. Periferik yayma ve kemik iliği biyopsi bulgularına dayanılarak blastik kriz tanısı kondu. Yapılan tedaviye rağmen hasta 8.7.1981 tarihinde öldü.

### Tartışma

Hastamız bize akut lösemi tablosu ile müracaat etti. Gerek klinik bulgular ve gerekse hücrelerin morfolojik görünüşleri akut lenfoblastik lösemi lehinde idiler. Yapılan histosimik çalışmalarda (Peroxidase) bu kanımızı teyit etti. Buna ek olarak hastanın Vincristin + Prednisolon tedavisine gerek klinik ve gerekse hematolojik olarak çok iyi cevap vermesi akut lenfoblastik leukemia'nın lehinedir. Bununla beraber ilginç olan husus, akut leukemia belirtilerinin kaybolması ile birlikte, beyaz küre artımı ve kronik myelositik leukemia için karakteristik periferik yayma bulgularının ortaya çıkmasıdır. Ayrıca Ph<sup>1</sup> kromozomun pozitif ve lökosit alkalin fosfataz düzeyinin düşük bulunması da kronik myelositik leukemia için karakteristik bulgulardır. Son senelerdeki bilgilerimizin ışığı altında, hastamızdaki bulguları aşağıdaki şekilde yorumlamak mümkündür.

Hastamız gerçekten Ph<sup>1</sup> kromozomu pozitif akut lenfoblastik leukemia idi, tedaviden sonra kronik myelositik leukemia'ya dönüştü. Literatürde akut lenfoblastik leukemia şeklinde başlayıp, daha sonra kronik faza dönüşen en aşağı 18 Ph<sup>1</sup> pozitif akut lenfoblastik leukemia olgusu yayınlanmıştır.<sup>6</sup> Bu vakalarda tedaviden 2 ilâ 36 ay sonra kronik faz meydana gelmiştir. Bizim hastamızda bu süre oldukça kısa olup periferik kan ve kemik iliğinde blastların kaybolmasından hemen sonra kronik fazın belirtileri ortaya çıkmıştır. Hastamızın Ph<sup>1</sup> pozitif akut lenfoblastik lökemia olması ihtimali lehinde diğer bir husus, hastamızın süratli bir klinik gidiş göstermesidir. Kronik myelositik lökemia için karakteristik olarak nispeten uzun kronik faz hastamızda müşahade edilmedi. Bununla beraber kronik myelositik lösemnin seyri çok değişik olabileceği gibi, bazı vakalar ilk defa blastik kriz şeklinde de kendisini gösterebilirler.

Diğer taraftan hastamızdaki bulguları başka bir şekilde açıklamak mümkündür. Hastamız Ph<sup>1</sup> kromozomu pozitif kronik myelositik lösemi idi, bize akut lenfoblastik krizle geldi. Bilindiği üzere kronik myelositik lösemi pluripotent stem hücrelerinin neoplastik transformasyonu sonucu meydana gelen neoplastik, klonal bir stemcell hastalığıdır.<sup>7</sup> Bazı olgularda kronik faz oluşmadan, lenfoblastik karakterdeki hücreler tabloya hakim olarak kendisini akut lenfoblastik lösemi şeklinde gösterebilir. Hastamızın süratli seyreden şekilde kronik myelositik lösemik belirtilerini göstermesi bu görüşün lehine alınabilir.

Bu görüşlerin ışığında hastamızın bulgularını her iki şekilde yorumlamak mümkün görünmektedir. Literatürde de akut lenfoblastik leukemia şeklinde başlayıp, kronik faza dönüşen vakalarda aynı tartışma söz

konusu olabilir. Ancak sistematik olarak kromozom analizi yapılan iki seride erişkin akut lenfoblastik leukemia olgusunda olguların % 25 inde Ph<sup>1</sup> kromozomu pozitif bulunmuştur. Ph<sup>1</sup> kromozomu pozitif olan olgularda prognoz daha kötü olmakta ve hastaların ancak % 50 sinde remisyan sağlanabilmektedir. Bu çalışmalardan Ph<sup>1</sup> kromozomu pozitif akut lenfoblastik leukemiaların ayrı özellikleri olan bir grup oluşturduğu sonucu çıkmaktadır. Ph<sup>1</sup> kromozomu pozitif akut lenfoblastik leukemia ile, Ph<sup>1</sup> pozitif kronik leukemia arasındaki ilişki ise henüz kesin olarak açıklığa kavuşmamıştır. Yukarıdaki tartışmalardan da anlaşılacağı gibi, bunlar tek bir hastalığın değişik safhaları olabileceği gibi, farklı hastalıklarda olabilir.<sup>8</sup> Bu hususun açıklığa kavuşması Ph<sup>1</sup> pozitif lösemilerin patogenezi anlamamıza yardımcı olabilir.

### Özet

Akut lenfoblastik leukemia tablosu ile gelen, Ph<sup>1</sup> kromozomu saptanan, tedavi ile kronik myelositik lösemi tablosu ortaya çıkan ve kısa zaman sonra tekrar akut lenfoblastik leukemia tablosu gösteren bir olgu takdim edildi. Ph<sup>1</sup> kromozomu pozitif akut lenfoblastik leukemia ile kronik myelositik leukemia arasındaki ilgi tartışıldı.

### KAYNAKLAR

1. Propp, S., Luzzi, F.: Philadelphia chromosome in acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 36: 353, 1970.
2. Bloomfield, C. D., Lindquist, L. L., Brunning, R. D., Yunis, J. J., Cozcia, P. F.: The Philadelphia chromosome in acute leukemia. *Virchows Archives, B.*, 29: 81, 1978.
3. Catovsky, D., Pirtman, S., O'Brein, M., Cherchi, M., Costello, C., Foa, R., Pearse, E., Hoffbrand, A. V., Janossy, G., Ganeshouuru, K., Greaves, M. F.: Multiparameter studies in lymphoid leukemias. *Am. J. Clin. Pathol.* 1979.
4. Canellos, G. P., DeVita, V. T., Whang-Peng, J., Carbone, P. P.: Hematologic and cytogenetic remission of blastic transformation in chronic granulocytic leukemia. *Blood* 8: 671, 1971.
5. Catovsky, D.: Ph<sup>1</sup> -positive acute leukemia and chronic granulocytic leukemia: One or two diseases? Annotation. *Br. J. Haematol.* 42: 493, 1979. ....
6. Rowley, J. D.: Ph<sup>1</sup> positive leukemia including chronic myeloid leukemia. *Clin. Haematol.* 9: 55, 1980.
7. Koeffler, H. P., Golde, D. W.: Chronic myelogenous leukemia-New Concepts. *N. Engl. J. Med.* 304: 1201, 1269, 1981.
8. Editorial: Philadelphia Chromosome Positive Leukemia. *Lancet.* i: 857, 1979.



# Koroner Venlerde Valvul Durumu

Dr. Sıddık Karatay\*

## Giriş

20'inci yüzyıl ortalarında valvula coronarius (Thebesian valvul) ve valvula vena cordis magna (Viessens valvul) hakkında bazı araştırmaların sonucu bildirilmiştir.<sup>1</sup> Ancak bu valvul'lerin mevcudiyeti, morfolojisi ve lokalizasyonu hakkında detaylı bilgileri ilk defa Hellerstein ve Orbison (1951)<sup>2</sup>, Cordier ve Heffez (1952)<sup>3-a</sup>, R. Sarrazin (1965)<sup>4</sup> vermişlerdir. Diğer koroner venlerde valvul'lerin olup olmadığı hakkında literatürde etraflı bir yayına rastlanmamıştır. Ancak D. V. Davies<sup>5</sup> kitabında vena cordis magna, media, minima ve posterior'un koroner sinus'a açıldığı yerde ekseriya valvul'lerin bulunduğunu belirtiyor.

Bu valvul ve valvula'ların koroner ven sirkülasyonunda rolleri olduğuna şüphe yoktur. Atrium ve ventrikül sistol ve diastollerinde koroner sinus ve diğer venler içindeki kan basınç farkları<sup>6</sup> ve sağ atriumda venöz basıncı arttıran patolojik hallerde valvul'lerin mekanik tesirleri olabileceği kabul edilebilir.

Arterial myokard infarktus'lerine göre çok daha nadir görülen venöz infarktus'lerin "Hemorrhagic myocardial infarction"<sup>7,8</sup> husule gelip gelmemesinde bu valvula'ların rolü bilinmemektedir.

Ayrıca son zamanlarda çok önemli ilerlemeler kaydedilen kataterizasyonda da bu valvul'lerin bilinmesinin yararlı olacağı düşünülmüştür.

Yukarıdaki düşüncelerle koroner venlerde valvul durumunu saptamak için bu araştırma yapılmıştır.

## Materyal ve Metot

37'si erkek ve 5'i kadın olmak üzere, formalinle fikse edilmiş 42 kalp üzerinde araştırma yapıldı. Bunlar 6-70 yaş arasında kişilere ait idi.

Koroner venler küçük göz makası ile açıldı, bazı hallerde ince sondakanül kullanıldı.

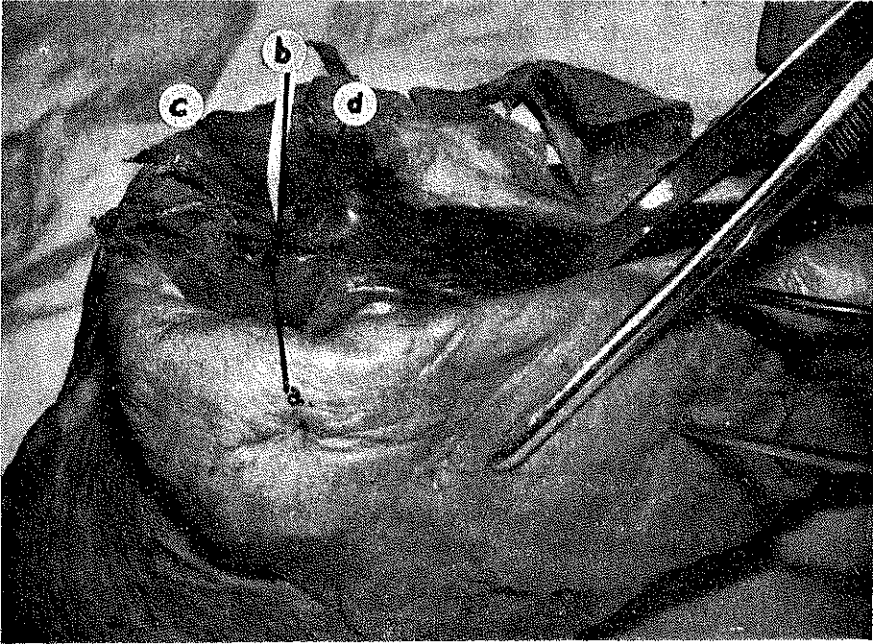
\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anatomi Bilim Dalı Öğretim Üyesi.

Evvela sağ atrium; arkadan vena cava'lar arası kesilerek açıldı ve atrium'un içinde sinus coronarius'un ostium'u ve valvula'sı gözden geçirildi. Coroner sinus sağ atrium'a katıldığı yerden itibaren dikkatle açıldı. Sinus coronarius'a katılan venlerin ostium'ları ve valvula'ları olup olmadığı tetkik edildi. Sonra vena cordis magna, media, minima, posterior ve obliqua atrii sinistra'nın (Marshall veni) coroner sinus'a katıldıkları yerden başlamak üzere lümenleri açılarak gözden geçirildi.

### *Bulgular*

#### **Valvula Sinus Coronarius:**

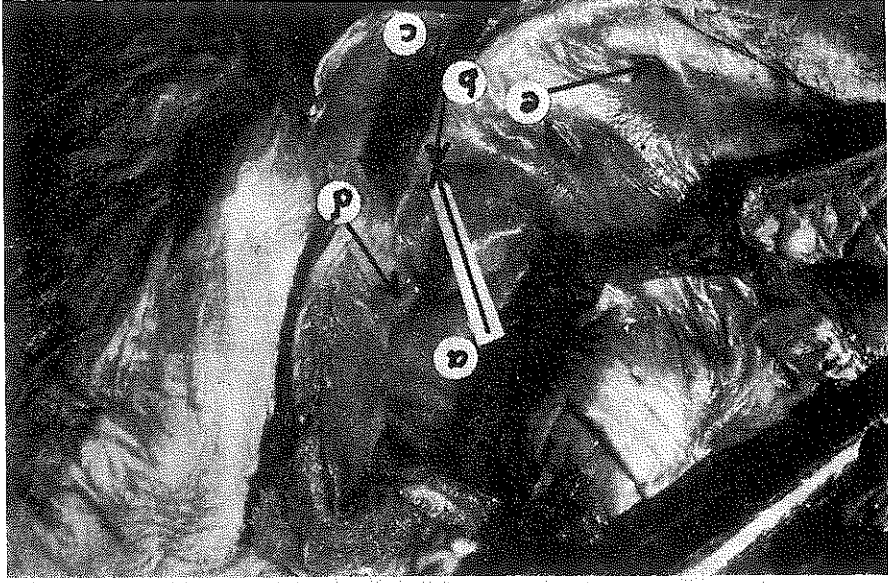
1) 6 kalbde % 14,3 coroner sinus'da valvul bulunmadığı veya tamamen rudimenter olduğu görüldü. Bunlardan birinde de coroner sinus ostium'unun sağ aşağıya doğru olan kısmı keskin bir kenar şekli almıştı (Şekil 1).



**Şekil 1**

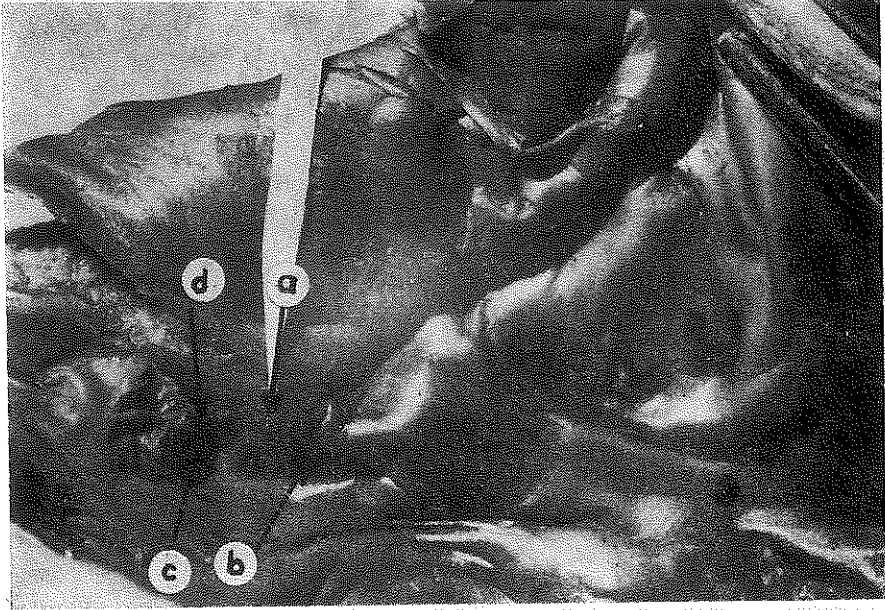
(a) Ostium Sinus Coronarius, (b) Valvula Sinus Coronarius (Rudimenter keskin kenarlı), (c) Ostium V. Cava Inferior, (d) Valvula V. Cava Inferior.

2) 9 coroner sinus'da (% 21,4) valvul geniş şekilli ve bir perde gibi ostium'un büyük bir kısmını örtmüştü. Ostium ön medial taraftan açıldı ve çapı çok küçüktü (2-3 mm. civarında) valvul'lerin atrium tarafı konkav idi (Şekil 2).



Şekil 2

- (a) Ostium sinus coronarius, (b) Valvula sinus coronarius, (c) Vena cava inferior lümeni, (d) Valvula vena cava inferior, (e) Ostium v. cordis posterior.



Şekil 3

- Sinus coronarius, v. cordis media ve minima müşterek ostium'lu.  
 (a) Valvula sinus coronarius, (b) Ostium sinus coronarius, (c) Ostium v. cordis media ve minima, (d) Valvula v. cordis media ve minima.

3) 27 kalbde % 64,3 muhtelif varyasyonlu valvul tespit edildi. Bunlar düz hilal şeklinde veya ostium'un bir kenarında düz kenarlı küçük kapaklar şeklinde valvul'lerdi (Şekil 3).

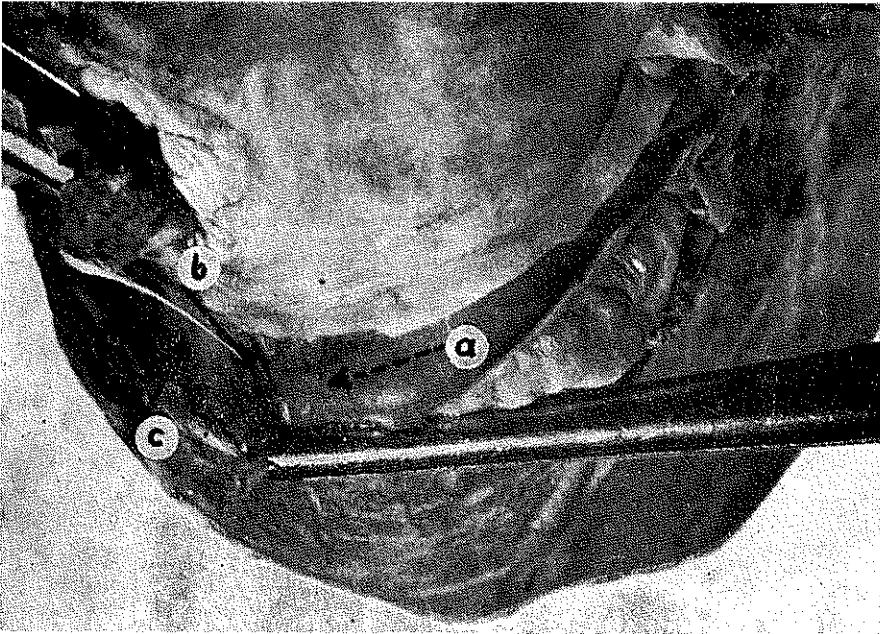
Perforasyonlu ve çift valvul'lere rastlanmadı.

TABLO I  
VALVULA SINUS CORONARIUS VARYASYONLARI

Kalp Sayısı	%	Valvul Şekli
6	14,3	Olmayışı veya tamamen rudimenter oluşu
9	21,4	Geniş ve ostium'un büyük kısmını örtmüş valvüllü
27	64,3	Muhtelif varyasyonlular

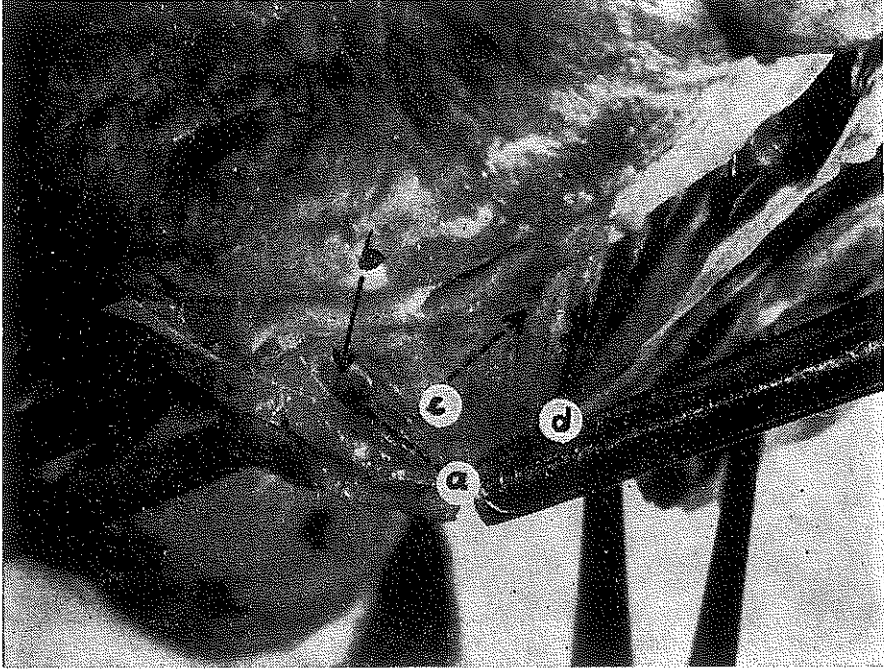
#### Sinus Coronarius'a Açılan Venlerde Valvul Durumu:

1) Vena cordis magna; venin coroner sinus'a açıldığı yerde (ki burası vena obliqua atrii sinistra'nın sinus'a açıldığı yere yakın idi) 12 kalbde (% 29) valvul bulundu. Bunlar ince ve çeşitli varyasyonlu semilunar şekilli idiler (Şekil 4,5). Diğer kalplerde valvul görülmedi.



Şekil 4

(a) V. cordis magna, (b) Valvula v. cordis magna, (c) Ostium v. obliqua atrii sinistra (Marshall veni).



Şekil 5

Vena Cordis Magna.

(a) Ostium V. cordis magna, (b) Valvula V. cordis magna, (c) sinus coronarius, (d) V. obliqua atrii sinistra (Marshall veni).

2) Vena cordis media ve minima. Bu iki ven 12 kalbde sinus coronarius'a açılmadan evvel birleşmişler ve müşterek ostium'ları sinus coronarius'un posterolateral tarafına yakın kısmına açılmışlardı. Müşterek ostium'ların 5'inde (% 11,9) muhtelif varyasyonlu semicircular ve yarım valvul görüldü (Şekil 6).

3) Vena cordis media: Sinus coronarius'a doğrudan doğruya açılan 30 vena cordis media'dan 9'unda (% 21,4) varyasyonlu semilunar valvul mevcuttu.

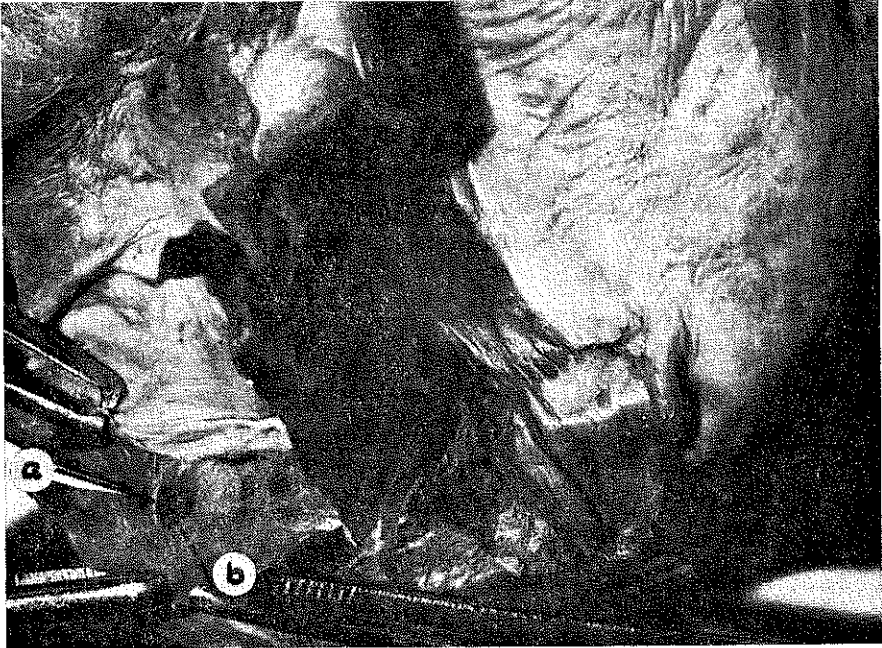
4) Vena cordis minima: 30 kalbde vena cordis minima doğrudan doğruya sinus coronarius'a açıldığı ve bunlardan 4'ünde (% 9,5) rudimenter kalmış valvul tespit edildi.

5) Vena cordis posterior: Bu ven 15 kalbde daha küçük dallar şeklinde ayrı ayrı sinus coronarius'a açıldığı ve ostium'larında valvul olmadığı görüldü. 27 vena cordis posterior tek bir ven şeklinde sinus coronarius'a açıldığı ve bunlardan ikisinde çift rudimenter semilunar valvul (% 4,7) ve 5'inde de tek rudimenter valvul görüldü (Total olarak % 16,7) (Şekil 7).



Şekil 6

(a) Valvula v. cordis media ve minima, (b) Ostium v. cordis media ve minima.



Şekil 7

Vena cordis posterior.

(a) Valvula v. cordis posterior, (b) Ostium v. cordis posterior.

6) Vena obliqua atrii sinistra (Marshall veni): Ostium'da valvul görülmedi.

Coroner venlerin lumenleri sinus coronarius'a katıldıkları yerden itibaren mümkün olduğu kadar açılarak gözden (aynı zamanda büyüteçle) geçirildi; nadir olarak bazı kısımlarda semicirculer ve rudimenter kıvrıntılar görüldü. Bunların endotel kıvrıntıları olduğu kanısına varıldı. Hiçbiri valvule benzemiyordu.

Coroner sinus'lerde valvul bulunup bulunmaması ile diğer coroner venlerdeki valvul'lerin olup olmaması arasında bir paralelizmin mevcut olmadığı saptanmıştır.

TABLO II  
SINUS CORONARIUS'A AÇILAN VENLERDEKİ VALVÜL DURUMU

Ven Adı	Kalp Sayısı	%	Valvül Şekli
Vena cordis magna	12	29	Variasyonlu semilunar
Vena cordis media ve minima'nın müşterek	5	11,9	Variasyonlu semilunar ve yarım valvül
Vena cordis media	9	21,4	Variasyonlu semilunar
Vena cordis minima	4	9,5	Rudimenter semilunar
Vena cordis posterior	7	16,7	Rudimenter semilunar (2 kalpte çift % 4.7)

### Tartışma

Tablo I'de görüldüğü gibi 42 vakadan 6 kalbde (% 14,3) sinus coronarius'da valvülün olmadığı, 36 kalbde ise (% 85,7) muhtelif büyüklükte, şekilde ve lokasyonda valvül'ün bulunduğu görüldü.

Hellerstein ve Orbison'un 1951'de 150 vakada yaptıkları araştırmada ise % 14.7<sup>2</sup> kalbde valvülün olmadığını, % 85.3 vakada ise olduğunu yayınladılar. Cordier ve Hefez 1952'de % 20<sup>3</sup> valvülün olmadığını, % 80 var olduğunu, Sarrazin 1965'de % 29<sup>4</sup> kalbde valvül'ün olmadığını, % 71 kalpte ise bulunduğunu bildirmişlerdir.

Araştırmamızda % 21.4 kalbde valvül'ün geniş ve büyük olduğu, coroner sinus ostium'unun büyük bir kısmını örtmüş olduğunu, % 64.3 vakada ise muhtelif varyasyonlu valvül görüldüğünü tespit ettik. Hellerstein ve Orbison ise % 30.7 kalbde valvül'ün ostium'u geniş bir şekilde örtmüş olduğunu, % 38'inde küçük yarım ay, fenestrasyonlu, köprü



şeklinde uzantılı, % 5.3 ince fibröz liflerle kaplı olduğunu, % 5.3'ün ağ veya uzun lifler şeklinde, % 6'sının ise vena cava inferior ile coroner sinus'un müşterek valvül'lü olduğunu bildirdiler.<sup>2</sup>

Bu araştırmacılara göre, maksimum % 75 vakada coroner sinus'a katarizasyon yapılabileceği ve ortalama olarak % 47.3 coroner sinus katarizasyonu yapılamayacağı kanısındadırlar.

Bulgularımıza göre % 21.4 kalbde coroner sinus'a kataterizasyon yapmak hemen hemen mümkün değildir. % 14.3 vakada ise kataterizasyon kolayca yapılabilir, geri kalan % 64.3 vakada bazılarında da kateterizasyonun zorlukla yapılabileceği, çoğunluğunda ise yapılabileceği kanısına varılmıştır.

Sinus coronarius'a açılan venlerin ostium'larında valvül olup olmadığı hakkında literatürde bazı araştırmalar yapılmıştır.

Testut ve Laterjet vena cordis magna'da % 5 kalbde valvula bulunmadığını, diğer bütün kalplerde ince yay şeklinde, yetersiz, bazı vakalarda da çift valvül olduğunu işaret etmişlerdir.<sup>1</sup>

Sarrazin: % 75,<sup>4</sup> poirier % 95, gruber % 78, cordier ve Heffez % 37<sup>3-b</sup> vena cordis magna'da çeşitli şekil ve büyüklükte valvül olduğunu iddia etmişlerdir.

Barry<sup>9</sup> vena cordis magna'nın ostium'unda ekseriya çift valvül'ün, vena obliqua'nın ve vena cordis media'nın ostium'unda basit valvula'ların olabileceğini, George T. Smith<sup>10</sup> vena cordis media, obliqua'nın ostium'larında tek bir valvula'nın olabileceğini bildirmişlerdir.

Davies<sup>5</sup> vena cordis magna, media, minima ve posterior'da valvül bulunabildiğini işaret etmiştir. Kaynaklarda coroner sinus'a katılan venlerin ostium'larında valvül'lerin bulunduğu dair kayıtlar varsa da bunların ne miktarda olduğu ve coroner sinus valvula'sı ile paralellik olup olmadığına dair araştırmalara rastlanmamıştır.

Tablo II'de görüldüğü gibi vena cordis magna ostium'unda % 29 kalbde varyasyonlu semilunar valvül, vena cordis media ve minima'nın birleşerek açıldıkları ostium'unda % 11.9 yarım ve semilunar valvül tespit edilmiştir. Serbest olarak sinus'a açılan vena cordis media ostium'unda % 21.4 varyasyonlu semilunar, minimada ise % 9.5 rudimenter semilunar ve vena cordis posterior ostium'unda ise % 16.7 rudimenter semilunar ve bunlardan ikisinde çift rudimenter semilunar valvula görülmüştür.

Vena obliqua atrii sinistra'da valvula saptanamamıştır.



Coroner sinus'da valvül olan ve olmayan kalplerde sinus'a katılan venlerin ostium'larında valvül olup olmadığına dikkatle bakılmıştır. Bunlar arasında paralelizm olmadığı görülmüştür. Kaynaklarda da buna dair bir kayda rastlanmamıştır.

Yapılan birçok koroner anjiyografik araştırmalar sonucu; miyokard vaskülarizasyonu (intramural vaskularizasyon) anlaşılmıştır.<sup>11</sup>

Myokardium'da kapiller yatak'da denilen bu vaskularizasyon koroner arter ve ven kapillerleri, intracelluler aralıklar, myokardial sinusoid'ler ve vena cordis minimi'ler (thebesian venler) den oluşur. Bu durumdan da anlaşılmaktadır ki, coroner ven'ler ile ventricul ve atrium boşlukları arasında ilişkiler vardır. Bu ilişkiler kişilere göre, venöz ostium'lardaki kapaklara (ostium'ların çapına) göre ve sağ ventricul ile atrium'daki venöz basınca göre değişmektedir.<sup>6</sup>

Kaynakların gözden geçirilmesi ve çalışmalarımızın sonucunda; Bir coroner vende yavaş yavaş tıkanıklık olursa kollateraller ve venöz dilatasyonlardan dolayı venöz drenaj sağlanır ve patolojik hadise görülmez. Ancak birdenbire olan tıkanmalarda ve ventriculer drenajı az ve coroner valvül'leri olmayan veya küçük valvül'lü olan coroner venlerde hemorojik infarktüs nadir olarak yaygın, veya sınırlı olmak üzere meydana gelebilir.<sup>12, 13</sup>

### Sonuç

42 kalp üzerinde yapılan coroner sinus ve coroner venlerde valvül araştırmalarından ve bu konuda kaynakların tetkikinden alınan sonuçlar:

1. Coroner sinus kateterizasyonu'nun % 21.4 kalbde yapılmasının çok güç olabileceği, % 64.3 kalpte ise, bazılarında güç olabileceği ve % 14.3 vakada kolayca yapılabileceği kanısına varılmıştır.

2. Vena cordis magna'da da % 29'undan daha az kalbde kateterizasyon zorluğu olacaktır.

3. Vena cordis media'da % 21'in, vena cordis posterior'un % 4.7 altında kateterizasyon yapma zorluğu olabilir.

4. Coroner sinus'a açılan venlerin lumen'lerinde seyrek olarak endotel kıvrıntıları görülmektedir ve bunlar valvül şeklinde değildirler.

5. Coroner sinus'lerde valvül olup olmaması ile diğer coroner venlerde valvül bulunup bulunmaması arasında paralelizm yoktur.

6. Kaynakların gözden geçirilmesinden de anlaşıldığına göre coroner venlerde yavaş yavaş obstrüksiyon olursa kollateraller ve venöz dilatasyon'dan dolayı venöz drenaj sağlandığından patolojik bir hadise gö-

rülmez. Ancak ani tıkanmalarda coroner drenajı az ve coroner valvülleri olmayan veya küçük valvüllü olan venlerde hemorajik infarktüs nadir olarak yaygın veya sınırlı olarak meydana gelebilir.

### Özet

Formalinle fikse edilmiş 42 kalp üzerinde coroner sinus ve coroner venlerdeki valvül durumu incelenmiştir.

1. Coroner sinus'un % 14.3'ünde valvül bulunmamaktadır. % 21.4'ünde geniş şekilli valvül, % 64.3'ünde muhtelif varyasyonlu valvül olduğu görülmüştür.

2. Vena cordis magna'da % 29 kalbde çeşitli varyasyonlu valvül görüldü. Diğerlerinde valvül yoktur.

3. % 28 kalbde vena cordis media ile minima beraber birleşerek müşterek ostium'la sinus coronarius'a açılmakta olduğu saptanmıştır. Bu vakaların % 11.6'sında muhtelif varyasyonlu valvül olduğu görülmüştür. Sinus coronarius'a ayrı ayrı açılan vena cordis media'da % 21.4'ünde varyasyonlu semilunar valvül, vena cordis minima'da ise % 9.4'ünde rudimenter valvül olduğu tespit edilmiştir.

4. Vena cordis posterior'da: % 16.7'sinde bazıları çift, bazıları tek olmak üzere rudimenter semilunar valvül görüldü.

5. Vena obliqua atrii sinistra'da (Marshall veni) valvül tespit edilmedi.

6. Sinus coronarius'a katılan venlerin lümen'lerinde nadir olarak endotel kıvrıntıları görülmekle beraber bunların valvül olmadığı kanısına varıldı.

7. Sinus coronarius'ta valvül durumu ile diğer coroner venlerde valvül durumu arasında bir paralelizm olmadığı saptandı.

8. Kaynaklardan da anlaşıldığına göre coroner venlerde obstrüksiyon yavaş olursa kolleteraller ve venöz dilatasyon'dan dolayı patolojik bir hadise görülmemektedir. Ancak ani tıkanmalarda coroner drenajı az ve coroner valvülleri olmayan veya küçük olan venlerde hemorajik infarktüs nadir olarak yaygın veya sınırlı olarak meydana gelebilir.

### Summary

The coronary sinuses and coronary vein valves of 42 formalin fixed hearts were examined. The results obtained are given below:

1. % 14.3 of the coronary sinuses were found to have no valves. In % 21.4 there were broad valves and % 64.3 of the coronary sinuses showed variation in their valvular contents.

2. The great cardiac veins showed variations in % 29 of the cases. The rest had no valves.

3. It was determined that in % 28 of the hearts the middle and small cardiac veins joined and opened to the coronary sinuses through common ostiums. In % 11.6 of these cases the valves showed variations. From among the middle and small cardiac veins that opened to the coronary sinuses separately, % 21.4 of the middle cardiac veins showed variations and % 9.4 of the small cardiac veins contained rudimentary valves.

4. In % 16.7 of the posterior cardiac veins paired or single rudimentary valves were seen.

5. The oblique veins of the left atria (Marshall) proved to contain no valves.

6. Rarely, from among the veins which joined the coronary sinuses, folds of endothelium were encountered in their lumens but it was decided that these were not valves.

7. It has been determined that there was no correlation between the valve contents of the coronary sinuses and cardiac veins.

8. As it can be understood from references, gradual obstruction of the coronary veins does not result in a pathologic condition due to collaterals and venous dilatation. Nevertheless, where small veins or ones with slow blood drainage or without valves are concerned, sudden obstructions may rarely cause limited or diffuse hemorrhagic infarcts.

#### KAYNAKLAR

1. L. Testut et A.: *Latarjet: Traité D'Anatomie Humaine Tome Deuxième: Angiologie - Système nerveux central* 1948, pp. 114-122.
2. Hellerstein, H. K. and Orbison, J. L.: Anatomic variation of the orifices of the human coronary sinus. *Circulation*, 3: 514, 1951.
3. Cordier and Hefez: a) La distribution des valvules dans le sinus veineux coronaire du coeur; *Arch. d'Anatomie pathologique* 1952.  
b) La 39<sup>ème</sup> Reunion de l'association des Anatomistes en avril 1952 (Paris).
4. Sarrazin, R.: A propos des valvules du sinus Coronaire; *Arch. Anatomie Pathologique* 13: 124-6 Jun, 1965 (Paris).
5. Davies, D. V.: *Gray's Anatomy Descriptive and Applied* 35 edition 1973.
6. Tiedt, N., Litwin, J. and Skolasinska, K.: The dynamics of the coronary venous pressure in the dog. *Pflueger Arch. ges. physiology*; 288: 27, 1966.
7. Bernard Lake, M. B., Cardiac vein thrombosis with myocardial hemorrhage. *Amer. Heart J.* 55: 157, 1958.
8. Rywlin, A. M., et al.: Hemorrhagic myocardial infarction due to cardiac vein thrombosis. Report of two cases. *Amer. J. Cardiology* 21: 269, 1968.

9. Barry, J., Anson ph. D.: Morris, Human Anatomy, Twelfth edition 1973.
10. George, T. Smith, M. D.: The Anatomy of the Coronary Circulation; Am. J. Cardiology 9: 327, 1962.
11. Björn Nordenström, M. D.: The Thebesian Circulation in Coronary Angiography. Angiology 16: 616, 1965.
12. Herold, F., Robertson, M. B., B. Sc. (Med), F. R. C. S.: The physiology, pathology and Clinical significance of experimental coronary sinus obstruction; Surgery: 9: 1, 1941.
13. Ferdinand F. Mc Allister, M. D. and David S. Leighninger M. D.: Infarction of the right ventricul caused by Multiple Coronary vein ligation; Circulation 1: 717, 1950.

# Bilgisayarlı Beyin Tomografisinde Bazal Ganglion Kalsifikasyonu\*

Dr. Kaynak Selekler\*\*

## Giriş

Bazal ganglion kalsifikasyonu, kafa radyografileri ve rutin otopside ender karşılaşılan bir bulgu sayılmaz.<sup>2</sup> Bu antite, radyolojik olarak 40 yılı, patolojik olarak da yüzyılı aşkın bir süredir bilinmektedir.<sup>9</sup> Bu kalsifikasyonlar genellikle bilateral ve simetrik ve bazen nukleus dentatus kalsifikasyonu ile birlikte.<sup>10</sup>

İntrakranial kalsifikasyonların gösterilmesinde düz kafa grafilerine göre çok daha duyarlı olan Bilgisayarlı Beyin Tomografisi (BBT)'nin uygulama alanına girmesinden sonra bazal ganglionlardaki kalsifikasyonların ve bu olaya neden olan hastalıkların tanı oranı daha da yükselmiştir.

Bu yazıda, rutin BBT'nde saptanan bazal ganglion kalsifikasyonu sıklığı ile hastaların BBT özellikleri ve klinik bulgularının ilişkileri gözden geçirilecektir.

## Materyal ve Metot

1976-1980 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde yapılan 7120 BBT gözden geçirilmiştir. Bazal ganglionlarda bilateral ve simetrik kalsifikasyonu olan hastalar çalışmaya alınmış, periventriküler alanlar ile beyinde yaygın, düzensiz kalsifikasyona neden olan tüberoz skleroz, toksoplazmosis, sitomegalik inklüzyon hastalığı gibi durumlar çalışma dışında tutulmuştur.

Bütün BBT'ler 160X160 matriksli EMI Scanner ile standart kesitlerde yapılmıştır.

\* 17. Ulusal Psikiyatri ve Nörolojik Bilimler Kongresi, 12-16 Ekim 1981, İzmir'de sunulmuştur.

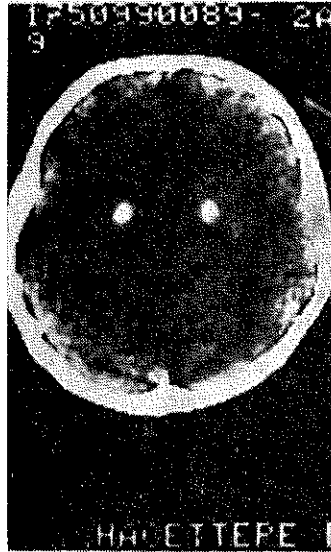
\*\* Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi Nöroloji Bölümü Öğretim Üyesi.

Bazal ganglion kalsifikasyonu saptanan bütün hastaların klinik bilgileri, yaş, cins, semptom ve bulgular, son tanı, kafa grafileri, serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri gözden geçirilmiştir.

### *Bulgular*

7120 BBT içinde 17 hastada (% 0,24) bazal ganglion kalsifikasyonu saptanmıştır. Hastaların 8'i kadın, 9'u erkek, yaşları: 10-75 dir. Bütün hastalarda kalsifikasyonlar bilateral ve simetrik olarak bulunmuştur. Tek yanlı kalsifikasyon ile nukleus dentatus kalsifikasyonuna rastlanmamıştır.

Bu hastaların klinik tanıları Tablo I'de gösterilmiştir. 50 yaşından büyük altı hastanın beşinde (Vaka no.lar:1-5) serebrovasküler hastalık (SVH) (Şekil 1), birinde ise (vaka no:6) oksipital metastaz saptanmıştır. 50 yaşındaki diğer bir hastanın (vaka no:7) tanısı ise akromegalidir. 50 yaşından küçük 10 hastanın beşinde (vaka no.lar:9-13) idyopatik hipoparatiroidi, birinde (vaka no:8) sağ A. Karotis interna tıkanıklığı, bir hastada Fahr hastalığı, birinde migren, birinde Cockayne sendromu teşhis edilmiş, bir hastada ise (vaka no:17) kesin tanı konamamıştır.



**Şekil 1**

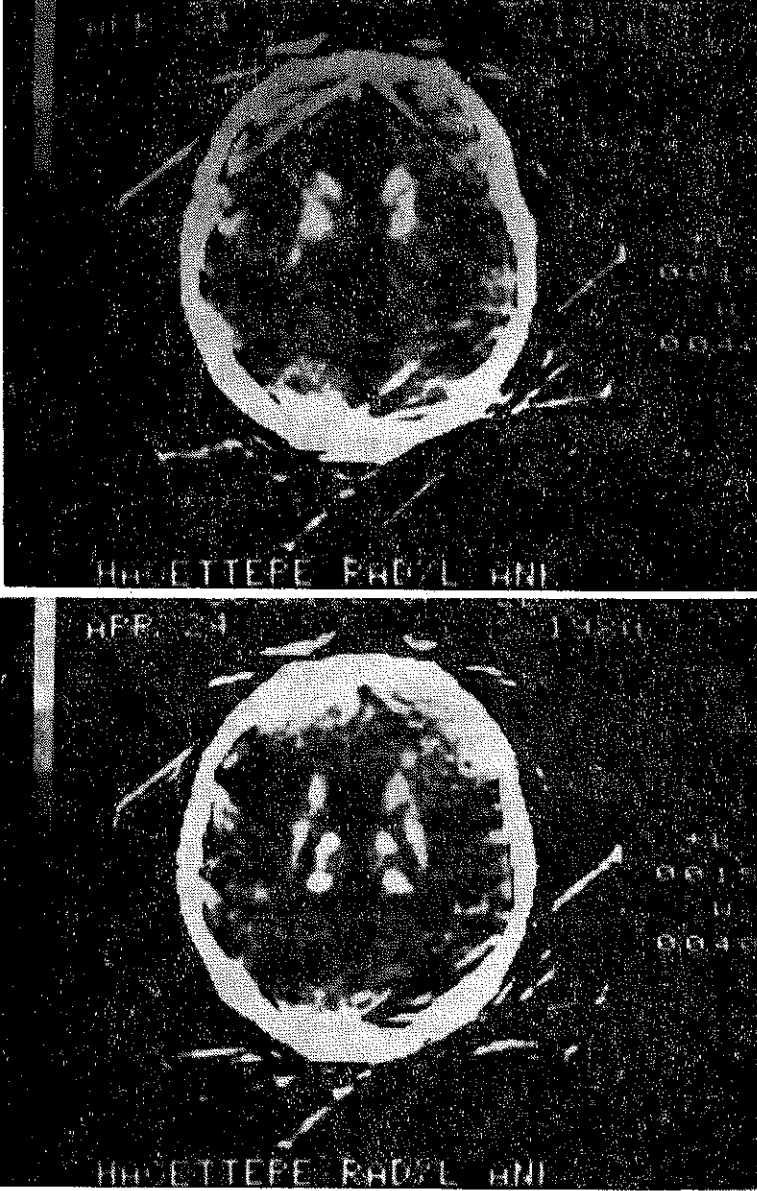
72 yaşında vertebro-baziler yetmezlikli hastanın (Vaka no: 4) BBT'sinde, bilateral globus pallidus'da, küçük, simetrik kalsifikasyon alanları görülüyor: "Yaşlılık" kalsifikasyonu.

Bütün hastalarda başlıca kalsifikasyon yeri globus pallidus'da saptanmıştır (Tablo I). On hastada kalsifikasyon, diğer alanlarda olma-

TABLO I

BAZAL GANGLİON KALSİFİKASYONU SAPTANAN 17 HASTANIN KALSİFİKASYON YERLEŞİMLERİ İLE KLİNİK TANILARI

Vaka No	Yaş	Cins	BBT'de kalsifikasyon alanları	Tanı
1. E.C.	63	E	Globus pallidus	SVH (Vertebrobaziler yetmezlik)
2. L.G.	60	K	Globus Pallidus	SVH (Sol hemiparezi)
3. K.A.	62	E	Globus Pallidus	SVH (Sağ hemiparezi)
4. Ş.O.	72	E	Globus Pallidus	SVH (Vertebrobaziler yetmezlik)
5. A.C.	50	K	Globus Pallidus, Nukleus kaudatus	SVH (Sağ hemiparezi)
6. N.P.	72	E	Globus Pallidus	İntrakranial (okspital) metastaz
7. E.E.	50	E	Globus Pallidus	Akromegali
8. A.Y.	31	E	Globus Pallidus	SVH (Sağ A. Karotis interna tıkanması)
9. Ü.A.	26	E	Globus Pallidus, Nukleus kaudatus	İdyopatik hipoparatiroidi
10. M.İ.	32	K	Globus Pallidus, Nukleus kaudatus, Putamen, Talamus	İdyopatik hipoparatiroidi
11. F.V.	16	K	Globus Pallidus, Nukleus kaudatus, Beyaz cevher	İdyopatik hipoparatiroidi
12. S.K.	30	K	Globus Pallidus, Nukleus kaudatus	İdyopatik hipoparatiroidi
13. D.G.	30	K	Globus Pallidus, Nukleus kaudatus Putamen, Klastrum (sağ), Beyaz cevher	İdyopatik hipoparatiroidi
14. N.Y.	38	E	Globus Pallidus	Fahr hastalığı
15. E.G.	15	E	Globus Pallidus	Migren
16. B.Ö.	10	K	Globus Pallidus	Cockayne sendromu
17. H.B.	14	K	Globus Pallidus, Nukleus kaudatus, Putamen	?



Şekil 2 a, b

32 yaşında, idiyopatik hipoparatiroidili kadın hastanın (Vaka no: 10) BBT'sinde, bilateral ve simetrik, globus pallidus, nukleus kaudatus, putamen ve talamus'da kalsifikasyon alanları görülüyor.

dan yalnızca globus pallidus'dadır. Pallidal kalsifikasyona ek diğer ganglionlarda da kalsifikasyon olan yedi hastanın beşi, idiyopatik hipo-



paratiroidi, biri SVH olup, bir hastada ise kesin tanı konamamıştır. Ayrıca hipoparatiroidili iki hastada (vaka: 11 ve 13) intraserebral, beyaz cevher içinde yaygın kalsifikasyonlar saptanmıştır.

BBT'lerinde bazal ganglion kalsifikasyonu saptanan 17 hastanın hiç birinin düz kafa grafilerinde kalsifikasyon bulunmamıştır.

Serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri incelenen 12 hastanın beşinde kalsiyum metabolizması bozuk bulunmuştur. Bunlardan dördü konvulsif nöbetleri nedeniyle BBT'leri yapılan biri de (vaka no:10) idyopatik hipoparatiroidisi daha önceden bilinen hastalardır. Konvulsif nöbetleri nedeniyle BBT yapılan bu dört hastada (vaka no.lar:9,11,12,13) yaygın ve şiddetli bazal ganglion kalsifikasyonu saptanması üzerine hastaların serum kalsiyum ve fosfor düzeyleri ölçtürülmüştür. Sonuçların patolojik bulunması üzerine hastalar "Endokrinoloji Bölümü'ne gönderilmiş ve idyopatik hipoparatiroidi tanıları kanıtlanmıştır (Şekil 2.a.b).

#### *Tartışma*

Löwenthal ve Bruyn'a<sup>10</sup> göre, rutin otopsi çalışmalarında globus pallidus ve nukleus dentatus'da kalsifikasyonlara % 40-72 oranlarında rastlanabilir. Kafa grafilerinde bazal ganglion kalsifikasyonu saptanan hastaların % 20-30'unda korea veya parkinsonizm gibi hareket bozuklukları olduğu söylenegelmiştir. Birçok vaka da hipoparatiroidi'ye bağlanmış, bazıları ailevi kabul edilmiştir. Diğer klinik gösteriler olarak da konvulsionlar, mental deteriorasyon ve serebellar veya ekstrapiramidal bozukluklar belirtilmiştir.<sup>1, 2, 9, 10</sup>

BBT'nin düz kafa grafilerine göre çok daha duyarlı olması nedeniyle bazal ganglionlardaki kalsifikasyonları tanımak daha sıklaşmıştır. BBT ile, levodopaya dirençli parkinson sendromunda,<sup>8, 15</sup> idyopatik veya postoperatif hipoparatiroidide<sup>3, 7, 12</sup> Fahr hastalığının sporadik şeklinde,<sup>4</sup> Kearns-Sayre sendromunda,<sup>13, 16</sup> Cockayne sendromunda,<sup>16</sup> miyopatik ve ekstrapiramidal belirtili hipoparatiroidide,<sup>18</sup> karbon monoksit zehirlenmesinden sonra,<sup>6</sup> epilepsi ile birlikte psödohipoparatiroidide,<sup>5</sup> çocukluk akut lenfositik lösemisinde,<sup>17</sup> radyasyon tedavisi sonrasında<sup>11, 17</sup> saptanan bazal ganglion kalsifikasyon vakaları bildirilmiştir.

Diğer yandan BBT'den sonra, bazal ganglionlarda kalsifikasyona neden olan sebepler ve oranları hakkındaki bilgiler değişmiştir. Son yıllarda 4000-12000 BBT içeren serilerde bazal ganlion kalsifikasyonu en sık serebrovasküler hastalıklı ve demanslı hastalarda bulunmuştur (Tablo II). Bu hastalar genellikle 50 yaşın üzerindeki hastalardır. Beklenenin aksine BBT serilerinde parkinsonizm ve diğer ekstrapiramidal bozukluklar ve ailevi vakalar yaygın değildir.

**TABLO II**  
**BAZAL GANGLİON KALSİFİKASYONU İLE İLGİLİ BBT SERİLERİNDE RADYOLOJİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİN TOPLU SUNULUŞU**

Kaynak	BBT Sayısı	BGK'lu BBT Sayısı	%	Cins K E	Yaş	Kafa filmi	SVH Demans	Klinik Tanı				Diğerleri
								Parkin-sonizm	HPT	İK Neo* plazma	Radyasyon sonrası	
Koller <sup>9</sup> ve ark.	4219	14	0.32	6 8	31-89	1 +	2 1	1 1	0 0	0 0	0 0	10
Sachs <sup>14</sup> ve ark.	3800	14	0.40	9 5	20-70	1 +	3 0	1 1	1 1	2 2	0 0	7
Murphy <sup>11</sup>	7081	53	0.75	29 24	5-84	4 +	17 8	1 1	0 0	8 8	6 6	13
Brannan <sup>2</sup> ve ark.	12000	42	0.36	24 18	10-86	?	13 10	1 1	2 2	0 0	2 2	10
Bu Çalışma	7120	17	0.24	8 9	10-75	17 N	6 0	1** 0	5 1	1 1	0 0	4

BGK: Bazal ganglion kalsifikasyonu, SVH: Serbero-vasküler hastalık. HPT: Hipoparatiroidi, İK: İntrakranial, N: Normal + BGK'lu film adedi, \* Primer ve sekonder \*\* Fahr hastası parkinsonien belirtiler gösteriyordu.

Çalışmamızda, bazal ganglion kalsifikasyonu saptanan 50 yaşından büyük, yedi hastanın beşinde SVH teşhis edilmiştir. Birinde oksipital metastaz, diğerinde de akromegali saptanmıştır.

Bazal ganglion kalsifikasyonuna neden olan kesin patofizyoloji bilinmemekle birlikte bu olayda vasküler faktörlerin rol oynadığı kabul edilmektedir. Kalsifikasyonun erken devresinin arteriollerde ve kapiller duvarda oluşması bu teoriyi desteklemektedir.<sup>2</sup> Yapılan patolojik çalışmalar, sıradan otopsi materyalinde, bazal ganglionlardaki kalsiyum birikimi sıklığının yaşlılık sürecinde arttığını göstermiştir.<sup>11</sup> Kalsifikasyonun bazal ganglionları seçme eğilimi, gri cevherdeki perfüzyonun öncelliği ve bazal ganglionların kan akımının yüksek oranda bulunmasına bağlı olabilir.<sup>2</sup>

50-60 yaşlarından sonra saptanan bu kalsifikasyonları "yaşlılık" kalsifikasyonu olarak kabul etmek<sup>2, 11</sup> ve çalışmamız ile diğer BBT serilerinde bu kalsifikasyonların en büyük grubu oluşturmasını da BBT'nin yüksek duyarlılığı ile açıklamak mümkündür. Çünkü düz kafa grafileri ancak büyük kalsifikasyonları gösterebilir<sup>9</sup> ve birçok "yaşlılık kalsifikasyonu"nu göstermekte yetersizdir.<sup>2</sup>

Bazal ganglion kalsifikasyonuna neden olan faktörlerden biri de kalsiyum metabolizma bozukluğudur. Deneysel olarak tirohipoparatiroidili farelerde beynin kalsiyum yoğunluğunun arttığı ortaya konmuştur.<sup>10</sup> BBT'den önce hipoparatiroidi ile birlikte bazal ganglion kalsifikasyonu % 70-80 oranında bulunurken,<sup>10</sup> bu oran BBT'den sonra çeşitli yayınlarda % 0-5'e düşmüştür.<sup>2, 9, 11</sup> Koller ve arkadaşları<sup>9</sup> 14, Murphy<sup>11</sup> 46 hastanın hiçbirinde kalsiyum metabolizma bozukluğu bulmadılar. Sachs ve arkadaşlarının<sup>14</sup> 11 hastasının biri, Brannan ve arkadaşlarının<sup>2</sup> 38, hastasının % 5'inde bu metabolizma bozuk bulunmuştur. Diğer yandan bu çalışmada 17 hastanın beşinde (% 29) idyopatik hipoparatiroidi saptanmıştır. Son sıralarda Smith ve arkadaşları<sup>17</sup> da sekiz hastanın üçünde hipoparatiroidi bildirmişlerdir. Hipoparatiroidi grubu çalışmamızda, "yaşlılık" grubundan sonra ikinci büyük etyolojik grubu oluşturmuştur.

Diğer yandan bazal ganglion kalsifikasyon nedenleri olarak ayrıca alkalin fosfataz aktivitesi bozuklukları,<sup>2</sup> serebral anoksi,<sup>9</sup> ve intoksikasyonlar<sup>6</sup> bildirilmiştir. Radyasyon tedavisinden sonra görülen kalsifikasyonlar ise arteriyel ve kapillerlerin radyasyona duyarlı olması ile ilgilidir.<sup>11</sup> Pineal bez ve plexus koroideus kalsifikasyonlarında olduğu gibi hiç bir klinik sendromla ilişkisi olmayan kalsifikasyonlar, "fizyolojik" kalsifikasyon olarak kabul edilebilir.<sup>9</sup>

Bu olayda temel patolojik bozukluk, kalsiyum ve diğer mineral-lerden (manganez, aliminyum, çinko, demir, bakır gibi) oluşan birikimlerin arteriollerin mediya ve adventisya tabakaları içinde, perivasküler aralıkta ve kapillerlerde toplanmasıdır. Birikimlerin çoğalması ile granüller birleşir, damarları çevirir ve parenkima içine girerler. "Hydroxyapatite" şeklinde kalsiyum ve fosforun progressif depolanması olayın artmasına neden olur.<sup>11</sup>

Bulgularımıza göre, yaşlılık grubundaki hastalardaki kalsifikasyonun sadece globus pallidus'da ve oval veya üçgen şeklinde küçük alanlar halinde, buna karşılık hipoparatiroidili hastalardaki kalsifikasyonların daha yaygın ve geniş alanlar şeklinde olduğu saptanmıştır. Sonuç olarak bu bulgularla, 50 yaşından büyük hastalarda globus pallidus'da saptanan küçük kalsifikasyonların yaşlılık arteriosklerozu ile ilgili kabul edilebileceği, buna karşılık konvulsif nöbetleri olan ve BBT'de yaygın bazal ganglion kalsifikasyonu saptanan genç hastalarda ise hipoparatiroidinin mutlaka araştırılması gerektiği söylenebilir.

### Özet

Hacettepe Üniversitesi'nde 1976-1980 yılları arasında yapılan 7120 BBT içinde 17 hastada (% 0,24) bilateral bazal ganglion kalsifikasyonu saptanmıştır. Bu 17 hastanın hiçbirinin kafa grafilerinde kalsifikasyon görülmemiştir. 50 yaşından büyük 7 hastadan beşinde serebrovasküler hastalık (SVH), birinde intrakranial metastaz, birinde akromegali teşhis edilmiştir. Genç hasta grubunun klinik tanıları ise beş hastada idyopatik hipoparatiroidi, bir hastada SVH, bir hastada Fahr hastalığı, bir hastada Cockayne sendromu, bir hastada migrendir. Diğer bir hastaya kesin tanı konulamamıştır.

Yazıda, 50 yaşından büyük hastalarda saptanan küçük kalsifikasyonların "yaşlılık" kalsifikasyonu kabul edilebileceği, fakat genç hastalarda görülen bazal ganglion kalsifikasyonlarında ise, hipoparatiroidinin mutlaka ekarte edilmesi gerekeceği vurgulanmıştır.

### KAYNAKLAR

1. Babbitt, D. R., Tang, T., Dobbs, J., et al.: Idiopathic familial cerebrovascular ferrocalsinosis (Fahr's disease) and review of the differential diagnosis of intracranial calcifications in children. *Am. J. Roentgenol*, **105**: 352, 1969.
2. Brannan, T. S., Burger, A. A., Chaudhary, M. Y.: Bilateral basal ganglia calcifications visualised on CT scan. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **43**: 403, 1980.
3. Forman, M. B., Sandler, M. P., Danziger, A., et al.: Basal ganglia calcification in postoperative hypoparathyroidism. *Clin. Endocrinol.*, **12**: 385, 1980.

4. Gallenkamp, U., Bergman, F., Krankenhagen, B., et al.: Computer-Tomographie bei idiopathischer sporadischer Stammganglienverkalkung (Morbus Fahr). *Nervenarzt*, **49**: 240, 1978.
5. Guberman, A., Jaworski, Z. F. G.: Pseudohypoparathyroidism and epilepsy: Diagnostic value of computerized cranial tomography. *Epilepsia*, **20**: 541, 1979.
6. Illum, F.: Calcification of the basal ganglia following carbon monoxide poisoning. *Neuroradiology*, **19**: 213, 1980.
7. Kaiserman, D., Liegler, D., Amaraso, E. D.: CAT scan in hypoparathyroidism. *Ann. Neurol.*, **2**: 249, 1977.
8. Klawans, H. L., Lupton, M., Simon, L.: Calcification of the basal ganglia as a cause of levodopa-resistant parkinsonism. *Neurology (Minneapolis)*, **26**: 221, 1976.
9. Koller, W. C., Cochran, J. W., Klawans, H. L.: Calcification of the basal ganglia: Computerized tomography and clinical correlation. *Neurology (Minneapolis)*, **29**: 328, 1979.
10. Löwenthal, A., Bruyn, G. W.: Calcification of the striopallidodentate system. In: *Handbook of Clinical Neurology*, Vinken, P. J., Bruyn, G. W. (eds) Amsterdam: North-Holland 1968, pp. 703-729.
11. Murphy, M. J.: Clinical correlations of CT scan-detected calcifications of the basal ganglia. *Ann. Neurol.*, **6**: 507, 1979.
12. Posen, S., Clifton-Bligh, P., Cromer, T.: Computerized tomography of the brain in surgical hypoparathyroidism. *Ann. Intern. Med.*, **91**: 415, 1979.
13. Robertson, W. C. Jr., Viskul, C., Lee, Y. E., et al.: Basal ganglia calcification in Kearns-Sayre syndrome. *Arch. Neurol.*, **36**: 711, 1979.
14. Sachs, C., Ericson, K., Erasmie, U., et al.: Incidence of basal ganglia calcifications on computed tomography. *J. Comput. Assist. Tomogr.*, **3**: 339, 1979.
15. Schneider, E., Fischer, P.A., Jacobi, P., et al.: Diagnostik und Therapie der Parkinsonsymptomatik bei idiopathischer Stammganglienverkalkung. Eine verlaufstudie. *Nervenarzt*, **48**: 373, 1977.
16. Seigel, R. S., Seeger, J. F., Gabrielsen, T. O., et al.: Computed tomography in oculocraniosomatic disease (Kearns-Sayre syndrome). *Radiology*, **130**: 159, 1979.
17. Smith, D., Bloch, S., Al-Rashid, R. A.: Basal ganglia calcification on CT scanning in children with acute lymphocytic leukemia. *Neuroradiology*, **20**: 91, 1980.
18. Walters, R. O.: Idiopathic hypoparathyroidism with extra-pyramidal and myopathic features. *Arch. Dis. Child.*, **54**: 236, 1979.

# Pernisyöz Anemi\*

**Dr. Servet Arıoğul\*\* / Dr. Ekrem Müftüoğlu\*\***

**P**ernisyöz anemi intrinsik faktör eksikliği sonucu B<sub>12</sub> vitamininin absorbe edilememesine bağlı olarak gelişen bir megaloblastik anemi şeklidir. Hastalık iki şekilde görülebilmektedir: Erişkin tip ve konjenital tip. Erişkin tipinde intrinsik faktör eksikliği ve gastrik atrofi ile birlikte mide sekresyonlarında azalma söz konusudur. Konjenital tipinde ise intrinsik faktör eksikliği tek başına bulunmakta diğer mide sekresyonları normal bulunmaktadır.<sup>1-3</sup>

Erişkin tipi daha ziyade İskandinav ülkelerinde, İngiltere ve İrlanda da görülmektedir. Bu memleketlerde hastalığın görülme sıklığı takriben % 0.13 tür. Memleketimizde bu hastalığın görülme sıklığı üzerinde yeterli bir araştırma yapılmamıştır. Bu yazımızda 1970'ten beri Hacettepe Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bölümünde tetkik ve tedavi edilen 25 pernisyöz anemi olgusu takdim edildi. Hastalığın insidansı hakkında bilgi edinilmeye çalışıldı. Bulgular literatür bulguları ile karşılaştırıldı.

## *Materyal ve Metot*

Pernisyöz anemili 25 hasta incelendi. Hemoglobin, hematokrit, beyaz küre sayımları olağan metotlara, serum demiri ve demir bağlama kapasitesi,<sup>6</sup> Schilling testi<sup>4</sup> ilgili metotlara göre yapıldı. Periferik yayma ve kemik iliği olağan yöntemle yapılarak ve Wright boyası ile boyanarak incelendi.

Pernisyöz anemi tanısı koymak için aşağıdaki kriterler gözönünde bulunduruldu:

1. Periferik yaymada makrositoz bulunması.
2. Kemik iliğinin megaloblastik olması.

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bölümü Çalışmalarından.

\*\* Aynı Fakülte İç Hastalıkları Bölümü Öğretim Üyesi.

3. Schilling testinin pozitif olması yani idrarla atılan radyoaktif Vit. B<sub>12</sub>'nin % 5'in altında bulunması.

4. Schilling testinin yapılamadığı olgularda Vit. B<sub>12</sub> tedavisinden yarar görülmesi.

### *Bulgular*

Klinik ve laboratuvar bulguları Tablo I'de gösterilmiştir. 25 hastamızın 18'i erkek, 7'si kadın idi. Buna göre erkek/kadın oranı: 2.57/1 dir. Erkek hastalardaki yaş ortalaması 60.6, kadın hastalardaki yaş ortalaması ise 59.4 dür. Tüm grup gözönüne alınırsa yaş ortalaması 60.2 olarak elde edilmektedir. 1970-1981 seneleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine toplam 2003011 hasta başvurmuş ve bunlardan 25'inde pernisyöz anemi saptanmıştır. Buna göre hastanemize başvuran hastaların % 0.0012'sinde pernisyöz anemi saptandığı ortaya çıkmaktadır.

Klinik olarak olguların hemen tümünün başlıca yakınması halsizlikti. Fizik incelemede olguların hemen tümünde solukluk mevcuttu. Olguların 12'sinde (% 48) dil değişiklikleri, 16'sında (% 64) hepatomegali, 4'ünde (% 16'sında) splenomegali saptandı. Hepatomegali en fazla 6 cm ve splenomegali en fazla 4 cm olarak bulundu. Olguların 6'sında (% 24) vibrasyon duyusu kaybı saptandı.

Laboratuvar bulguları arasında en düşük hemoglobin % 4.7 gr, en yüksek hemoglobin % 9.6 gr olarak bulundu. Hemoglobin ortalaması % 6.56 gr'dır. En düşük beyaz küre sayımı 2600/mm<sup>3</sup>, en yüksek beyaz küre 10 000/mm<sup>3</sup> olarak bulundu. Beyaz küre ortalaması 4496/mm<sup>3</sup> idi. 18 hastada serum demiri ve demir bağlama kapasitesine bakıldı. En düşük serum demiri % 18.18, en yüksek serum demiri % 252 olarak bulundu. Serum demiri ortalaması % 112.39'dır. En düşük serum demir bağlama kapasitesi % 163, en yüksek serum demir bağlama kapasitesi % 284.07 olarak bulundu. Schilling testi 8 olguda uygulandı. En düşük değer % 0.6, en yüksek değer % 4.2 olarak bulundu. Ortalama değer % 2.7'dir.

### *Tartışma*

Hastanemize başvuran hastalardan pernisyöz anemi saptananların oranı % 0.0012'dir. Diğer bir deyişle 1000 başvurunun 0.12 si pernisyöz anemi tanısını almıştır. Literatüre baktığımızda, 1000 başvuran hastada pernisyöz anemi saptananların karşılığı olarak Henry Ford hastanesinde<sup>7</sup> 2.2, Michigan hastanesinde<sup>8</sup> 1.7, Memphis'te<sup>9</sup> 4.1,

**TABLO I**  
**OLGULARDAKİ KLİNİK VE LABORATUVAR BULGULARININ DÖKÜMÜ**

Vaka No	Adı Soyadı	Protokol No	Yaş	Cins	Dil değişiklikleri	Hepatomegali	Splenomegali	Vibrasyon duysusu kaybt	Hemoglobin (% gr)	Beyaz kire (/mm <sup>3</sup> )	Serum demir (% Y)	Serum demir bağlama kapasitesi (% Y)	Schilling testi (%)
1	H. K.	-	72	E	-	+ (2 cm)	-	-	6.5	4600	-	-	-
2	A. D.	-	40	E	+	-	-	-	7.2	3800	29.80	280.60	-
3	H. A.	625235	76	E	+	-	-	-	6.8	4400	-	-	-
4	F. G.	799341	70	K	+	+ (2 cm.)	-	-	5	5600	252	400	-
5	R. A.	798440	75	E	-	-	-	-	6.9	5000	26.7	361.9	-
6	B. G.	610370	70	E	+	-	-	+	6	2600	28.1	181.7	4.2
7	F. K.	228010	73	E	+	+ (2 cm.)	-	+	5.05	3000	40	225	2.8
8	A. A.	1185828	66	E	-	-	-	-	6.5	4400	-	-	-
9	H. A.	995764	26	E	-	+ (2 cm.)	+ (4 cm.)	-	6.9	4400	125	233	-
10	A. D.	504697	40	E	-	+ (4 cm.)	-	-	8.2	3400	29.80	280.60	-
11	A. Ö.	169963	70	E	+	+ (2 cm.)	-	-	9.6	4800	-	-	-
12	K. Ç.	453497	60	K	-	+ (6 cm.)	-	-	5.45	2600	18.18	434.40	3
13	K. A.	479180	45	K	-	+ (6 cm.)	-	-	5.2	6800	18.18	-	3
14	N. D.	581873	71	E	-	+ (2 cm.)	-	-	8.42	4600	100	321	0.6
15	H. S.	725981	61	E	+	+ (2 cm.)	+ (2 cm.)	-	6.2	4000	157.8	290	2
16	A. A.	773283	63	K	+	+ (3 cm.)	-	-	6.35	7200	-	-	4
17	A. T.	972242	70	E	+	+ (2 cm.)	-	-	7.3	10000	-	-	-
18	İ. Ö.	946316	55	E	-	+ (3 cm.)	-	+	6.4	5600	114	234	-
19	R. T.	450982	68	E	-	+ (6 cm.)	+ (4 cm.)	+	5.8	3000	192	200	-
20	A.S.E.	-	66	E	+	-	-	-	7.2	4200	143	238	2.1
21	A. B.	-	53	K	+	-	-	-	7.1	3600	136	226	-
22	F. Ü.	1195977	65	E	+	-	-	-	4.7	3000	163	163	-
23	A.T.A.	1304540	42	E	-	+ (3 cm.)	+ (3 cm.)	-	6.3	4400	210	-	-
24	F. G.	799341	70	K	+	+ (3 cm.)	-	+	5.75	4800	252	400	-
25	N. K.	1380998	55	K	-	-	-	+	7.3	2600	100	360	-
Ortalama			60.2	E=18 K=7	% 52 olguda	% 64 olguda	% 16 olguda	% 24 olguda	% 6.56 gr.	4496/mm <sup>3</sup>	% 112.39 Y	% 284.07	% 2.7



Boston'da<sup>10</sup> 6 hasta görülmektedir. Demek ki memleketimizde pernisiyöz anemi hastaneye başvuru gözönünde bulundurulursa A.B.D.'den 14-50 kez daha seyrek görülmektedir.

Olgularımızda erkek/kadın oranı = 2.57/1 olarak bulunmuştur. İngiltere ve Gallerde 1920 ilâ 1964 yılları arasında teşhis edilen 71884 vakalık pernisiyöz anemi serisinde kadınlarda daha sık görüldüğü saptanmış ve kadın/erkek oranı 1.42 bulunmuştur.<sup>11</sup> A.B.D'deki bir çalışmada her iki cinsten eşit sıklıkta görüldüğü bildirilmiş,<sup>12</sup> yine A.B.D'den Wintrobe erkeklerde daha sık görüldüğüne işaret etmiştir.<sup>13</sup> Pernisiyöz anemide cins farklılığı açısından kesin bir yargı henüz yoktur. Ancak çalışmamızda erkeklerde belirgin olarak sık görülmesi ilginçtir.

Serimizde yaş ortalaması 60.2 dir. Cox'un 484 vakalık serisinde<sup>14</sup> yaş ortalaması 60.5 dir. Yaş yönünden literatürle çok yakın bir benzerlik ortaya çıkmaktadır.

Olgularımızın hemen tümünün başlıca yakınması halsizliktir. Literatüre bakıldığında bir seride genel halsizlik ve yorgunluk olguların % 90'ında saptanmıştır.<sup>15</sup>

Dil değişiklikleri (papillalarda silinme, glossit) serimizde % 48 vakada saptanmıştır. Literatürde pernisiyöz anemi ile dil değişikliğinin sıklığına işaret edilmiş ancak rakkam verilmemiştir.

Olgularımızın % 64'ünde hepatomegali saptanmıştır. Literatürde de karaciğerin hafifçe büyüyebileceğine işaret edilmiştir. Splenomegali % 16 olguda saptanmıştır. Literatürdeki serilerde oran % 3-40 arasında değişmektedir.<sup>1, 15, 16</sup>

Pernisiyöz anemi olgularında değişik nörolojik bozukluklar bulunabilir. Ancak en erken belirti veren, vibrasyon duyusu kaybıdır. Biz serimizde vibrasyon duyusu kaybını % 24 olguda saptadık. Goldhamer ve arkadaşlarının 408 vakalık serisinde vibrasyon duyusu kaybı % 48 olguda saptanmıştır.<sup>17</sup>

Olgularımızda hemoglobin ortalaması % 6.56 gr'dır. Pernisiyöz anemili olgularda ilk başvurduklarında hemoglobin değerlerinin genellikle % 7-9 gr arasında olduğu bildirilmektedir.<sup>18</sup> Bizim elde ettiğimiz ortalama değer bu bilgi ile uyumludur.

Serimizde beyaz küre ortalaması 4496/mm<sup>3</sup> tür. Literatürde, aneminin hafif olduğu olgularda beyaz küre sayısının genellikle normal, ağır anemilerde ise genellikle 1000-3000/mm<sup>3</sup> arasında bulunduğu bildirilmiştir.<sup>18</sup> Serimizde aneminin ağırlığı ile beyaz küre sayısı arasında bir ilişki gözlenmemiştir.

Olgularımızda serum demir ortalama değeri % 112.39 (normal sınırlar) olarak elde edilmiştir. Finch tarafından yapılan çalışmada serum demir ortalaması % 152'dir<sup>19</sup> (hafifçe yüksek). Serum demir bağlama kapasitesinin hafif azalma gösterebileceği bildirilmiştir. Serimizde serum demir düzeyinde olduğu gibi demir bağlama kapasitesinde de normalden farklılık saptanmamıştır.

Schilling testinin uygulandığı 8 olgumuzda 24 saatlik idrarda radioaktif Vit. B<sub>12</sub> atılımı ortalaması % 2.7'dir. Oxenhorn'un pernisyöz anemi serisinde<sup>20</sup> ortalama değer % 0.5, Glass'ın serisinde,<sup>21</sup> % 1.8'dir. Elde ettiğimiz ortalama değer literatürdekine göre hafifçe yüksektir.

### Özet

1970-1981 yılları arasında Hacettepe Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bölümünde tetkik ve tedavi edilen 25 pernisyöz anemi olgusu takdim edildi. Saptanan klinik ve laboratuvar özellikler literatür bulguları ile karşılaştırıldı.

### KAYNAKLAR

1. Wintrobe, M. M., Lee, G. R., Boggs, D. R., Bithell, T. C., Athens, J. M., Foerster, J.: Pernicious anemia. In, Clinical Hematology. Lea and Febiger, Philadelphia, 1974, s. 602.
2. Beck, W. S.: Vitamin B<sub>12</sub> deficiency. In, Hematology. Eds. W. J. Williams, E. Beutler, A. J. Erslev, R. W. Rundles. McGraw-Hill Book Company. New York, 1972.
3. Chanarin, I.: Investigation and management of megaloblastic anemia. Clin. Haematol. 5: 747, 1976.
4. Schilling, R. F.: Intrinsic factor studies. II. The effect of gastric juice on the urinary excretion of radioactivity after the oral administration of radioactive Vitamin B<sub>12</sub>. J. Lab. Clin. Med. 42: 860, 1953.
5. International Committee for Standardization in Hematology Proposed recommendations for measurement of serum iron in human blood. Brit. J. Haematol. 20: 451, 1971.
6. Ramsay, W. N. B.: Plasma iron. Adv. Clin. Chem. 1: 1, 1958.
7. Jahsman, W. E.: Pernicious anemia. J. Mich. St. Med. Soc. 38: 405, 1939.
8. Allison, J. R., Curtis, A. C.: Vitiligo and pernicious anemia. Archs Derm. 72: 407, 1955.
9. Jones, D. E., Dowling, W. F.: A comparative study of pernicious anemia in the negro and white races. J. Tenn. St. Med. Ass. 50: 362, 1957.
10. Friedlander, R. D.: The racial factor in pernicious anemia: a study of five hundred cases. Am. J. Med. Sci. 187: 634, 1934.
11. Chanarin, I.: Megaloblastic anemia. Blackwell Scientific Publication, 1969.
12. Sturgis, C. C.: Hematology. 2 nd edn. Thomas Springfield, 1955.

13. Wintrobe, M.: *Clinical Hematology*. Sixth edition. Lea and Febiger. Philadelphia, 1967.
14. Cox, E. V.: The clinical manifestations of vitamin B<sub>12</sub> deficiency in Addisonian pernicious anaemia. *Vitamin B<sub>12</sub> and Intrinsic Factor*, 2. Europaisches Symposium, Hamburg, (Ed. H. C. Heinrich), Enke, Stuttgart. 1961, p. 590.
15. Davidson, S. P.: Clinical picture of pernicious anemia prior to introduction of liver therapy in, 1926 and in Edinburgh subsequent to 1944. *Br. Med. J.* **1**: 241, 1957.
16. Bigg, E.: Spleen size in pernicious anemia. *Ann. Int. Med.* **14**: 277, 1940.
17. Goldhamer, S. M., Bethell, F. H., Isaacs, R., Sturgis, C. C.: Occurrence and treatment of neurologic changes in pernicious anemia. *J. Am. Med. Ass.* **103**: 1663, 1934.
18. de Gruchy, G. C.: *Clinical Haematology in Medical Practice*. Eds. D. Penington, B. Rush, P. Castaldi. Blackwell Scientific Publications, Oxford, Fourth edition, 1978, s. 128.
19. Finch, C. A.: Ferrokinetics in man. *Medicine*, **49**: 17, 1970.
20. Oxenhorn, S.: Malabsorption syndrome. Intestinal absorption of vitamin B<sub>12</sub>. *Ann. Intern. Med.* **48**: 30, 1958.
21. Glass, G. B. J.: Gastric intrinsic factor and its function in the metabolism of vitamin B<sub>12</sub>. *Physiol. Rev.* **43**: 529, 1963.

# Kemik İliği Ototransplantasyonu

**Dr. Korkut Özerkan\***

**K**emik iliği ototransplantasyonu, Kronik Myeloid Lösemi ve Akut Lösemilerde yaşam süresini uzatmaya yönelik modern bir tedavi yöntemidir. Antimitotik tedavi günümüzde hudutlarına erişmiştir; yaptığı etkiyi takiben meydana gelen ilik toksisitesi ve ilik aplazisi enfeksiyöz ve hemorajik komplikasyonların oluşmasına yol açarak, kemoterapötiklerin tam dozda kullanılmasına mâni olmakta, yapılan hematolojik reanimasyona rağmen aplazi ekseriya fatal bir risk olarak kalmaktadır. Trombosit, lökosit, eritrosit süspansiyonları ile bu riskler azaltılmakta, fakat ağır bir hücum tedavisini takiben kemik iliğinin normal fonksiyonlarını kazanması çok ağır olmakta ve hasta da bu devrede ekseriya aplaziden ölmektedir.

Kemik iliği ototransplantasyonunda prensip kemik iliğini en uygun zamanda (remisyonda) almak ve nüks esnasında uygun bir kemoterapi veya radyoterapi yapmayı takiben iliği hastaya geri vermektir.

Bu yöntemin temin ettiği avantajlar şunlardır:

1. Düne kadar letal veya supraletal olarak kabul edilen kemoterapi dozları ilik toksisitesi ve aplazi tehlikesi olmadan kullanılabilir.

2. Remisyonda alınan ve hayatiyetlerini normal hücre gibi saklamış olan özellikle immün sistem hücrelerinin ve "killer cell" lerin tümör antijeni, lösemi antijeni taşıyan lösemik hücreleri tahrip yeteneği elde saklı tutularak gerektiği anda bu hücreleri devreye sokmak suretiyle akut lösemilerde ve kronik myeloid lösemideki blastik krizleri kontrol altına alarak remisyonu ve yaşam süresini uzatmak. İlk remisyondan itibaren kemik iliğinde hastalık ilerledikçe sayıları azalan killer cell'ler lösemik antijen taşıyan klon karşısında bir varlık gösteremezler ve hastalık iler-

---

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Kliniği Hematoloji Bölümü Öğretim Üyesi.

ledikçe sağlam kalmış hücre klonları da lösemik klon haline gelirler. İşte blastik kriz esnasında fazladan, yoğun bir şekilde, lösemi hücrelerini tahrip yeteneğini haiz "killer cell" kitlesinin bu yeteneğinden istifade edilir.

### *Teknik*

İlik genel anestezi altında 750-1000 cc olarak heparinli besi yerine alınır ve süzülür; besi yeri kryopreservan olarak (hücrenin çevreden merkeze soğutulması esnasında hücre içi kristalleşmeyi önleyerek hücrenin normal hayatietini saklamasını, enzimatik aktivitenin bloke olmasına yardım etmek amacıyla) % 20 Dimethyl Sulfoxide (DMSO) ve % 10 AB insan serumu ihtiva eder. İlik daha sonra özel torbalara (sak) konup soğutucu sisteme yerleştirilir.

Esas olarak soğutma komputer tarafından programlanmış bir sistem tarafından gerçekleştirilir; bu sistem basınçlı mayi azot buharını kullanmak suretiyle iliği oda ısısından önce 0° Cye, daha sonra -15° C ye dakikada 1° C soğutmak suretiyle, -15° C den -60° C ye dakikada 4° C soğutmak suretiyle dondurur. İliğin mayi halden katı hale geçmesi esnasında "Fusion de chaleur" veya "heat fusion" denen bir ısı neşri olur; bu neşir komputer aracılığı ile ilik torbalarının bulunduğu küv'e gereği kadar basınçlı mayi azot buharı vermekle ortadan kaldırılır. Dondurulan ilikte bütün anizmetik aktivite bloke edilmiş olup, saklanma süresi de sonsuzdur. Daha sonra ilik sakları -196° C içine konarak saklanır. Kullanılacağı zaman hastanın başucundaki 37° C lik benmari içinde 1-2 dakikada eritilip filtre etmeden süratle damara verilir (yoğun kemoterapi ve radyoterapiyi takiben 48 saat sonra). Vermeden önce bir antihistaminik verilmelidir, zira gerek DMSO ve bazı hücrelerin tahribinden açığa çıkan lizozomlar nedeni ile antihistaminikler gerekebilir; bu uygulamada bulantı, baş ağrısı, titreme, ateş olabilir; başka önemli bir şey olmaz.<sup>1, 2, 3, 6</sup>

**Ototransplantasyonu Takiben Hücre Kinetiği:** Yoğun bir kemoterapi veya radyoterapiyi takiben 48 saat sonra verilen otogrefte allotransplantasyonda olduğu gibi rejeksiyon ve GVH (Graft Versus Host) tehlikesi yoktur. Kemoterapi ve radyoterapi ilik için genellikle kesin, devamlı ve ağır bir aplaziye yol açar.

Otolog iliğin verilmesini takiben üç gün sonra bile ilikte total aplazi olduğu görülmüştür.

Tekrarlanan myelogramlarda beyaz, kırmızı ve lenfoid seri ana hücreleri 5-10 gün içinde, megakaryositler ise 9-15 inci günler arasında ortaya çıkarlar.

Kanda 7-10 günde lökositler artmaya başlar, 17-19 ncü günde lökosit  $1000/\text{mm}^3$  ve nötrofil  $500/\text{mm}^3$  olur ve sepsis tehlikesi kaybolur.

Trombositler  $50.000/\text{mm}^3$  sayısına 15 nci günde erişir. O halde, hemoraji ve enfeksiyöz tehlikesi on günü geçmez, bu süre de preventif olarak trombosit süspansiyonu ve transfüzyonlarla geçiştirilir. Kan ve ürünleri 2500 R ışınlanarak verilir; zira immünosüpresyon halinde bulunan hastada verilen kanlardaki allojeneik immünokompetan hücrelerin yapacağı Graft Versus Host (GVH) önlenmiş olur.<sup>6</sup>

Hematopoezdeki sürat verilen stem cell ve granülomakrofaj (CFU-C) sayısına bağlıdır.

Bu kinetik allogrefteki kinetikten daha süratlidir. İlik allogrefinde özellikle hücrel immünite eksikliği ile prognozu tehlikeye sokan enfeksiyöz komplikasyonlar olur ve yıllarca sonra başarılı grefe rağmen prognozu tehlikeye sokar. Ototrefte ise GVH olmayacağı için immün yetmezlik allogrefteki gibi olmaz.

**Otogref Endikasyonları:** İlik otogrefi dozu geçmiş bir kemoterapiyi ve letal doz ışınlamayı (bir tehlike yaratmadan) mümkün kılar. Endikasyonları şunlardır:

1- Konvansiyonel kemoterapiye rezistan nüks esnasında rezistans mutad klâsik dozdan fazla bir kemoterapi ile önlenebilir ve 48 saat sonra ilk remisyonunda alınan ilik geri verilirse yeni bir komple remisyon elde edilir.<sup>4, 6</sup>

2- Ototref majör endikasyonlarından bir diğeri Kronik Myeloid Lösemi (KML) dir. KML'de genellikle 32 ay sonra akut blastik transformasyona gidiş vardır. KML'de ilk remisyonunda alınan ve saklanan ilik blastik transformasyon esnasında hastaya geri verilirse tekrar kronik fazla girilir. Nüks eden hastada remisyonunda alınan iliğin verilmesi ile başlangıçta çoğu sağlam olan ve farklılaşma (diferansiyasyon) özelliğini korumuş olan stem cell pool'unun blastik rezidüel hücreler üzerinde negatif retrokontrol yapması bahis konusudur; otogref yapılmadan aynı doz yoğun kemoterapinin yapılmasına rağmen etkili olamayışı bu olguyu desteklemektedir. Ototrefte, blastik kriz esnasında ilikte bulunmayan killer cell (Natürel killer) ve onların immüniteler fonksiyonundan istifade edilmekte ve böylece antilösemik, antiblastik etki sağlanmaktadır.<sup>5, 6</sup>

3- Bu görüntüden hareketle Thierfelder ve arkadaşları antilösemik otogref görüşünü ortaya atmışlardır.

Konjelasyonundan önce remisyonunda alınan ilikteki rezidüel lösemik hücreleri (blastları) elimine etmek için albümin gradienti üzerinde fraksiyonman, spesifik heteroantisera ve monoklonal antikor kullanımının uygulandığı akut lösemilerde ototransplantasyon oldukça ümit verici sonuçlar temin etmiştir.

Çocukluk akut lenfoblastik lösemilerinin % 90'ı c-ALL, T-ALL ve teta-ALL gibi lösemik antijen taşıyan blastlardan ibarettir. Akut lösemilerde remisyonunda da olsa ilikteki rezidüel lösemik hücrelerin ayıklanması ve "temizlenmiş" ilik için saklanması oldukça yeni bir çalışma sahasıdır. Sağlam kalmış killer cell aktivitesinden yararlanmakla birlikte ilave bir eleman olarak sağlam kalmış stem cell'in farklılaşma ve divizyonu (bölünmesi) bu "temizlenmiş" ilik içerisinde elde bir silah olarak saklanabilirse tedavide çok yönlü olumlu bir etkiye sahip olunacağı aşıkardır.

İşte bu noktadan hareket ederek önce hayvan tecrübeleri ile çalışılmaya başlanmış ve daha sonra da insanlarda uygulamaya girilmiştir; bu konudaki çalışmalar oldukça yeni olup başlıca yayınlar ilk olarak 1979 yılı sonundaki Uluslararası Hematoloji Cemiyeti'nin Hamburg'daki kongresinde tebliğ edilmiştir. Kronolojik olarak hayvanlarda ve insanlarda yapılan çalışmalar şu şekilde gözden geçirilebilir:

- Farelerde 800 R total vücut ışınlanması yapıldıktan sonra daha sonra syngeneik kemik iliği hücreleri ile birlikte lösemi hücreleri karışımı verilirse bu fareler 10-11 günde ölmektedirler. Lösemik ilik hücreleri daha önce bu hücrelere karşı hazırlanmış anti-T globulini ve kompleman ile enkübe edildikten sonra farelere verilirse 100 gün sonra bile farelerde lösemi belirtileri tespit edilemez.

- Farelerde T lösemisine karşı tavşanlardan elde edilen anti-T serumu verilmesini takiben T cell AKR / J fare lösemisinde T cell'lerin % 99'u tahrip olmuştur.

- Farelerde elde edilen bu olumlu sonuç insanlara aynen aktarılamamıştır; çünkü görülmüştür ki, çocukluk çağı akut lenfoblastik lösemilerinin % 90'ından fazlasını teşkil eden cALL, TALL antijenini taşıyan lösemik blastlara karşı tavşanlardan hazırlanan anti - cALL, anti-TALL serumları invitro olarak bu yüzeysel lösemik antijenleri taşıyan blastlara karşı yüksek derecede sitolitik, sitotoksik bir aktivite göstermekle birlikte en önemli mahzur olarak normal CFU-C, stem cell'e karşı da yüksek sitotoksik etki göstermekte ve böylece ilikteki normal hematopoezi durdurmaktadırlar.

- ALL'de tedaviye başlanmadan lösemik antijenleri taşıyan blastlar özel dansite gradienti tekniği ile perifer ve ilikten ayrıldıktan sonra tavşana verilmekte ve bu lösemik antijeni taşıyan blastlara karşı anti serum elde edilmektedir.

- Yoğun saflaştırma işlemleri yapıldıktan sonra bu anti lösemik serumların normal hematopoetik stem cell (CFU-C) üzerine yaptığı ve koloni inhibisyonu denen kros reaksiyonun önlenbilmesi için bir grup absorpsiyon işlemi uygulanmış ve başarılı sonuç alınmıştır; şöyle ki:

- Normal stem cell (CFU-C) ihtiva eden kemik iliği non adsorbe tavşan anti-T globulini veya tavşan anti-cALL globulini ile + 4°'de 30 dakika enkübe edilmiştir; bu süspansiyon daha sonra 37°C'de tavşan komplemanı da ilâve edilerek 60 dakika enkübe edilmiştir; daha sonra hücreler yıkanmış ve CFU-C sayımı yapılması için ilik kültürü yapılmıştır; ilik kültürü dubl agar üzerinde yapılmıştır; daha sonra CFU-C (stem cell) sayımı yapılmıştır. Burada normal granülosit - monosit seriyi yapan stem cell'in (CFU-C) komple olarak klonal inhibisyona uğradığı ve çoğalma, farklılaşma yeteneğini kaybettiği gözlenmiştir. Bu ham antiseralar içinde sadece T-ALL, c-ALL antijenlerine karşı spesifik antikorlar olmayıp cins ve hücreye spesifik diğer antijenlere karşı da antikorlar vardır; bu antikorlar normal stem cell'in inaktivasyonundan kısmen sorumludurlar.

- Bu bulgular elde edilince kros reaksiyon yapan bu antikorların absorpsiyon işlemi ile ortadan kaldırılması yoluna gidilmiştir. Bunun için de bu antiseralar karaciğer - böbrek hemojenatı, kronik lenfositik lösemiden elde edilen B hücreleri pool'u ve B tipi lenfoblastoid hücreler ile absorbe edilmiştir. Sonuçta anti-C ALL serumunun CFU-C'ye karşı sitotoksik etkisinin tamamen ortadan kalktığı, bu hücrelerin ve diğer ilik hücrelerinin normal çoğalmasına hiç bir müdahalede bulunmadığı, fakat c-ALL blastlara karşı yüksek derecede sitotoksik etkisinin kaldığı kesin olarak tespit edilmiştir.

Bu istenen olgu ayrıca kompleman fiksasyon testi ile de teyit edilmiştir; şöyle ki:

- Kompleman fiksasyon testinde anti c-ALL absorbe serumu timusun fetal hücreleri, 3 ve 6 aylık ilik ve dalak hücreleri ile reaksiyon vermediği gibi T-akut lenfoblastik lösemi, kronik lenfoid lösemi, akut myeloblastik lösemi, kronik myeloid lösemi hücreleri ile de reaksiyon vermemiştir; fakat c-ALL ve T-ALL antijenini birlikte taşıyan intermedier lösemi hücreleri ile kuvvetli (+) reaksiyon vermiştir.



Sonuç olarak, absorbe anti-C ALL ve absorbe anti-T ALL globulinlerinin normal hematopoetik stem cell'e inhibitör bir etki yapmadığı, etkisini sadece çok spesifik olarak c-ALL ve T-ALL blastlar üzerinde sitotoksik olarak yaptığı saptanmıştır.<sup>7</sup> İşte bu noktadan hareket ederek bu spesifik serumları kullanarak remisyonda alınan ve saklanacak olan ilikte rezidüel lösemik hücrelerin eradike edilmesi, elimine edilmesi yoluna gidilmiştir.

Eklenecek son husus da şudur: Normal ilik CFU-C (stem cell'i) ile remisyondaki akut lenfoblastik lösemili hastaların iligindeki stem cell arasında rejenerasyon bakımından bir fark yoktur (5 yıllık CFU-C'nin -196°'de saklanması sonucu). Ancak DMSO'nun elimine edilmesi için yapılan yıkama sırasında hücre klampine bağlı olarak % 20 CFU-C azalması olabilir; bunu dikkate alarak remisyonda alınacak hücre sayısını hesap etmelidir.

#### KAYNAKLAR

1. Gorin N. C., et coll.: Greffe de moelle autologue après aplasie thérapeutique définitive entraînant une rémission complète dans un cas de leucémie aigue myéloblastique chimiorésistante. La Nouvelle Presse Médicale, 24 septembre 1977, 6, No 31.
2. Gorin, N. C., et coll.: Autogreffe de moelle osseuse après chimiothérapie lourde. Etude de la cinétique de réparation médullaire et sanguine sur 12 malades. La Nouvelle Presse Médicale, 1978, 7, 4105-4110.
3. Gorin, N. C., Les autogreffes de moelle osseuse, une nouvelle dimension dans la chimiothérapie. Le Concours Medical. 7.4.1979 - 101-14.
4. Tanzer, A. R. and coll.: Autologous bone marrow transplantation in acute leukemia. International Society of Haematology European and African Division. Fifth Meeting. August 30 th, 1979. Abstracts IV.
5. Goldman John, M. and coll.: The use of cryopreserved cells in the treatment of blastic crisis of Choronic Myelocytic Leukemia. International Society of Haematology European and African Division. Fifth Meeting. August 29 th, 1979. Abstracts III.
6. Gorin, N. C., L'autogreffe de moelle osseuse. La Nouvelle Presse Médicale, 10.5.1980, 9 No 21.
7. Thierfelder, S. and coll.: The concept of antileukemic autologous bone marrow transplantation in acute lymphoblastic leukemia: Immunobiology of bone marrow transplantation. Springer-Verlag Publ. Berlin, 1980.

# Kronik Myelositik Leukemia'da "Gaucher" Hücresi\*

**Dr. Ekrem Müftüoğlu\*\* / Dr. Şevket Ruacan\*\*\* /  
Dr. Hamza Yazıcı\*\*\*\* / Dr. Servet Arıoğul\*\***

**G**aucher hastalığı glukoserebrosidaz enzimi eksikliği nedeni ile glukoserebrosidlerin retiküloendotelyal hücrelere birikimi sonucu oluşan otosomal resesif geçişli bir hastalıktır.<sup>1</sup> Glukoserebrosidlerin retiküloendotelyal hücrelerde birikimi sonucu bu hastalık için karakteristik olan Gaucher hücreleri oluşur. 1966 senesine kadar Gaucher hücresinin bu hastalık için karakteristik olduğu kabul edilmiştir. Ancak bu tarihte Albrecht kronik myelositik leukemia'lı bir hastanın kemik iliğinde Gaucher hücresi saptadığını rapor etti.<sup>2</sup> Bu gözlemden sonra çeşitli yazarlar kronik myelositik leukemia'da ve diğer bazı hastalıklarda Gaucher hücresi bulunduğunu rapor ettiler.<sup>3-10</sup> Kronik myelositik leukemia'da bulunan Gaucher hücresinin özellikleri çeşitli araştırmacılar tarafından biyokimyasal, elektronmikroskopik ve diğer yöntemlerle incelenmiştir.<sup>11</sup> Bazı yazarlar kronik myelositik leukemia'da görülen Gaucher hücresinin Gaucher hastalığında görülen hücrelerin aynısı olduğunu belirtirken,<sup>4</sup> diğerleri bu hücrelerin Gaucher hastalığında bulunan hücrelere göre önemli farklılıklar gösterdiğini bildirmişlerdir.<sup>11</sup> Bu müellifler kronik myelositik leukemia'da görülen hücrelere "Gaucher hücrelerine benzer hücre" denmesinin daha doğru olacağını ileri sürmüşlerdir.

Bu yazımızda kemik iliğinde Gaucher hücresi saptadığımız bir kronik myelositik leukemia olgusu takdim edilerek, Sekonder Gaucher hücresinin oluş mekanizması ve önemi üzerinde kısaca durulacaktır.

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bölümü Çalışmalarından.

\*\* Aynı Fakülte İç Hastalıkları Bölümü Öğretim Üyesi.

\*\*\* Aynı Fakülte Patoloji Bölümü Öğretim Üyesi.

\*\*\*\* Aynı Fakülte İç Hastalıkları Bölümü Asistanı.

### Vaka Takdimi

D. Ö. 1313492. 57 yaşındaki erkek hasta ilk defa 17.11.1980 tarihinde halsizlik ve karınınun sol tarafındaki rahatsızlık hissi ile yatırıldı.

**Fizik İncelemede:** Vital bulguları normaldi. Çene altında ve kasıklarda 2x1 cm boyutlarında müteaddit lenfadenopati bulundu. Karaciğer kosta kenarını 3 cm, dalak ise 12 cm geçmekte idi.

**Laboratuvar İncelemede:** Hb % 10.9 gm, BK sayısı 26 000 /mm<sup>3</sup>, trombosit sayısı 200 000 /mm<sup>3</sup> olarak tespit edildi. Eritrositler normokrom normositer ve trombositler boldu. Periferik yaymada % 9 Blast, % 7 myelosit, % 6 Metamyelosit, % 16 çomak, % 18 nötrofil, % 4 eozinofil, % 2 Bazofil, % 7 Monosit ve % 31 lenfosit tespit edildi. Kemik iliği aspirasyonunda myeloid stimulasyon mevcuttu. Ayrıca bol miktarda Gaucher hücresine benzer hücreler bulundu. Kemik iliği biyopsisinde myeloid stimulasyonun yanı sıra Gaucher hücresine benzeyen hücrelerin bulunduğu rapor edildi. Lenf düğümü biyopsisinde de Gaucher hücrelerine benzeyen hücreler gözlendi. Hasta kronik myelositik leukemia kabul edilerek günde 4 mg myleran başlandı. Daha sonraki kontrol muayenelerinde myleran dozu beyaz küre sayısına göre ayarlandı.

Son olarak 4.12.1981 de halsizliğinin artması şikayeti ile müracaat etti. Yapılan laboratuvar tetkiklerinde Hb % 5.8 mg, BK sayısı 32 000 /mm<sup>3</sup> olarak bulundu. Periferik yaymada % 14 Blast, % 2 promyelosit, % 31 Myelosit, % 31 metamyelosit, % 13 çomak, % 15 parçalı, % 2 eozinofil, % 3 bazofil ve % 7 lenfosit bulundu. 100 BK ye karşı 4 normoblast sayıldı. Kemik iliği aspirasyonunda % 35.5 oranında blast tespit edildi. Çok sayıda Gaucher hücresi mevcuttu. Kronik myelositik leukemianın blastik krizi kabul edilerek vincristin + Prednisolon tedavisine alındı. Ancak hasta bu tedaviye cevap vermedi. Daha sonra Cytosar + Vincristin + Endoxan + Prednisolon (COAP) tedavisine geçildi. Hasta halen bu tedaviyi almaktadır.

### Tartışma

Hastamızın yaşı, fizik incelemede belirgin splenomegalinin bulunması, periferik kanda lökositoz ile birlikte, belirgin sola kaymanın mevcudiyeti, kemik iliğinde myeloid hiperplazi ve sola kayma bulunması kronik myelositik leukemia tanısı ile uyumludur.<sup>12</sup> Ph<sup>1</sup> kromozomunun pozitif olmaması KML tanısının aleyhine alınmaz. Zira erişkin KML olgularının takriben % 10 unda Ph<sup>1</sup> kromozomu negatiftir.<sup>13</sup> Diğer taraftan, hastamızın ailesinde Gaucher hastalığının bulunmaması, hastanın ileri yaşta olması primer Gaucher hastalığının oldukça aleyhinedir.<sup>1</sup> Ancak bu hususun kati olarak açıklığa kavuşması glukoserebrosidaz enzimi aktivi-

tesinin ölçülmesi ile mümkündür. Primer Gaucher hastalığında bu enzim aktivitesi düşük veya sıfır bulunurken, sekonder Gaucher hastalığında enzim aktivitesi yüksek olarak bulunmaktadır.<sup>3</sup> Bu bulgu primer ve sekonder Gaucher olguları arasındaki fizyopatolojik farkı en iyi bir şekilde ortaya koyması bakımından son derecede önemlidir. Primer Gaucher hastalığında glukoserebrosidlerin sentezi normal olup, fazla yapım söz konusu değildir. Ancak glukoserebrosidaz enzimi olmadığı veya çok az miktarda olduğu için, glukoserebrosidler yeteri kadar parçalanmamakta ve bu nedenle hücrelerde birikmektedir.<sup>14</sup> Gaucher hastalığında biriken sphingomyelinlerin kaynağı muhtemelen lökositlerdir. Normalde eritrositlerden günde 5 ilâ 10 mg sphingomyelin meydana geldiği halde, lökositlerden meydana gelen sphingomyelin miktarı günde 350 ilâ 400 mg kadardır. Bu nedenle sphingomyelinlerin esas kaynağını lökositler teşkil etmektedir. Kronik myelositik lösemide, beyaz küre sayısı çok artmış olduğu için, beyaz kürelerden oluşan sphingomyelin miktarı da normalden çok fazladır. Bu sebepten dolayı kronik myelositik lösemili hastalarda enzim aktivitesi normal olduğu halde, hücrelerde fazla miktarda glukoserebrosid birikmektedir.<sup>4</sup>

Bu nedenlerle primer ve sekonder Gaucher hastalıkları fizyopatolojik yönden birbirinden tamamen farklı mekanizmalarla meydana gelmektedir. Buna ek olarak kronik myelositik leukemiada görülen Gaucher hücrelerinde biriken materyelin tabiatı da tam anlamı ile açıklığa kavuşmamıştır. Bazı müellifler bu maddenin glukoserebrosid olduğunu gösterdiklerini iddia etmişlerse de, daha sonra yapılan çalışmalarda bu maddenin tabiatı hakkında fikir birliğine varılamamıştır.<sup>11</sup>

Kronik myelositik lösemide görülen depo hücrelerinde toplanan materyelin kaynağını, granulositlerin sitoplazmik membranı veya lökosit granülleri teşkil edebilir. Talasemide Gaucher hücrelerine benzeyen hücrelerin görülmesi depo edilen materyelin, kırmızı küre membranı olabileceği görüşünün ileri sürülmesine neden olmuştur.<sup>15</sup>

Birçok araştırmacı, primer Gaucher hastalığında görülen hücrelerle, KML de görülen sekonder Gaucher hücreleri arasında önemli morfolojik farklar olduğunu gözlemişlerdir. Bu nedenle bazı yazarlar KML de görülen depo hücrelerine Gaucher hücresi denilmesinin uygun olmayacağı kanısındadırlar.<sup>11</sup>

Sonuç olarak, KML de Gaucher hücresine benzeyen depo hücrelerinin görülebileceği, bu hücrelerin oluş mekanizmasının ve depo edilen materyel hususunda henüz tam bir görüş birliği olmadığını, KML ve diğer hastaların kemik iliğini incelerken bu hususta dikkatli olmak gerek-

tiğini, bu hususta daha fazla araştırma yapmanın yararlı olabileceğini vurgulamak isteriz.

### Özet

Kemik iliğinde Gaucher hücresi saptanılan bir kronik myelositik leukemia olgusu takdim edildi. Sekonder Gaucher hücresinin oluş mekanizması üzerinde duruldu.

### KAYNAKLAR

1. Peters, S. P., Lee, R. E., Glew, R. H.: Gaucher's disease, A review. *Medicine* 56: 425, 1977.
2. Albrecht, M.: "Gaucher-Zellen" bei chronisch myeloischer leukämie. *Blut*. 13: 169, 1966.
3. Kattlove, H. E., Williams, J. C., Gaynor, E., Spivack, M., Bradley, R. M., Brady, O. R.: Gaucher cells in chronic myelocytic leukemia: An acquired abnormality. *Blood*. 33: 379, 1969.
4. Gerdes, J., Marathe, L. R., Bloodworth, J. M. B., MacKinney, A. A.: Gaucher cells in chronic granulocytic leukemia. *Arch. Path.* 88: 194, 1969.
5. Smith, W. C., Kaneshiro, M. M., Goldtein, B. D., Parker, J. W., Lukes, R. J.: Gaucher cells in chronic granulocytic leukemia. *Lancet*. ii: 780, 1968.
6. Rosner, F., Dosik, H., Kaiser, S. S., Lee, S. L., Merrison, A. N.: Gaucher cells in leukemia. *JAMA*. 209: 935, 1969.
7. Getland, M. I., Griboff, S. I.: Gaucher's disease and acute leukemia. *J. Mount Sinai Hosp. NY*. 28: 278, 1961.
8. Witzleben, C. L., Drake, W. L., Sammon, J., Mohabbat, O. M.: Gaucher's cells in acute leukemia of childhood. *J. Ped.* 76: 129, 1970.
9. Shoenfeld, Y., Berliner, S., Pinkhas, J., Beutler, E.: The association of Gaucher's disease and dysproteinemias. *Acta Haematol.* 64: 241, 1980.
10. Bruckstein, A. H., Karanas, A., Dire, J. J.: Gaucher's disease associated with Hodgkin's disease. *Am. J. Med.* 68: 610, 1980.
11. Lee, R. E., Ellis, L. D.: The storage cells of chronic myelogenous leukemia. *Lab. Invest.* 24: 261, 1971.
12. Koeffler, H. D., Golde, D. W.: Chronic myelogenous leukemia-New concepts. *N. Eng. J. Med.* 304: 1201, 1981.
13. Lawler, S. D.: The cytogenetics of chronic granulocytic leukaemia. *Clin. Haematol.* 6: 55, 1977.
14. Gastel, B.: Gaucher's disease. *J. Hosp. Med. J.* 141: 35, 1977.
15. Wintrobe, M. M., Lee, G. R., Boggs, D. R., Bithell, T. C., Athens, J. W., Foerster, J.: *Clinical Hematology*. Lea and Febiger. 7 th edition, 1974, s. 1313.

# Doğuştan Kalça Çıkığının Tedavisinde Yeni Teknikle Üçlü Osteotomi

**Dr. Ümit Akkoyunlu\***

**B**u makalede tarif edilen cerrahi prosedür; daha önce uygulanan periasetabuler osteotomiler gibi, kalça eklemine stabilitesini sağlamak, asetabuler komponentin devamlılığını korumak ve gluteal topallamayı gidermek esasına dayanmaktadır.

Geliştirdiğimiz bu yeni teknikle, İskiyon kolundan blok rezeksiyonu iskelet traksiyonu esnasında, pubis kolu'nun osteotomisi ise daha kısa zamanda ve görülerek yapılmaktadır.

Bu ameliyat için endikasyon 4-12 yaşlar arasındaki doğuştan kalça çıkıklı vakalardır. İskiyon kolu rezeksiyonu bu kemiğin apofizinin kapandığı yaşlarda ikili osteotomiye ilave olarak yapılmıştır.

## *Materyal ve Metot*

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Bilim Dalına başvuran; 4-12 yaşlar arasındaki doğuştan kalça çıkıklı 15 hastanın 18 kalçasına yeni teknikle periasetabuler osteotomi uygulanmış ve hastalar minimum 1 yıl takip edilmiştir. En yaşlı hasta 12, en küçüğü ise 4 yaşında idi. 13 kalçada dislokasyon, 5 kalçada subluksasyon vardı.

## **Cerrahi Prosedür**

Disloke vakalarda osteotomiden önce Traksiyon alçısı ve femur distalinden geçirilen Kirschner teli ile iskelet traksiyonu uygulanır. İskiyon kolu apofizinin kapalı olduğu vakalarda iskiyon kolu rezeksiyonu şu şekilde yapılır:

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Ortopedi ve Travmatoloji Bölümü Öğretim Üyesi.

Genel anestezi altında hasta sırt üstü yatırılır, kalçası 90° fleksiyona getirilerek, iskiyal tüberkülün 1 cm distalinden 5 cm uzunluğunda transvers bir ensizyon yapılır. Glutens maximus kası laterale çekilir. Eğri bir klempile semimenbranoz ve semitendinoz tendonlarının arasından obturatör deliğe girilir. Klempin kemiğe teması kaybettirilmeden iskiyonun etrafından dolaşır. Periost H şeklinde kesilir. Subperiostal disseksiyonla 1 cm kadar kemik bloku rezeke edilir ve yara kapatılır.

Bu ameliyattan sonra iskelet traksiyonuna devam edilir. Femur başı Hilgenreiner çizgisi hizasına gelinceye kadar iskelet traksiyonuna devam edilir. Vakalarımızın hiçbirinde yumuşak dokuları gevşetme gereği duyulmamıştır.

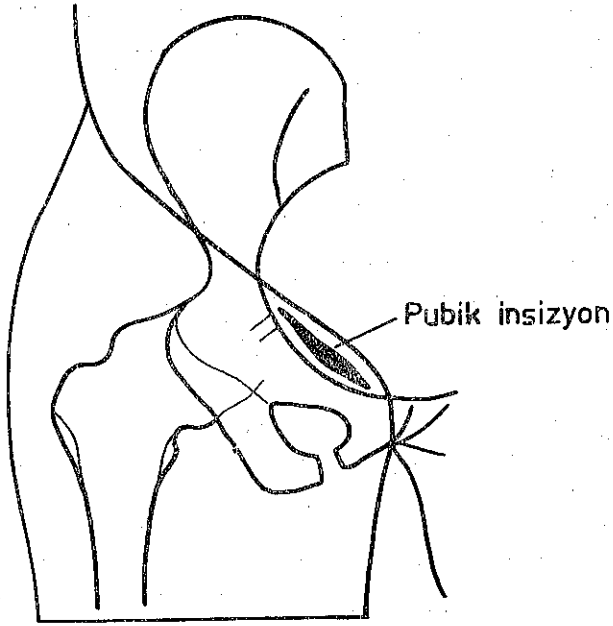
İskiyon kolu rezeksiyonundan ortalama 3 hafta sonra genel anestezi altında, önce traksiyon alçısı çıkartılır. Hasta sırtüstü yatırılır. Pektineal tüberkül ile sinifizis pubis arasındaki mesafenin ortasından, pubis kolu üzerinden 2 cm uzunluğunda transvers bir ensizyon yapılır. Deri altı yağ dokusu kesildikten sonra, periost H şeklinde kesilerek kaldırılır. Subperiostal olarak pubik kolu etrafında eğri bir klempile dolandırılır. İnce ve keskin bir osteotomla pubis kolu kesilir ve cilt altı cilt kapatılır.

Salter tekniği ile ilyak osteotomi yapılır. Eklem kapsülü açılarak redüksiyona mani patolojiler düzeltilir (İnverte limbus, uzun ligamentum teres, gergin iliopsoas veya inferyör kapsül). Asetabuler fragman geniş bir periost kaldırıcısı ile açılarak ileumdan alınan üçgen bir greftle stabilize edilir. Greft, 1 veya 2 adet Kirschner teli ile fikse edilir. Ensizyon kapatıldıktan sonra pelvipedal alçı uygulanır. 2,5 ay sonra alçı çıkartılır ve kontrol X-ray çekilir. Hasta evinde bacaklar abduksiyonda cilt traksiyonuna alınır. Bu traksiyona, kalça hareketleri normale yaklaşıncaya kadar devam edilir. Daha sonra ponsettinin abduksiyon cihazı verilerek 3 ay sonra kontrol muayenesinde hareketleri normal olan hastalar serbest bırakılır, diğerlerine genel anestezi altında manipulasyon yapılır (Şekil 1,2).

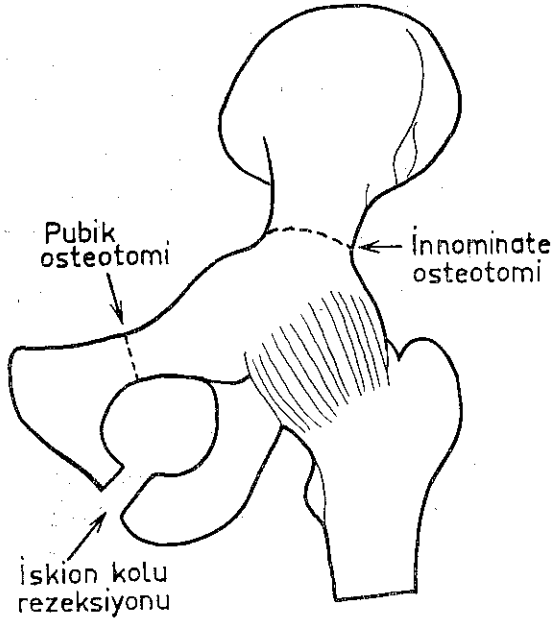
### *Bulgular*

Vakalarımızın sonuçlarını Sever'in ölçülerine göre değerlendirdik. 14 kalçada sonuç iyi, 4 vakada ise postoperatif 4. ayda eklem hareketleri kısıtlı idi. Bunlardan biri daha sonra, diğer üçü manipulasyondan sonra normale döndü.

Diğer tekniklerle ameliyat edilen vakalarda görülen deri nekrozu, enfeksiyon, aşırı hareket kısıtlılığı, epifizit ve redislokasyon gibi komplikasyonlar vakalarımızda görülmedi.



Şekil 1



Şekil 2



### *Tartışma*

İnnominate kemiğin üçlü osteotomisi, doğuştan kalça çıkıklı vakalarda femur başının sentrik redüksyonu, Asetabuler komponentin anatomik devamlılığının bozulmadan devrilebilmesinin sağlanması, böylece bozuk olan fonksiyonun düzeltilmesi açısından çok iyi bir ameliyat tekniğidir.

Steel tarafından tarif edilen üçlü osteotomide, pubis kolu osteotomisi smith-peterson ensizyonu ile yapılmaktadır. Bu durum geniş yumuşak doku disseksiyonunu gerektirdiği gibi ameliyat süresini uzatmaktadır. Ayrıca pubis kolunun görülmeden osteotonize edilmesi ile, hem osteotominin tam olup olmadığından emin olunamamakta hem de obturatör delikteki oluşumların korunması mümkün olamamaktadır. Bu nedenlerle pubis kolunun osteotomisinin ikinci fakat küçük bir ensizyonla yapılmasını önerdiğimiz bu yeni teknikte hem ameliyat süresi kısaltılmakta hem de arzu edilen yerden tam ve emin bir şekilde pubis kolu kesilebilmektedir.

Steel tekniği ile yapılan iskiyon kolu osteotomisi diğer osteotomilerle birlikte aynı seansta yapılmasının sakıncaları ise, serbest kalan asetabuler fragmanın periartiküler kasların gerginliği dolayısı ile medyale displace olma ihtimali ve enfeksiyondur. Geliştirdiğimiz bu yeni teknikte iskion kolundan bir kemik blokunu çıkartarak 3-4 hafta sonra burada meydana gelecek fibröz kallus dokusundan yararlanmak sureti ile, asetabuler fragmanın kaymasını önlemek ve sağlam bir hareket noktası olarak ta fragmanın devrilmesini sağlanmaktadır. Diğer taraftan perianal bölgede çalışıldığı için kontaminasyon şansı da ortadan kaldırılmaktadır.

Uyguladığımız bu yeni teknikte Sever'in Kriterlerine göre oldukça iyi sonuçlar elde ettik. Steel'in tarif ettiği yumuşak doku nekrozu ve enfeksiyonun görülmemesi, ameliyat süresinin kısaltılması geliştirdiğimiz bu yeni tekniğin en büyük avantajlarıdır.

### *Özet*

Bu çalışmada 4-14 yaş arasındaki DKÇ li hastalarda bugüne kadar uygulanan periasetabuler osteotominin hangi yöntemlerle yapıldığını belirterek, bu yöntemlerin kötü ve iyi yönlerini göstermeye çalıştık. Steel tekniği ile yapılan periasetabuler osteotomi ameliyatı hem uzun sürmekte hem de pubis kolunun osteotomisi iyi görülmeden yapılmaktadır. Ayrıca iskiyon kolunun osteotomisinin aynı seansta yapılması, asetabuler fragmanın anstabil olmasına dolayısı ile de iyi devrilememesine yol açmaktadır. Diğer taraftan perianal bölgeye yakınlığı nedeni ile de kontaminasyon şansını arttırmaktadır.

Geliştirdiğimiz bu yeni teknikle, pubis kolunun ayrı bir ensizyonla kesilmesi çok kolay olmakta ve ameliyat süresi çok kısalmaktadır. Diğer taraftan, pubis kolu çok iyi görüldüğü için; istenen yerden tam ve obtüratör delikteki oluşumlar korunarak yapılabilmektedir.

İskiyon kolunun osteotomisi yerine, ikili osteotomiden yaklaşık 3 hafta önce iskiyon kolundan 1 cm kadar kemik blokunun çıkarılmasının avantajı ise, orada meydana gelecek fibröz kaynama ile; bir manivela noktası olarak asetabuler fragmanın daha stabil ve daha iyi lateralize edilebilmesini kolaylaştırmaktadır. Aynı zamanda kontaminasyon ihtimalini de ortadan kaldırmaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Bayındır, S.: Periacetabuler Triple Osteotomy for the treatment of CDH. I. Mediterranean and middle eastren Orth. Surg. Congress, 1970, p. 26.
2. Chiari, K.: Medial displacement Osteotomy of the Pelvis Clinic. Orthop. **98**: 55, 1974.
3. Coleman S. S.: The incomplete pericapsuler and innominate (Salter) Osteotomies, Clinic. Orthop, **98**: 116, 1974.
4. Solter, R. B.: Innominate Osteotomy in the treatment of Congeintal dislocation of the Hep J. Bone and Joint Surg. **43-B**: 518, 1961.
5. Sage, F. P.: Congeintal anomalies. In Campell's Operatif Orthopaedics 6 th edition Mosbey, 1980, p. 1748.
6. Sutherland, D. H., Greenfield, R.: Double Innominate Osteotomy. J. Bone and Joint Surg, **59-A**: 1082, 1977.
7. Steel, H. H.: Triple Osteotomy of the Innominale Bone, J. Bone and Joint Surg. **55-A**: 343, 1973

# Primer Makroglobulinemi\*

Dr. Ekrem Müftüoğlu\*\* / Dr. Servet Arıoğul\*\*

**P**rimer makroglobulinemi ilk defa 1944 senesinde Waltenström tarafından tarif edilmiştir.<sup>1</sup> Bu nedenle daha ziyade Waltenström makroglobulinemisi olarak adlandırılmıştır. Hastalık bir plazma hücresi diskrazisi olup, IgM salgılayan, immatür B hücrelerinin klonal proliferasyonu sonucu meydana gelir. Ülkemizde oldukça nadir rastlanılan bir hastalıktır. Bu yazımızda pansitopeni ve kemik iliğinde belirgin mast hücresi artımı ile seyir eden bir olgu takdim edilerek ilgili literatür gözden geçirildi.

## Vaka Takdimi

F. O. (1180090). 65 yaşındaki kadın hasta 10 aydan beri devam eden halsizlik yakınmaları nedeni ile yatırıldı. Aynı süreden beri spontan diş eti kanaması ve vücudunda morluklar oluyormuş. Son 15 günde bu şikayetleri artmış ve baş dönmesi olmaya başlamış.

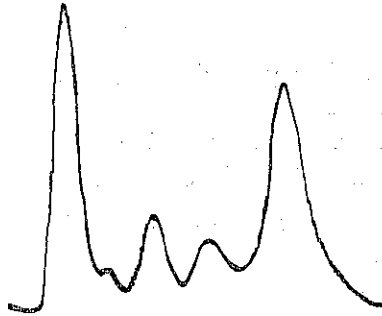
**Fizik İncelemede:** A: 36.5°C, N: 80/dakika ve S: 20/dakika, TA: 155/90 mm Hg bulundu. Cilt ve mukozalar soluktu, sol supraklavikuler bölgede 1x1 cm boyutlarında bir adet lenfadenopati ve her iki servikal bölgede müteaddit sayıda mikrolenfadenopati vardı. Kalpte bütün odaklarda 2/6° sistolik üfürüm vardı. Karaciğer ve dalak palpe edilemedi.

**Laboratuvar Tetkiklerinde:** İdrarda bol lökosit saptandı. Hb % 3.90 gm, BK: 2 000/mm<sup>3</sup>, trombositler 40 000/mm<sup>3</sup> ve retikülosit 20 000/mm<sup>3</sup> olarak bulundu. Periferik yaymada eritrositler normokrom normositer idi, orta derecede anisositoz ve poikilositoz vardı. Trombositler hafifçe azalmıştı. Formülde % 71 parçalı, % 24 lenfosit, % 3 çomak ve % 2 monosit saptandı. Sedimantasyon 170 mm/saat olarak bulundu. Protrombin zamanı 13 saniye (N = 13 saniye), PTT 63 saniye idi. Kan üre azotu % 24 mg, açlık kan şekeri % 118 mg idi. Kan elektrolitleri ve karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlarda idi. Total serum proteinleri % 7 gm, Alb % 3.5 gm, globulin % 3.5 gm olarak bulundu. Total lipit % 441 mg, ürik asit % 5.8 mg, kreatinin % 1.2 mg, Ca % 8.7 mg,

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bölümü Çalışmalarından.

\*\* Aynı Fakülte İç Hastalıkları Bölümü Öğretim Üyesi.

P % 4.1 mg olarak bulundu PPD negatif idi. Coomb's testi direkt ve indirekt negatif olarak bulundu. Karaciğer-dalاک sintigrafisi; hepatosplenomegali ve karaciğerde fonksiyon yetersizliği sonucu ile rapor edildi. Üst gastro-intestinal sistem filmlerinde kayıcı tipte bir hiatus hernisi mevcuttu. İdrar kültüründe E. Coli üredi. Serum protein elektroforezinde  $\alpha_2$  globulinlerde hafif artış ve  $\gamma$  globulin bölgesinde monoklonal bant gözlemlendi (Şekil 1). Kantitatif immün globulin tayininde IgG miktarı % 1380 mg, IgA % 81 mg ve IgM % 1210 mg olarak saptandı. İmmün elektroforezde IgM de hafif artış gözlemlendi. Bence-Jones proteini negatif idi. Cryoglobulin (-) idi. Kemik iliği aspirasyonunda ilik gelmedi. Sol supraklavikuler bölgeden yapılan lenf düğümü biyopsisi "Sinus histositozis" olarak rapor edildi. Kemik iliği biyopsisinde granulositik seri ve megakaryositlerde ileri derecede azalma, lenfositik hücrelerde diffüz artım saptandı. Ayrıca mast hücrelerinde ve retikulum fibrillerinde artış mevcuttu.



Şekil 1

Hasta'nın protein elektroforezinde gamaglobulin bölgesinde monoklonal nitelikte bir hipergamaglobulinemi dikkati çekmektedir.

### *Klinik Seyir*

Waldenström makroglobinemisi tanısı konuldu. 6 ünite kan transfüzyonu yapıldı. İdrar yolları infeksiyonu için Bactrim tedavisi uygulandı. Chlorambucil reçetesi verilerek kontrole gelmek üzere taburcu edildi.

### *Tartışma*

Hastamızın yaşı, klinik bulguları, sedimantasyon yüksekliği ve kemik iliği biyopsi bulguları makroglobinemi ile uyumludur. Serum elektroforezinde monoklonal gammapatinin tespit edilmesi ve immün elektroforezde IgM in artmış olması makroglobinemi tanısını kesinlikle koymamıza neden oldu. Olgumuzda makroglobulinemiye neden ola-

bilecek sekonder bir hastalık tespit edilmediği gibi, kemik iliği biyopsisinde lenfositik hücrelerin artmış olması hastamızın primer makroglobulinemi olduğunu göstermektedir.

Primer makroglobulinemi daha ziyade yaşlılarda görülmekte olup ortalama tanı yaşı 60 tır. Olgumuz da 65 yaşında idi. 227 vakalık bir seride vakaların % 44 ünde halsizlik ve % 44 ünde kanama saptanmıştır.<sup>2</sup> Her iki belirti de hastamızda mevcuttu. Ancak, bu hastalıkta sık görülen nörolojik bozukluklar, görme bozuklukları ve Raynaud fenomeni hastamızda yoktu. Fizik muayenede hepatosplenomegali saptamamıza rağmen sintigrafide orta derecede hepatosplenomegali'nin olduğu rapor edildi. 267 vakalık bir seride<sup>2,3</sup> % 38 oranında hepatomegali ve % 37 oranında splenomegali saptanmıştır. Aynı seride olguların % 30 unda lenfadenopati ve % 15 inde purpura mevcuttur. Olgumuzda da servikal bölgede ve supraklaviküler bölgede lenfadenopati mevcuttu.

Hastamızda laboratuvar incelemelerinden pozitif bir bulgu olarak belirgin pansitopeni mevcuttu. Her ne kadar primer makroglobulinemi de pansitopeni oluşabilirse de nadirdir.<sup>4</sup> Bu bakımdan yaşlı kimselerde pansitopeni mevcudiyetinde makroglobulinemi de düşünülmelidir.

Hastamıza ait serum protein elektroforezi ve immün elektroforezi sonuçları klasik vakalarla uyumlu idi. Cryoglobulinler negatif olarak bulundu. Primer makroglobulinemi'de cryoglobulinlerin oluşması nadir olmayıp bu bakımdan incelenen bir seride olguların % 37 sinde saptanmıştır.<sup>5</sup>

Primer makroglobulinemi'de vakaların takriben dörtte birinde Bence-Jones proteini pozitif bulunmuştur.<sup>2,3</sup> Hastamızda Bence-Jones proteini negatif idi.

Makroglobulinemi'de oluşan diğer önemli bir bulgu hemostaz bozukluğudur. Hemostaz bozukluğu kendisini, ekimoz, purpura, epistaksis ve dişeti kanamaları şeklinde gösterebilir.<sup>6,7</sup> Kanamanın en büyük nedeni trombosit fonksiyon bozukluğudur. Trombositlerin IgM molekülleri ile kaplanması bu bozukluktan sorumlu tutulmuşlardır.<sup>8,9</sup> Aynı şekilde IgM moleküllerinin fibrin monomer agregasyonunu inhibe etmesi de söz konusu olabilir.<sup>10</sup> Diğer taraftan monoklonal proteinlerin, koagülasyon proteinlerine inhibitör etki yapması da söz konusu olabilir.<sup>6</sup> Bazı hastalarda ise Faktör II, V, VII, VIII, X ve fibrinojen düzeylerinde düşüklük saptanmıştır. Bu değişikliklerin fizyopatolojisi açıklığa kavuşmuş değildir.

Hastamızda bilhassa sabah uyandığı zaman, dişetlerinde ve mukozalarda belirgin kanamalar olmakta idi. Bu konuda ileri araştırma yapmak fırsatını bulamadık. Ancak trombositopeni ve muhtemel trom-

bosit fonksiyon bozukluğu olgumuzdaki kanamayı izah eder görünmektedir. Bununla beraber kontrol muayenelerinde, bu hususta araştırmaların yapılması yerinde olacaktır.

Hiperviskosite sendromu da bu olgularda sıklıkla rastlanılan bir durum olup, IgM moleküllerinin özelliğinden kaynaklanmaktadır. Kendisini (1) kanama diyatezi, (2) retinopati, (3) nörolojik semptomlar ve (4) hipervolemi şeklinde gösterir.<sup>11</sup> Hiperviskosite sendromu, genellikle kan viskozitesinin 4'ün üstüne çıktığı durumlarda görülmektedir. Hastamızda viskozite tayin edilemediği için bu hususta yorum yapmamız sakıncalı olur.

Tedavide genellikle chlorambucil, cyclophosphamid veya melphalan kullanılmaktadır. Bununla beraber asemptomatik olgular tedavi-siz olarak izlenmeli, semptomların oluşması veya IgM de progressif artma olan durumlarda tedaviye başlanmalıdır. Hiperviskosite durumlarında plasmaferezis yapılmalıdır.<sup>4</sup>

Biz hastamıza, chlorambucil vermeyi uygun gördük. Kontrol muayenelerinde gerekirse diğer tedavi yöntemlerine başvuracağımız tabidir.

### Özet

Pansitopeni ve kemik iliğinde belirgin mast hücresi artımı ile seyreden bir primer makroglobulinemi olgusu takdim edildi. İlgili literatür gözden geçirildi.

### KAYNAKLAR

1. Waldenström, J.: Incipient myelomatosis or "essential" hyperglobinemia with fibrinogenopenia: New Syndrome? Acta Med. Scand. 117: 216, 1944.
2. McCallister, B. D., Bayr, E. D., Harrison, E. G. Jr., McGuckin, W. F.: Primary macroglobinemia: Review with a thirty-one cases and notes on the value of continuous chlorambucil therapy. Am. J. Med. 43: 394, 1967.
3. MacKenzie, M. R., Fudenberg, H. H.: Macroglobinemia: An analysis of forty patients. Blood 39: 874, 1967.
4. Wintrobe, M. M.: Clinical Hematology. Lea and Febiger. Seventh edition. 1974, p. 1624.
5. Williams, W. J., Beutler, E., Erslev, A. J., Rundles, R. W.: Hematology. McGraw Hill Book Company, 1972, p. 968.
6. Lackner, H.: Hemostatic abnormalities associated with dysproteinemias. Semin. Haematol. 10: 125, 1973.
7. Perkins, H. A., MacKenzie, M. R., Fudenberg, H. H.: Hemostatic defects in dysproteinemias. Blood 35: 695, 1970.
8. Pachter, M. R., Johnson, S. A., Basinski, D. H.: The effect of macroglobulins and their dissociation units on release of platelet 3. Thromb. Diath. Haemorrh. 3: 501, 1959.

9. Penny R., Castaldi, P. A., Whitsed, H. M.: Inflammation and haemostasis in paraproteinaemias. *Br. J. Haematol.* **20**: 35, 1971.
10. Coleman, M., Vigliano, E. M., Weksler, M. E., Nachman, R. L.: Inhibition of fibrin monomer polymerization by Lambda myeloma globulins. *Blood* **39**: 210, 1972.
11. McGrath, M. A., Penny, R.: Para proteinemia: Blood hyperviscosity and clinical manifestations. *J. Clin. Invest.* **58**: 1155, 1976.

# Trofoblastik Hastalıklarda Kemoterapi ve Kemoterapinin Human Chorionic Gonadotropin Beta Subunit Radioimmunoassay ile İzlenmesi

**Dr. Yılmaz Dikmen\*** / **Dr. Rıdvan Erdemir\*** /  
**Y. Hem. Habibe Uluskan\*\*** / **Dr. Mustafa Eminoğlu\*\*\***

**H**erzt 1948 de civciv oviductunun büyümesinin ostrogen ile stimule edildiğini; bu etkinin bir antifolate olan Aminopterin ile önlenebileceğine dikkati çekti. 1955 yılında Herzt ile çalışmakta olan Li; Herzt'in bu bulgusundan esinlenerek choriocarcinomaların tedavisinde Methorexate (MTX) kullanmayı önerdi. Li; choriocarcinomanın da civciv oviductu gibi fetal orijinli olduğunu ve MTX'in civciv oviductu gibi, choriocarcinomanın büyümesini de durdurabileceğini savunuyordu. İlk kez 1956'da Li, Herzt; Condit, Bergenstal beraberce akciğer metastazlı bir Choriodenoma Destruens olgusunu başarı ile tedavi ettiler. Böylece kanser tedavisinde başarılı kemoterapinin ilk gerçek işareti elde edilmiş oldu. Daha sonraları Actinomycin-D (Act-D) ve Chlorambucil'in de trofoblastik hastalıkların tedavisinde etkin oldukları bulundu. Tedavi konusunda elde edilen başarılar araştırmacıları Trofoblastik hastalıkların izlenmesi, tedavi sonuçlarının kontrol edilmesi ve kemoterapotik ajanın etkinliğinin saptanmasında daha duyarlı ve spesifik yöntemler aramaya itti. Nihayet 1972'de Vaitukaidis serum veya idrardaki HCG yi spesifik

\* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Doğum Kliniği Uzman Asistanı.

\*\* Aynı Fakülte Kadın Doğum Kliniği Yüksek Hemşiresi.

\*\*\* Aynı Fakülte Kadın Doğum Kliniği Profesörü.



olarak ve ortamdaki Human Luteinizan Hormon (HLH) ile etkileşimsiz ölçen bir radioimmunoassay (RIA) geliştirdi. Bu yöntem ile 5 mIU/ml. HCG ölçülebiliyordu.<sup>8</sup> Bundan kısa bir süre sonra da Goldstein ve arkadaşları New England Trofoblastik Disease Centre'da trofoblastik hastalıklar ve kemoterapinin izlenmesinde HCG BSU RIA'yı kullanmaya başladılar.<sup>4</sup> Biz de kliniğimizde trofoblastik hastalıkların izlenmesi, tedavi sonucunun saptanması ve sitostatik ajanın etkinliğinin araştırılması ile nükslerin erken tanısında HCG BSU RIA yöntemini kullandık.

Ağustos 1979-Nisan 1981 tarihleri arasında Ege Üniversitesi Ege Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine başvuran Mol Hydatidiform, Choriodenoma Destruens, choriocarcinoma tanısı alan 60 olgu çalışma kapsamına alındılar. Uterus boşaltılmadan önce bir kez; uterus boşaltıldıktan veya operasyondan sonra haftada bir kez olmak üzere HCG BSU RIA yapmak için 10 cc. düz kan alındı. Santrifüje edilip serumu RIA yapılabildiği için -20°C. ta saklandı. HCG BSU RIA lar Ege Üniversitesi Ege Tıp Fakültesi Endokrinoloji laboratuvarında "Packard Tri Carb Liquid Scintillation Spektrometre" ile yapıldı. HCG BSU RIA kitleri IRE "Institut National des Radioelements Belçika" dan Düzen Ticaret (Ankara) aracılığı ile sağlandı.

Her hasta için absisi, hafta olarak süreyi; ordinatı, ölçülen HCG BSU düzeyini gösteren ölçüm değerleri işlendi. Haftalık değerler grafik üzerinde çizgi ile birleştirilip bu çizginin akışına göre kemoterapi yapıp yapmama kararı verildi. Eğer HCG BSU düzeyi gittikçe düşüyor ise prognoz iyi kabul edilip tedavi yapılmadı. Eğer HCG BSU düzeyi ardarda iki hafta plato yapmış veya yükseliyor ise kemoterapiye başlandı. Tablo I'de New England Trofoblastik Disease Centre<sup>6</sup> ve kliniğimizde uygulanan Trofoblastik hastalıklarda kemoterapiyi izleme protokolü verilmiştir.

**TABLO I**  
**KEMOTERAPİ YAPILAN TROFOBİLASTİK HASTALIK OLGULARINDA**  
**HCG BSU RIA İLE İZLEME PROTOKOLÜ**

- 
- 1- Tedaviye başlamadan önce akciğer grafisi,
  - 2- Tedavi süresince haftada bir (veya iki haftada bir) HCG BSU tayini,
  - 3- İki kür tedaviye karşın HCG BSU plato yapıyor veya yükseliyorsa kemoterapotik ajan değiştirilir,
  - 4- HCG BSU ardarda 3 hafta normal değer elde edene dek kemoterapiye devam edilir. Sonra ayda bir tayine geçilir,
  - 5- Gebeliğin önlenmesi için oral Kontraseptif yapılır,
  - 6- Bir senelik izlemede yükselme yok ise izlemeye son verilir, gebelike izin verilir,
  - 7- Aylık izleme sırasında ardarda iki tayinde HCG BSU yükselir veya plato yapar ise kemoterapiye başlanır.
-

### Bulgular

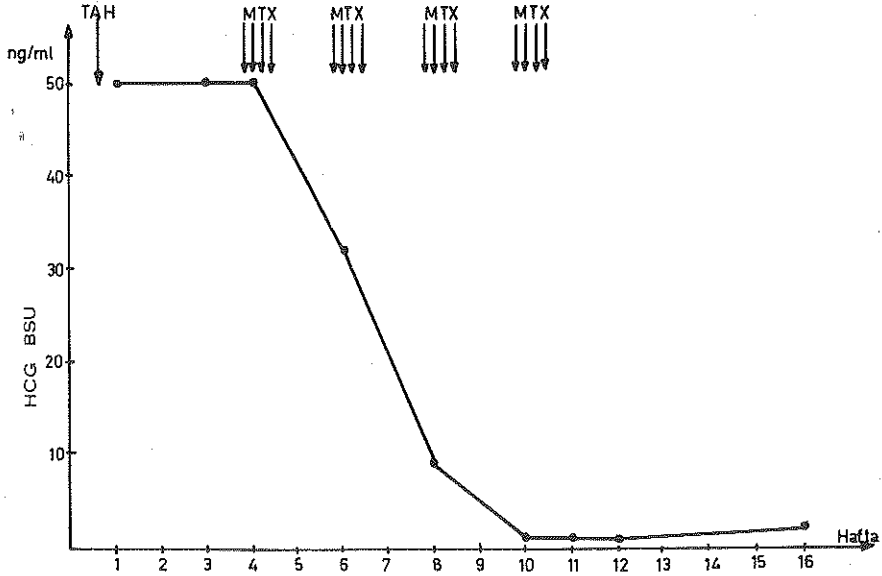
Kliniğimizde izlenen 60 trofoblastik hastalık olgusundan 21'ine (% 35'i) HCG BSU in plato yapması, veya yükselmesi nedeni ile toplam 80 kür kemoterapi yapıldı. Kemoterapi uygulanan olguları RIA öncesi ve RIA sonrası diye ayırma tuttuk. RIA yöntemini kullanmaya başlanıyana değin 6 olguya toplam 39 kür kemoterapi uygulandı (ortalama kür sayısı 6.5). RIA yı rutin uygulamaya koyduktan sonra 15 olguya toplam 41 kür kemoterapi uygulandı (ortalama kür sayısı 2.7). Kemoterapi için ilk seçilen ilaç Methotrexate (MTX) tir. MTX 15 günde bir uygulandı. Her kürde 100 mg. MTX verildi. 100 mg. lık doz 4 gün, günde 25'er mg. İ. M. yoldan uygulandı. Kemoterapiyi amblatuar uyguladık. Kemoterapi yapılan olgulardan ikisinde kemoterapiyi kesmeyi gerektirmeyecek ölçüde stomatit saptandı. Oral yoldan MTX alan olgularımızda stomatiti daha sıklıkla gözledik. Bir olguda (H. Ö. Prot. 1572) on kür MTX a bağlı toksik hepatit gelişti. Olgu bir choriocarcinoma olgusu idi, MTX kesildi. Aynı olguda 6 ay sonra saptadığımız HCG BSU yükselmesinde bu kez iki kür Act-D ile Remisyon sağlandı. Olguda klinik veya sintigrafik olarak metastaz bulgusu yok idi.

Bir olguda (R. E. prot. 3292) MTX'e iyi yanıt alınmadığından Act-D kullanıldı. Act-D ye hormon düzeyinde düşme şeklinde yanıt alındı. Act-D her kürde 5 gün, günde 500'er mg. İ.V. uygulandı. Her 15 günde bir kürler-ardarda iki normal HCG BSU değeri bulunana dek yenilendi.

Şekil 1'de kemoterapi yapılan bir olgunun HCG BSU düzeyleri görülmektedir. Olgu kliniğimize dışarıda yapılan P. Curettage sonucunun Choriocarcinoma gelmesi üzerine başvurdu. Olgunun yaşı ve çocuk sayısı göz önüne alınarak ve sitostatik bulmada güçlükler çıkabileceği düşünceleri ile 6.8.1981 de adnexler dahil Total Abdominal histerektomi yapıldı. Histerektomiye izleyen 2 haftada HCG BSU düzeylerinin 50 mg/ml nin üzerine çıkması nedeni ile kemoterapiye karar verildi. Şekilde görüldüğü gibi kemoterapiye iyi yanıt alınmış, HCG BSU düzeyinde giderek düşme görüldüğünden kemoterapiye devam edilmiştir. Ardarda üç normal değer elde edilen postoperatif 12. haftada aylık izlemeye geçilmiştir. Olguya toplam dört kür MTX uygulandı. Her kür toplam 100 mg. olup 4 gün süre ile 25'er mg. İ. M. olarak amblatuar uygulandı. Olgu halen remisyonadadır.

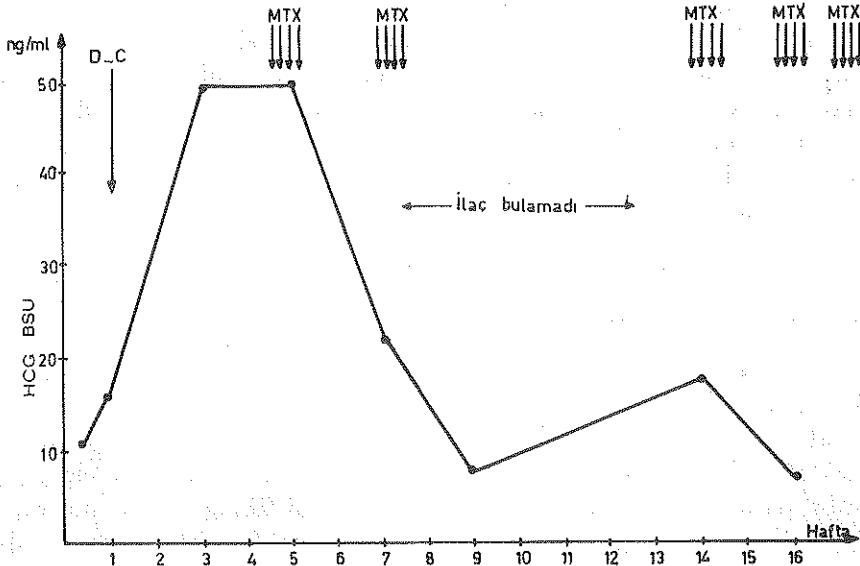
Şekil 2'de Mol Hidatidiform evakuasyonu yapılan olgunun HCG BSU düzeylerini göstermektedir. Olguya uygulanan Suction curettage' dan elde edilen materyelin histopatoloji sonucu mol hidatidiform geldi. Evakuasyondan sonra ardarda iki yüksek değer bulunduğundan olguya iki kür (her kür 100 mg) MTX uygulandı. MTX bulunamaması nedeni ile kemoterapiye bir ay ara verildi. Bu arada HCG BSU düzeyinin

7 mg/ml. den 18 mg/ml. ye yükseldiği gözlemlendi. İlaç bulunduğu anda kemoterapiye devam edildi. Olguya 3 kür daha kemoterapi uygulandı.



Şekil 1

(E. Ş. Gb<sub>111</sub>P<sub>11</sub> Yaş: 30) Total Abdominal histerektomiden sonra HCG BSU düzeyinde yükselme nedeni ile kemoterapiye başlanmış bir Choriocarcinoma olgusu.



Şekil 2

(Ş. G. Yaş: 22) Mol Hidatidiform, Kist (+) HCG BSU'ün plato yapması nedeni ile kemoterapiye başlanmıştır. (Bir ok 25 mg. MTX)

İzlediğimiz 60 trofoblastik hastalık olgusundan 21'ine hormon düzeyininin düşmemesi; ya da yükselme göstermesi nedeni ile toplam 80 kür kemoterapi uygulandı. Kemoterapi uygulanan olguları RIA öncesi ve RIA sonrası diye ayırma tabi tuttuk. RIA ile olguları izlemeye başlayana değin 6 olguya toplam 39 kür (ortalama 6.5 kür) kemoterapi uygulandı. RIA yi rutin kullanıma koyduktan sonra 15 olguya toplam 41 kür (ortalama 2.7 kür) kemoterapi uygulandı. Kemoterapi için ilk seçtiğimiz ilaç MTX tir. 100 mg. lık doz 4 günde 25'er mg. Intramusküler yoldan verildi. Kemoterapiyi amblatuar uyguladık. Kemoterapi yapılan olguların ikisinde kemoterapiyi kesmeyi gerektirmeyecek derecede stomatit saptandı. Oral yoldan MTX alanlarda stomatiti daha sık gözledik.

Kemoterapi uyguladığımız 21 olgudan 20'sinde klinik, radyolojik veya histopatolojik nüks veya metastaz bulgusu olmayıp kemoterapi endikasyonu salt HCG BSU düzeyindeki yükselmeden ötürü konmuştur. Malignite veya nüks gelişimi daha mikroskopik düzeyde farkedilip kemoterapiye başlanmıştır. Bu nedenle daha az sayıda kür ile remisyona ulaşılmıştır (RIA sonrasında ortalama kür 2.7). Goldstein ve Curry'nin izleme ve tedavisi yapılmayan trofoblastik hastalıklarda buldukları malignite insidansı % 20 dir.<sup>1,5</sup> Bizim 60 olguluk dizide 12 malignite beklenirken, sadece bir malignite ile karşılaşılması anlamlı bulunmuştur.

21 olguda kemoterapi uygulandı. Bu ise olgularımızın % 35'ine karşılık gelir. Goldstein ve Curry malign sekel gelişme oranını % 20 olarak vermişlerdir. Bizim kemoterapi uyguladığımız olguların % 35'lik insidansı ilk bakışta yüksek gibi görünüyorsa da, özellikle rizikolu ve kanaması dinmeyen hormon üretimi devam eden olguların kliniğimize gönderilmesine bağlayabiliriz. İzlediğimiz olguların % 20'si dışarıda evakuasyonu yapıp izleme ve tedavi için kliniğimize gönderilen olgular oluşturuyordu. Bu da bu tür olguların izlenmesinde çevre hekimlerinin olanaksızlıklar içinde olduğunu ve olguların bir merkezde toplanması gerekliliğini vurgular.

Kemoterapi için birinci ajan MTX'i seçtik. Methotrexate 15 günde bir 100 mg. lık kür olacak şekilde 4 gün, günde 25'er mg. İntramusküler olarak ve amblatuar uygulandı. Kliniğimiz olgularında kemoterapiye bağlı ölüm kaydedilmedi. Teoh<sup>7</sup> kemoterapiye bağlı olarak üç olgunun exitus olduğunu kaydetmiştir. Gurry ise kendi kliniğinde kemoterapi uyguladığı 24 olguda, kemoterapiye bağlı exitus olmadığını ama kendi bölgesinde profilatik kemoterapi nedeniyle iki olgunun exitus olduğunu belirtmiştir. Gerek Curry gerekse Teoh kemoterapi sırasında birkaç ağır toksisite ile karşılaştıklarını yayınlamışlardır. Bizim hiçbir olgumuz-

da kemoterapiyi kesmeyi gerektirecek ölçüde ağır toksisite ile karşılaşmadık. Rastladığımız tek yan etki stomatit idi. Bunu da peroral yerine intramuskuler yol kullanarak en az düzeye indirdik. On kür MTX uyguladığımız bir choriocarcinoma olgusunda ise toksik hepatit gelişti.

Bunu, o zaman HCG BSU RIA yöntemini henüz yerleştirmemiş olmamız nedeni ile olguya gerekmediği halde fazla kür kemoterapi uygulamamıza bağladık. Toplam 10 kür MTX uyguladığımız bu olguda daha sonra MTX'e bağlı toksik hepatit gelişmişti. Bu olguya elde güvenilir HCG tayin yöntemi olmaması nedeni ile kemoterapi uzun süre uygulandı. HCG BSU RIA öncesi olgulara uygulanan ortalama kür 6.7 iken, bu değer RIA sonrası ortalama 2.7'ye düşmüştür. Goldstein kendi geliştirdiği ve önerdiği bu izleme-tedavi protokolü ile remisyon için gerekli dozu 2/3 oranında düşürdüğünü kaydetmiştir.

Türk halkında diğer araştırmacıların karşılaştığı ağır toksisite gözlenmemesinin nedeni; Türk halkının infeksiyonlar gibi sitostatiklere de dayanıklı olması, genetik faktörlerin etkisi ve bireylerin sitostatiklere değişik direnci şeklinde yorumlamak olasıdır. Bu gözlemimizi başka jinekolojik maligniteler nedeni ile kliniğimizde sitostatik uyguladığımız olgularda da görüyoruz. Kemoterapiyi olgulara ayaktan uyguladık ve ayaktan kemoterapiyi uyguladığımız olgularda sitostatığın yan etkilerini ya hiç ya da çok az gördük. Bunu hastanın evine, moral, beslenme, fizik çevre bakımından daha olumlu koşullarda bulunmasına bağlıyoruz. Ayrıca lüzumsuz yatak işgali, zaman kaybının önüne geçilmiş oldu. Olanakları kısıtlı olan ülkemiz için bu tür uygulamayı şiddetle öneririz. Hastaneye kemoterapi için yatırılan kişi bir hastalık duygusuna kapılmakta, çocukları ve eşinden ayrı düşmektedir, bu da moral direncini kırmaktadır. Diğer araştırmacıların kemoterapiyi ayaktan mı yoksa klinikte yatırarak mı uyguladıklarına değin bir bilgiye rastlamadık. Yalnız; Goldstein her kemoterapi kürü tamamlandıktan sonra olgunun tam aktivitesine dönebileceğini kaydetmiştir.<sup>5</sup>

Herzt'in grubu 1961 de Actinomycin'i birinci ajan olarak kullanmaya başladılar. Daha sonra Act-D yi Goldstein<sup>2</sup> profilaktik kemoterapi için kullanmaya başladı. Goldstein hepatik yetmezliği olan olgular ile Methotrexate'e dirençli olgularda Act-D kullanılmasını önermiştir. Biz toksik hepatitli bir olguda ve MTX ile hormon düzeyinde düşme sağlayamadığımız bir diğer olguda Act-D kullandık.

Goldstein ve arkadaşları<sup>3</sup> daha yüksek dozda MTX verebilmek için, MTX'i citrovarum factor (folinic asit) ile beraber kullanmışlardır. Bu protokol ile MTX 1 mg/kg, Citrovarum factor 0,1 mg/kg 4 gün uygulamışlar ve toksisitenin minimal olduğunu belirtmişlerdir. Zaman

zaman MTX in bulunması bile olanaksız olan ülkemizde bu yöntem, ilaç tüketimini artırdığı gibi hastaya da ağır bir parasal yük olacaktır. Kaldı ki biz MTX uygulamasında yaşamı tehdit eden ağır bir toksisite ile karşılaşmadık. Citrovorum faktörün bizce tek endikasyonu MTX uygulaması nedeni ile oluşmuş ağır toksisite olgularıdır. Bu düşünceler ile ve el altında citrovorum factor (Ca Leucovorine) bulunmadığından biz citrovorum faktör kullanmadık.

Proflaktik kemoterapi konusunda Curry<sup>1</sup> ve Goldstein<sup>2</sup> birbirine karşı savları savunmuşlardır. Goldstein uygun terapötik dozda proflaktik kemoterapinin lokal kalıcı hastalık insidansını üç kat düşürdüğünü yayınlamıştır. Goldstein ileride % 20'sinde malign trofoblastik sekel gelişme şansı olan bu olgularda nüks gelişmeden kemoproflaksiyi önermiştir. Curry<sup>1</sup> ise tüm sitostatiklerin toksik, mutagenik ve hatta karsinojenik olduğu görüşünden hareketle proflaktik kemoterapiye karşı çıkmıştır. Curry kemoproflaksiyi ancak yüksek riskli olgular diye tanımladığı, uterusu son adet tarihine göre beklenenden büyük ve over kistleri olan olgulara önermiştir. Ülkemiz açısından proflaktik kemoterapi gene karşımıza ilaç bulabilme ve parasal sorunları getirecektir. Goldstein<sup>5</sup> sonraki bir makalesinde proflaktik kemoterapinin, yüksek riskli olgular, laboratuvar olanaklarının kısıtlı olduğu merkezler ve hekim-hasta ilişkisinde güçlük olan durumlarda yapılmasının uygun olacağını belirtmiştir. Her klinisyen hangi yolu izleyeceğine kendi karar vermelidir. Şunu da ilave etmeliyiz; kemoprofilaksi yapılmakla malign sekel gelişme şansı sıfıra inmez, bu nedenle bu olgularda genel izleme ilkelerinden sapmak bağışlanmaz bir hata olur.

Teoh<sup>7</sup> metastazlı olgularda MTX, Act-D ve Chlorambucili (MAC) kombine kullanılmıştır. Bu kombine tedavinin başarılı olmadığı durumlarda Schlaerth ve arkadaşları<sup>6</sup> Vinblastin, Bleomycin ve Cis-Platinum kombinasyonu ile sürekli remisyon elde ettiklerini yayınlamışlardır.

Biyolojik veya immünolojik gebelik testleri idrardaki HCG konsantrasyonu 1000 IU/litre olduğunda pozitif sonuç verirler. Malign trofoblastik hastalıkların % 25'inde üriner HCG konsantrasyonu 1000 IU/litrenin altında bulunmuştur.<sup>1</sup> Bu nedenle gebelik testleri sadece olumlu olduğu zaman değerlidir, hastalığın gidişini tam bir doğrulukla saptamada yetersizdir. Bu nedenle duyarlı Bioassay veya Radioimmunoassaylar kullanılmalıdır.

Goldstein ve diğer araştırmacıların gösterdiği gibi trofoblastik tümörün tümü ile yokedilebildiğinden ancak HCG BSU RIA ile ölçülen HCG aktivitesinin tümüyle yokolduğu zaman emin olunabilir. Vaitukaidis'-in geliştirdiği bu yöntem ile yanlış HCG BSU düzeyleri elde edilmez.

HCG BSU için spesifik endikasyonu konması ve izlenmesinde büyük kolaylık ve açıklığa yol açmıştır. Bu protokolün uygulaması ile yüksek remisyon ve minimal nüks ile karşılaşmıştır. Goldstein<sup>4</sup> bu protokol ile hospitalizasyon süresi, remisyon için gerekli doz ve toksik yan etkilerde önemli düşme sağladığını kaydetmiştir. Bizim olgularda da nüks; daha hormonal nüks düzeyinde iken yakalanmış ve bu nedenle birkaç kür kemoterapi ile remisyona ulaşılmıştır.

Son yirmi yıldır trofoblastik hastalıkların tanı-tedavi ve kemoterapisinde büyük ilerlemeler olmuştur. En önemlisi trofoblastik hastalıklar Dr. Arthur T. Hertig'in özdeyişi; "İnsanoğlunun tedavi edebildiği, Tanrının ilk kanseri" özelliğini taşımaktadır. Ancak kemoterapi bu işte deneyimli olanların çizdiği programa göre yapılırsa başarılı olur. RIA lerin yapımı pahalı alet ve yetişmiş eleman gerektirdiğinden; olgular belli merkezlerde toplanmalı ve her ülke kendi tedavi-izleme protokollerini oluşturmalıdır. Böylelikle trofoblastik hastalıklara bağlı mortalite morbidite en düşük düzeye indirgenecektir.

### Özet

Bu çalışmada gestasyonel trofoblastik hastalıklarda kemoterapiye başlama koşulları ve kemoterapi süresi ile etkinliğinin saptanmasında HCG BSU RIA (Human chorionic Gonadotropin B subunit RIA) in değeri araştırılmıştır. 21 trofoblastik hastalık olgusunda uygulanan bu yöntem ile alınan sonuçlar ve yöntemin avantajları tartışılmıştır.

### Summary

In this report, the indications to begin chemotherapy in gestational trophoblastic diseases and the value of HCG BSU RIA in determining the effectiveness of chemotherapy and the duration of chemotherapy is searched. The results found this method in 21 patients with trophoblastic malignancies and the advantages of this method is discussed.

### KAYNAKLAR

1. Curry, S. L., Hammond, G. B., Tyreyl, L., Creasman, W. T., Parker, R. T.: Hida-tiform mole Diagnosis, management and long term fallow up patients. *Obstet. Gynec.* 45: 1; 1975.
2. Goldstein, D. P.: Prevention of gestational trofoblastik neoplasms by use of Actinomycin-D *Obstet. Gynec.* 43: 475, 1974.
3. Goldstein, D. P., Goldstein, P. R., Bottomley, P., Osathanond, R.: Methorexate with citrovarum factor rescue of non metastatic gestational trofoblastik neoplasms *Obstet. Gynec.* 48: 321, 1976.

4. Goldstein, D. P., Pastorfide, G. B., Osathanond, R.: A rapid solid phase radioimmunoassay spesific for HCG in gestational trophoblastic disease. *Obstet. Gynec.* **45**: 527, 1975.
5. Goldstein, D. P.: Worlwide Controversies in gestational trophoblastic diseases. *Obstet. Gynec.* **15**: 207, 1977.
6. Schlaerth, J. De Patrillo, D.: Sustained remission of choriocarcinoma cis-platnum, Vinblastin, Bleomycin. *A. J. O. G.* **136**: 983, 1980.
7. Teoh, E. S.: Follow-up hydatidiform mole with quantitative immunological gonadotropin assays. *J. Obstet. Gynec. Brith. Gwth*, **74**: 886, 1967.
8. Vaitukaidis, J. L., Braunstein, D. G., Ross, T. G.: A radioimmunoassay which spesifically measures HCG in the presence of HLH. *A. S. O. G.* **113**: 751, 1972.



# Demir Eksikliği Tablosu ile Gelen Bir Paroksizmal Nokturnal Hemoglobinüri Olgusu\*

Dr. Ekrem Müftüoğlu\*\* / Dr. Servet Arıoğlu\*\*

Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri eritrosit, lökosit ve trombositlerin, membran bozukluğu sonucu kompleman litik aktivitesine aşırı duyarlılığı ile karakterize akkiz bir stem-cell hastalığıdır.<sup>1</sup> Hastalığın başlangıcı ve klinik seyri oldukça değişik olup, çeşitli anemileri ve hastalıkları taklit edebilir. Hastaların takriben % 20 ilâ 30'u aplastik anemi şeklinde başlangıç gösterir.<sup>2</sup> Bununla beraber hastaların çoğunda intravasküler hemoliz ön planda olup, hemoliz şiddetli olduğu zaman kendisini hemoglobinemi ve hemoglobinüri şeklinde gösterir. Demirin idrarla gerek hemoglobin gerekse hemosiderin şeklinde atılması demir yetmezliğine neden olabilir.<sup>3, 10, 11</sup>

Bu yazımızda demir yetmezliği tablosu ile gelen bir paroksizmal nokturnal hemoglobinüri olgusunu takdim ederek etyolojisi saptanamayan demir eksikliği anemilerinde paroksizmal nokturnal hemoglobinüri-nin düşünülmesi gerekliliğini vurguladık. Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri'de demir tedavisinin hemolizi arttırabileceğine işaret ettik.

## *Vaka Takdimi*

G. Ö. (1145179). 48 yaşındaki erkek hasta bir senedenberi devam eden halsizlik yakınması nedeniyle hastanemize yatırıldı.

**Fizik Muayenede:** Ateş: 36.5°C, KB: 120/60 mm Hg, nabız: 84/dakika olarak bulundu. Deri ve mukozalar soluktu. Karaciğer ve dalak palpe edilemedi.

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bölümü Çalışmalarından.

\*\* Aynı Fakülte İç Hastalıkları Bölümü Öğretim Üyesi.

**Laboratuvar İncelemede:** Hb: % 3.2 gr, BK: 4800/mm<sup>3</sup>, trombosit sayısı: 150 000/mm<sup>3</sup> olarak bulundu. Periferik kan incelemesinde eritrositler hipokrom normositer olup anizositoz, poikilositoz ve polikromazi göstermekte idi. Retikülositler 40 000/mm<sup>3</sup> olarak bulundu. Serum demiri % 11 ugr, serum demir bağlama kapasitesi % 310 ugr olarak saptandı. Kemik iliğinde eritroid hiperplazi vardı. Demir boyası negatif olarak saptandı. Hastaya demir eksikliği tanısı konularak günde 3 adet Fersemal (Ferrous fumarat 200 mg) başlandı. Demir yetmezliği etyolojisi araştırılmaya başlandı. Gaitada 3 kez bakılan gizli kan negatif idi. Gastrointestinal sistem grafileri normal bulundu. Hasta diğer tetkikleri kabul etmeyerek taburcu oldu. Taburcu olmadan önce, hemoglobini çok düşük olduğu için 4 ünite kan transfüzyonu yapılarak Hb'in % 10 gr'a çıkması sağlandı.

Hasta şikayetlerinin geçmemesi ve halsizliğinin artması üzerine 20 gün sonra hastanemize tekrar müracaat etti. Fizik incelemede deri ve mukozalarda solukluk ve ikter saptandı. Başka bir özellik yoktu. Laboratuvar incelemesinde Hb: % 5.8 gr, BK: 14 000/mm<sup>3</sup> ve retikülosit 100 000/mm<sup>3</sup> olarak bulundu. Periferik yaymada eritrositler normokrom normositerdi, belirgin anizositoz, poikilositoz ve polikromazi vardı. Formüldé bir özellik yoktu. 100 BK'a karşı bir normoblast bulundu. Şeker-su tarama testinin (+) bulunması üzerine PNH'a yönelik testler öncelikle yapıldı. Sukroz-hemoliz testinde hemoliz % 6 olarak bulundu. Asit-Ham testinde hemoliz % 15 olarak saptandı. Serum haptoglobulin düzeyi % 10 mg'dan düşük olarak bulundu. İdrarda hemosiderin pozitif idi. Plazma serbest hemoglobini % 8.5 mg olarak bulundu. Eritrosit asetil kolinesteraz'ı 5 olarak saptandı (Normali >7). Dissemine intravasküler koagülasyon yönünden yapılan testlerden serum ve plazmada protamin sülfat testi hafif pozitif bulundu. Etanol jelasyon testinde hafif jelasyon oluştu. Protrombin zamanı 14" (Nor. 13"), PTT 56" (Nor.: 45-90") olarak bulundu. Fibrinojen % 500 mg idi.

### *Tartışma*

Paroksizmal nokturnal hemoglobinüride (PNH) eritrositler, lökositler ve trombositler komplemanın litik etkisine karşı normalden daha fazla duyarlıdır.<sup>4</sup>

Eritrositlerin bu duyarlılığı sonucu intravasküler hemoliz ve sonucunda anemi meydana gelir. Bununla beraber PNH'da bütün eritrositler aynı şekilde duyarlı değildirler. Bu bakımdan PNH'daki eritrositleri üçe ayırmak olanaklıdır.<sup>5</sup> PNH I hücreleri komplemana karşı normal hücrelere yakın bir derecede duyarlıdırlar. PNH II hücreleri ise komp-

lemena orta derecede duyarlıdırlar. Buna karşılık PNH III hücreleri komplemana karşı oldukça duyarlıdırlar. PNH'da bu hücreler değişik oranlarda bulunurlar. Olguların çok az bir kısmında sadece tip II hücreler bulunur. PNH'da in vivo olarak gözlenen hemoliz muhtemelen komplemanın aktivasyonu sonucu oluşmaktadır.<sup>6</sup> Bununla beraber komplemanın hangi mekanizma ile aktive olduğu hususu açık değildir.

PNH'da oluşan intravasküler hemoliz neticesinde kanda serbest hemoglobin artar ve hemoglobininüri gözlenebilir. Ayrıca idrarda hemosiderin hemen daima mevcuttur. Böylece idrarla demir kaybı sonucu demir yetmezliği anemisi oluşabilir. Hastamız bize ilk defa demir yetmezliği bulguları ile müracaat etti.<sup>3</sup> Demir yetmezliğinin nedeni muhtemelen idrarla fazla miktarda demir kaybı idi. Zira demir eksikliğine neden olabilecek başka bir patoloji saptanmadı. Ancak hastamızda demir tedavisinden sonra bulgular daha belirgin olmuş ve PNH tanısı konulmuştur. PNH'da demir tedavisinden sonra hemolizin artması muhtemelen periferde fazla miktarda retikülosit çıkmasıdır. Bu durumda komplemana duyarlı hücre miktarı artmakta ve hemoliz şiddetlenmektedir.<sup>7</sup>

Hastamızda kati tanının bir müddet gecikmesi olağan dışı değildir. Zira PNH'da semptomların başlangıç tarihi ile kati tanı konulması arasında geçen sürenin 2.5-3 yıl arasında değiştiği rapor edilmiştir.<sup>8</sup>

Hastamızda saptadığımız diğer bir husus protamin-sülfat ve etanol jelasyon testinin pozitif olmasıdır. Bu testlerin pozitif olmasının, kronik hafif bir dissemine intravasküler koagülasyona bağlı olması olasılığı kuvvetli görünmektedir. Zira intravasküler hemoliz dissemine intravasküler koagülasyonunu başlatabilir.<sup>9</sup>

Sonuç olarak, özellikle etyolojisi saptanamayan demir eksikliği olgularında paroksismal nokturnal hemoglobininüri'nin araştırılması gereğini vurgularız.

### Özet

Demir eksikliği anemisi tablosu ile başvuran bir paroksismal nokturnal hemoglobininüri olgusu takdim edildi. Hastalığın fizyopatolojisi gözden geçirildi.

### KAYNAKLAR

1. Rosse, W. F.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. In, Haematology, Ed. W. J. Williams, E. Beutler, A. J. Erslev., R. W. Rundles. McGraw-Hill Book Company. 1972, s. 460.
2. Rosse, W. F.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in aplastic anemia. Clin. Haemat. 7: 541, 1978.

3. Hartmann, C. R., Jenkins, D. E., McKee, L. C., Heysell, R. M.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Clinical and laboratory studies relating to iron metabolism and therapy with androgen and iron. *Medicine* **45**: 331, 1966.
4. Beal, R. W., Kronenberg, H., Firkin, G.: The syndrome of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am. J. Med.* **37**: 899, 1964.
5. Ross, W. F., Dacie, J. F.: Immune lysis of normal human and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) red blood cells. I. The sensitivity of PNH red cell to lysis by complement and specific antibody. *J. Clin. Invest.* **45**: 736, 1966.
6. Logue, G. L., Rosse, W. F., Adams, J. P.: Mechanisms of immune lysis of red blood cells in vitro. *J. Clin. Invest.* **52**: 1129, 1973.
7. Mengel, C. E., Kann, H. E. Jr., O'Malley, B. W.: Increased hemolysis after intramuscular iron administration in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Report of six occurrences in four patients and speculation on a possible mechanism. *Blood* **26**: 74, 1965.
8. Wintrobe, M. M., Lee, G. R., Boggs, D. R., Bithell, T. C., Athens, J. W., Foerster, J.: *Clinical Hematology*. 7 th ed. Philadelphia. Lea and Febiger. 1974, s. 954.
9. Akman, N., Domaniç, N., Müftüoğlu, A. Ü.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Report of a case with features of intravascular consumption coagulopathy. *Hacet. Bull. Med/Surg.* **4**: 159, 1971.
10. Hartman, R. C., Kolhouse, J. F.: Viewpoints on the management of PNH. *Series Haematol.* **5**: 42, 1972.
11. Weyden, M. B., van der., Firkin, B. G.: Changes in iron metabolism in PNH. *Series Haematol.* **5**: 61, 1972.

# İncebarsak Duvarında Tıkanıklık Nedeniyle Elektriksel Aktivite Değişikleri (Deneysel Çalışma)

**Dr. Şekip Kantarcı\***

## Giriş

İncebarsaklarda duodenumdaki longitudinal kaslardan başlayıp aşağıya doğru ilerleyen elektriksel bir aktivite vardır. Buna elektriksel ritm denir. B E R ile ifade edilir, (Basic Electrical Rhythm). B E R'in barsağın içindeki sinir pleksüsleri ve barsağın motor aktivitesi ile ilişkisi yoktur.<sup>10, 15, 30</sup>

Bir diğer elektriksel işlem daha çok mukozanın uyarılması ile başlar, longitudinal ve sirküler kaslarda kasılmalara neden olur. Böylece barsak içeriğini distale gönderir. Barsağa dışarıdan gelen sinirler bu çalışmayı başlatmaz ancak düzenler.

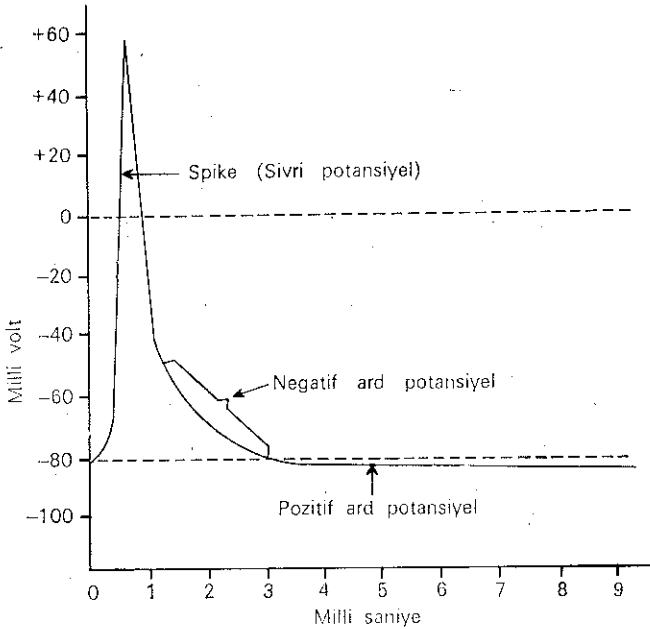
Barsak duvarındaki elektriksel olaylar milisaniye (msn) ile, potansiyel değişiklikler de milivolt (mv) ile ölçülebilmektedir. Amplitüd değerleri mv, frekans değerleri ise msn'dir. Ölçümler için özel aygıtlara gereksinim gösterir. Elektriksel olaylar amplifikatörlerle 1000 kat ya da daha fazla büyütülüp yazdırılabilmektedir.

Barsağın iç tarafı dışa göre negatif olmak üzere bir potansiyel farkı vardır. Buna dinlenme durumunda zar potansiyeli (dinlenme potansiyeli) ya da kararlı (denge potansiyeli) denir. Büyüklüğü de -10 ile -100 mv arasında değişir. İnsanda bağıl dinlenme döneminde amplitüd ortalama -50 mv, frekans ise 50 msn'dir. Deneysel çalışmalarda kullandığımız tavşanlarda ise normal amplitüd ortalama değerleri -200 ile -100 mv yöresindedir. Frekanslar ise 50 msn olarak saptanmıştır.<sup>15</sup>

\* Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Genel Cerrahi Doçenti, Mediko-Sosyal ve Öğrenci Rekreasyon Merkezi, Genel Cerrahi Konsültan Uzmanı ve Başkan Vekili.

Dinlenim durumunda bir zar veya duvarın potansiyeli ölçülebilir. Bunun için bir mikroelektrod gereklidir. Bu mikroelektrod ekstrasellüler her türlü ölçümleri yapabilir. Dinlenim zar potansiyeli değerleri  $-75$  ilâ  $-95$  milivolt olarak saptanmıştır. Ortalama değer  $-85$  milivolt olarak kabul edilebilir.<sup>10-15</sup>

Potansiyel değişikliklerinin tümü "Aksiyon potansiyeli" adını alır. Her zaman görülmeyen keskin bir yükseliş ve hızla düşme: Spike potansiyeli (tepe veya sivri potansiyeli) dir. Şekil 1'de başlangıçta görülen en büyük membran potansiyeli değişikliği spike (sivri) potansiyelidir. Bunun süresi ortalama 0,4 msn. kadardır (tavşanda 0,9 msn dir).<sup>10</sup> Spike sona ererken şekilde görüldüğü gibi membran potansiyeli kendi durumundaki düzeyine hemen ulaşmaz, birkaç milisaniye gecikir. Bu aşamadaki gidişe "negatif ard potansiyel" adı verilir. Membran potansiyeli normal dinlenim değerine dönerken önce bir süre onu aştığı görülür. İşte bu fazlalığa yani fazladan negatifliğe "pozitif ard potansiyel" denir. Burada da normal dinlenim değerlerine göre bir milivolttan daha az veya en fazla birkaç milivolt kadar aşırı negatiflik gösterir. Bunun süresi ise 50 milisaniye kadar hatta bazan birçok saniye kadar uzun olabilir.<sup>15, 26</sup>



Şekil 1

İdeal bir "Aksiyon Potansiyel" eğrisi.

Membran potansiyelinin dinlenme durumunun ötesine geçen aşırı negatifliğine "pozitif ard potansiyeli" denmesi ilk önce sinir lifinin dışından yazdırılarak bulunmuş ve o zaman isimlendirilmiş olmasındandır. Sinir lifinin dışından kayıt alınır ve içindeki potansiyele göre adlandırılırsa bütün polariteler ters olur. Modern terminolojide ise içindeki kaydı esas alınmakta ve yeni kavramlar bundan gelmektedir. Aradaki fark böyledir.<sup>15</sup>

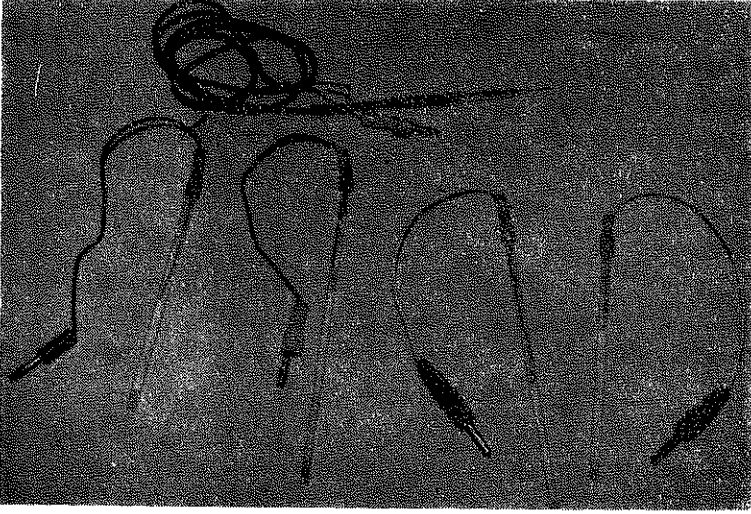
Deneylerimizde aksiyon potansiyeli Şekil 1'e göre daha süratli çizdirildiğinden yalnız spike potansiyelleri göz önüne alınmış buna göre değerlendirilmiştir. Negatif ve pozitif ard potansiyeller gözlem dışı bırakılmıştır.

Barsak duvarı içindeki damar ve sinirler düzenli bir dağılım gösterir. Gerek damar ve gerekse sinirler üzerindeki olası bütün değişikliklerin yüzeye yansımaya engel olacak doku tabakalarından yoksundur. Buna göre elektrik potansiyellerinin rahatlıkla ölçülme ve incelenme olasılığı vardır.

#### *Gereç ve Yöntem*

Barsaklarda intra ve ekstra sellüler elektrik potansiyeli ölçülebilecek çok duyarlı elektrodlar yapılmıştır. Bazı araştırmacılar birçok elektrodu içeren gayet ince (1 mm.) çapında multi-elektrodlar hazırlamışlardır.<sup>5, 9, 10, 12, 14, 20, 21, 28, 29, 31</sup> Herbir elektrod 50 veya 100 mikron çapında olmasına rağmen daha çok intrasellüler ölçümler için elverişlidir. Bu elektrodların çok ince olarak hazırlanmalarındaki amaç barsağı fazlaca zedelemektir. Bu gibi elektrodlarla gastrointestinal sistemde çeşitli ölçümler yapılmış ve sonuçlar alınmıştır.<sup>2, 3, 6, 10, 13, 20, 23, 26</sup> Buna örnekler, vagotomiden sonra elektrik potansiyeli değişimleri, birçok ilaçların elektrik potansiyeli üzerindeki etkileri hatta normal fizyolojik değişiklikler gösterilebilir.<sup>11, 19, 21, 26, 30, 31</sup>

Ölçümler için özel "Dokunma elektrodları" kullanılmıştır (Şekil 2). Bu elektrodlar duyarlı, ucuz ve kolayca hazırlanabilmektedir. İç çapı 5 mm. olan cam borular içine üzeri gümüş klorür ile kaplanmış 0,5 mm. çapında gümüş teller yerleştirilmiştir. Bu gümüş tellerin üzerine elektroliz ile gümüş klorür kaplanmıştır. Cam borunun içine % 2 sıcak agarlı Ringer solusyonu doldurulmuştur. Bir ucundan yine % 2'lik agarlı Ringer solusyonu ile ıslatılmış pamuk parçacıkları yerleştirilmiştir, diğer ucundan ise gümüş tellere lehimlenmiş iletken teller çıkarılmıştır. Bunların da ucuna birer fiş takılmıştır. Bu fişlerle kayıt sistemine bağlantı sağlanmıştır. Ölçümlerin sonunda elektrodlar kalsiyum ve glikoz içermeyen Ringer solusyonu içerisinde buzdolabında + 6 ilâ + 4 derecede ve karanlıkta saklanmıştır<sup>16</sup> (Şekil 2).



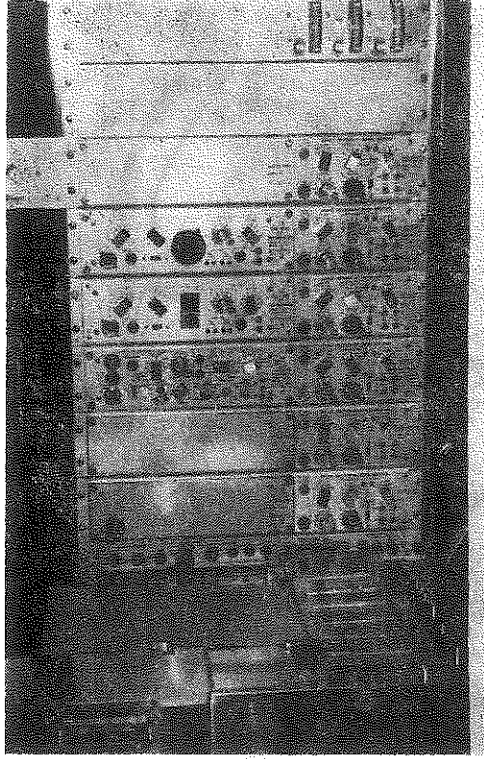
**Şekil 2**  
Dokunma Elektrodları.

Kayıt sistemi olarak Grass model poligraf kullanılmıştır. Elektrodlar istenilen noktalara dokundurulup poligrafıta çizimler yapılmıştır. Aynı anda nabız ve tansiyon eğrileri de çizdirilerek kontrol altında sağlıklı değerler saptanmıştır.<sup>16</sup>

Deneyler için 2-3,5 kg. arasında 20 tavşan kullanılmıştır. Tavşanlarda erkek-dişi ayrımı yapılmamıştır, Deney hayvanları birgün önce aç bırakılmış başkaca bir hazırlık yapılmamıştır. Anestezi kulak venine kg. başına 25 mg. nembutal verilerek başlanmıştır. Bu yolla hayvan, deney süresi (5-8 saat) rahat bir anestezi altında tutulabilmiştir. Hayvan uyuduktan sonra trakeaya bir kanül yerleştirilmiş ve gerektiğinde yapay solunum için "bird" cihazına bağlanmıştır. Ayrıca tansiyon ve nabız kontrolü için artere girilerek poligrafıta bağlanmıştır. Damarın bütün deney boyunca açık kalmasını sağlamak üzere boyun venlerinden birine kanül konularak % 5'lik serum glikoze veya serum fizyolojik, ortalama 100-250 cc. verilmiştir.<sup>16</sup>

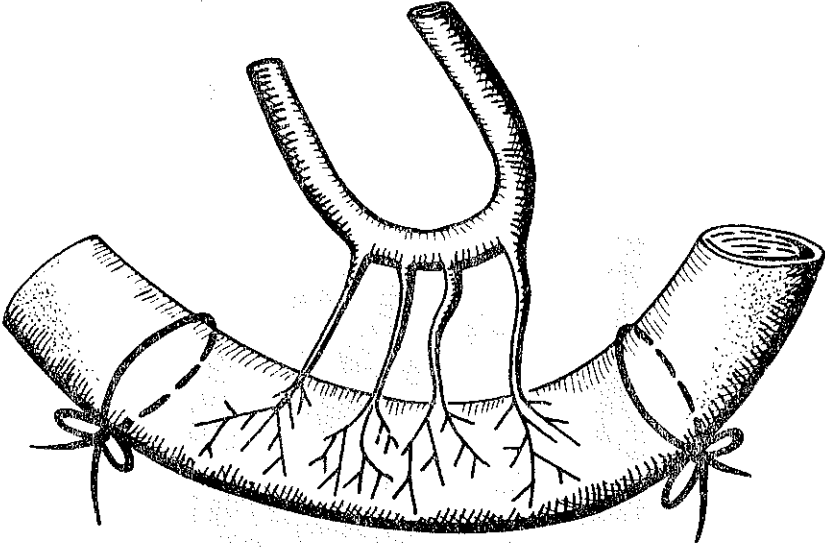
Hayvan ameliyat masasına tespit edildikten sonra karın median bir kesi ile (Elektro-koter kullanarak) açıldı. Mideden itibaren barsaklar kontrol edildi. Mideden 10 cm. kadar uzakta bir yerden barsak segmenti karın dışına alınıp elektrodlar barsak yüzeyine dokunacak şekilde yerleştirilip Grass poligrafında önce normal barsak elektrik potansiyeli çizdirildi (Şekil 3). Sonra bu barsak segmentini besleyen damarları göz önüne alarak barsaklara damarların giriş yerlerinden biraz üstünden,





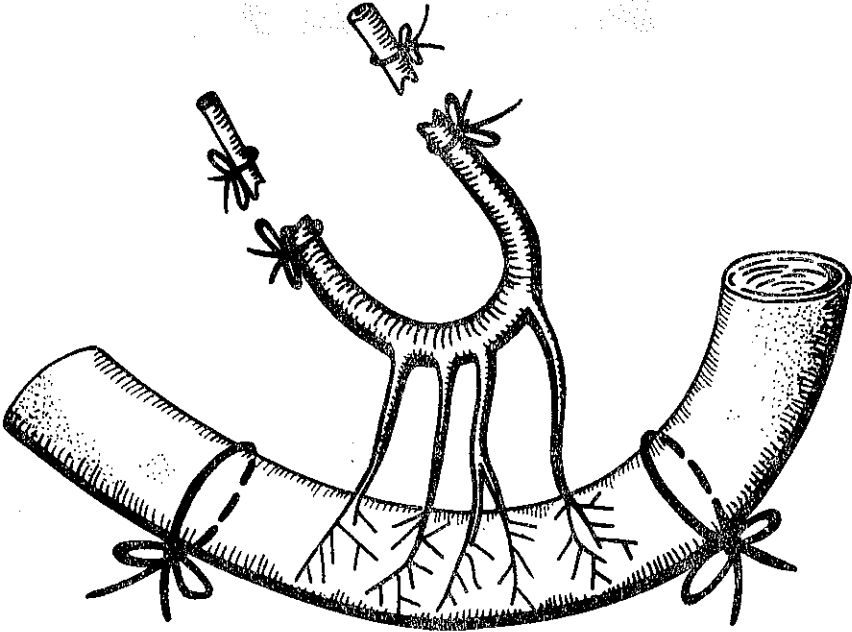
Şekil 3  
Grass Poligrafı.

yalnızca "Barsak" iki taraftan sıkıca bağlandı. Bu durumda barsak pasajı kesilmiş oldu. Ancak, Vasa recti yoluyla beslenme devam etmekte idi (Şekil 4). Barsağın bu durumunda da poligrafta çizim yapıldı. Bu sefer de barsağa gelen ana damar giriş yerinden bağlanarak kesildi, bu suretle barsak segmentinin kanlanması da durdurulmuş oldu (Şekil 5). poligrafta çizim yineleni. Bu suretle kanlanması engellenmiş barsakta bir vasospazmla bir solukluk gözlemlendi. Bundan sonra sıra ile 5, 10 ve 20 dk'da aynı şekilde çizdirimler yapıldı. Barsak segmenti karın içine yerleştirilip başka bir segment seçilerek yukarıdaki gibi deneylere devam edildi. Böylece bir deney hayvanı aynı zamanda kendisinin kontrolü olmuştur. Deneyler boyunca Tansiyon arteriel ve nabız izlendi, hayvanların hiçbirinin deney sonuna kadar şoka girmediği saptandı. Böylece deneyler tamamlanmış oldu ve deneylerin sonunda hayvanlar öldürüldü. Deney hayvanlarında herhangi bir komplikasyonla karşılaşılma. Yalnız 4 hayvana yapay solunum için "Bird" cihazı kullanıldı, fakat solunumlar hemen normale döndüğünden "Bird" cihazından çıkarılarak deneylere devam edildi.<sup>16</sup>



Şekil 4

Barsağın bir segmentinin iki taraflı bağlanması şematik görünümü.



Şekil 5

Bağlanmış barsak segmentini besleyen arterinin bağlanarak kesilmesinin şematik görünümü.

*Deneylerden Elde Edilen Bulgular*

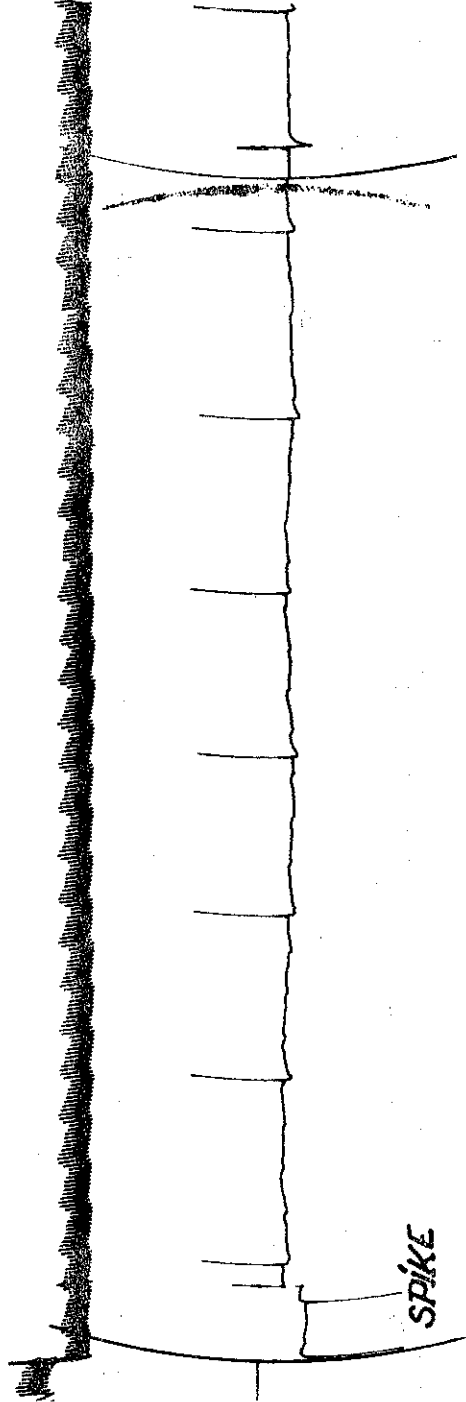
Tavşanlar üzerinde yapılan bu deneylerden Spike'ların amplitüd ve frekans değerleri değişiklikleri izlenmiştir.

Spike Amplitüd değerleri 34 gözlemede saptanmıştır<sup>16</sup> (Tablo I). Normal barsaktaki Spike aktivitelerinde amplitüd değeri alındıktan sonra (Şekil 6), barsak bağlandı (Şekil 7) ve yine bir düşme gözlemlendi (Tablo II).

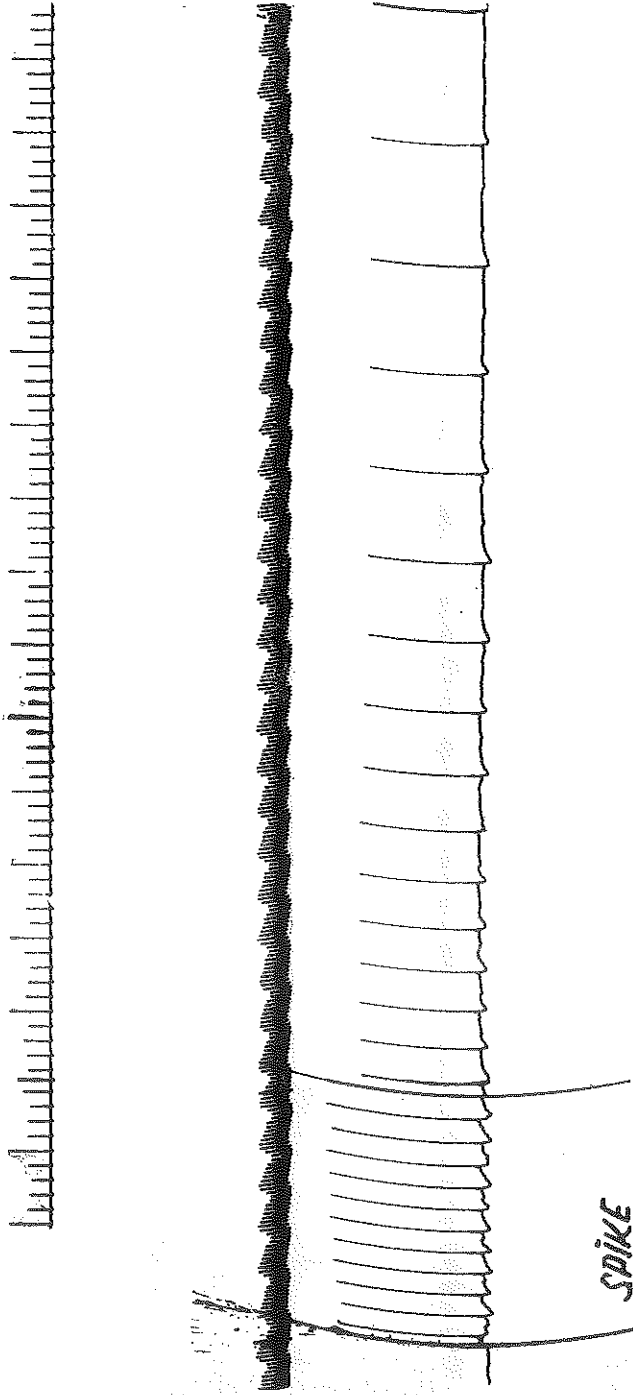
TABLE I  
SPIKE'IN AMPLİTÜD DEĞERLERİ (MV)

Deney No	Normal Barsak	Barsak Bağlanınca	Damarlar Bağlanınca	5. Dk.	10. Dk.	20. Dk.
1	200	200	100	100	50	50
2	200	200	100	50	25	25
3	200	200	100	60	60	50
4	200	200	100	50	25	25
5	100	100	50	50	50	25
6	200	200	100	50	25	10
7	100	100	50	50	25	25
8	200	200	200	100	50	50
9	200	200	100	50	25	10
10	200	200	200	100	50	25
11	100	100	100	50	25	25
12	50	25	25	10	10	5
13	50	100	50	25	25	25
14	200	100	100	50	25	10
15	100	100	50	25	25	10
16	200	200	150	100	80	50
17	100	100	50	25	25	20
18	100	100	50	50	50	25
19	200	200	100	50	50	25
20	200	200	100	50	25	25
21	200	200	100	50	50	25
22	200	100	100	100	50	25
23	100	100	50	50	25	25
24	200	200	100	100	100	50
25	200	100	100	50	50	25
26	100	100	50	50	25	10
27	200	100	50	50	25	10
28	200	200	100	100	50	50
29	100	100	50	25	25	10
30	100	100	100	50	50	25
31	100	100	50	25	20	10
32	200	200	100	100	50	25
33	200	200	100	100	50	25
34	200	200	100	50	50	25

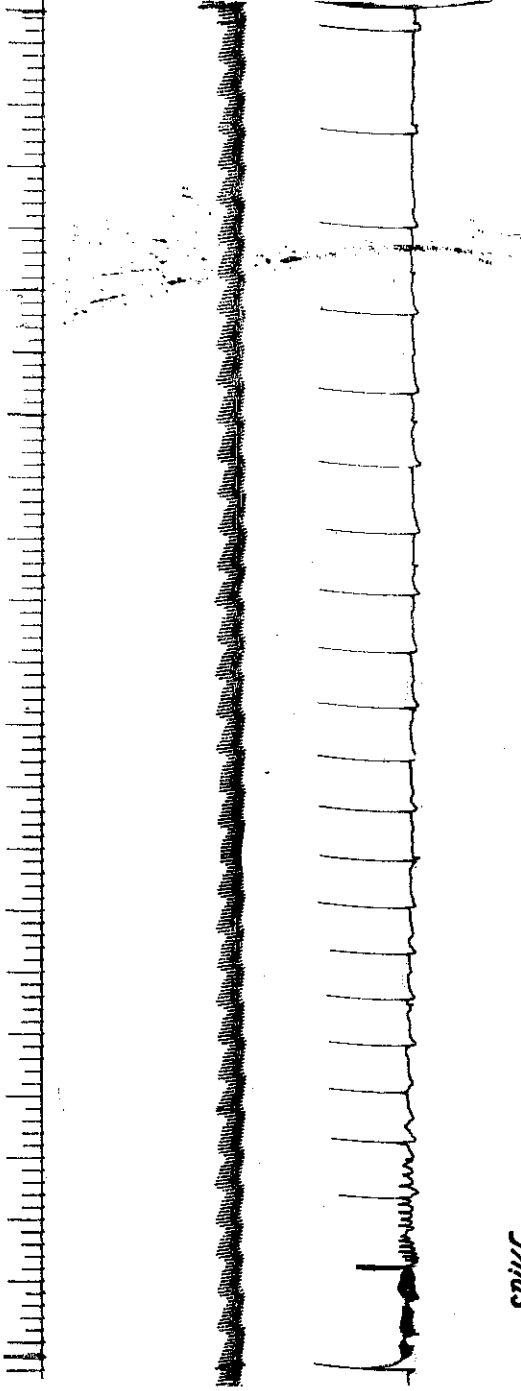
2 by. Tenyon  
8



Şekil 6  
Normal Barsak.

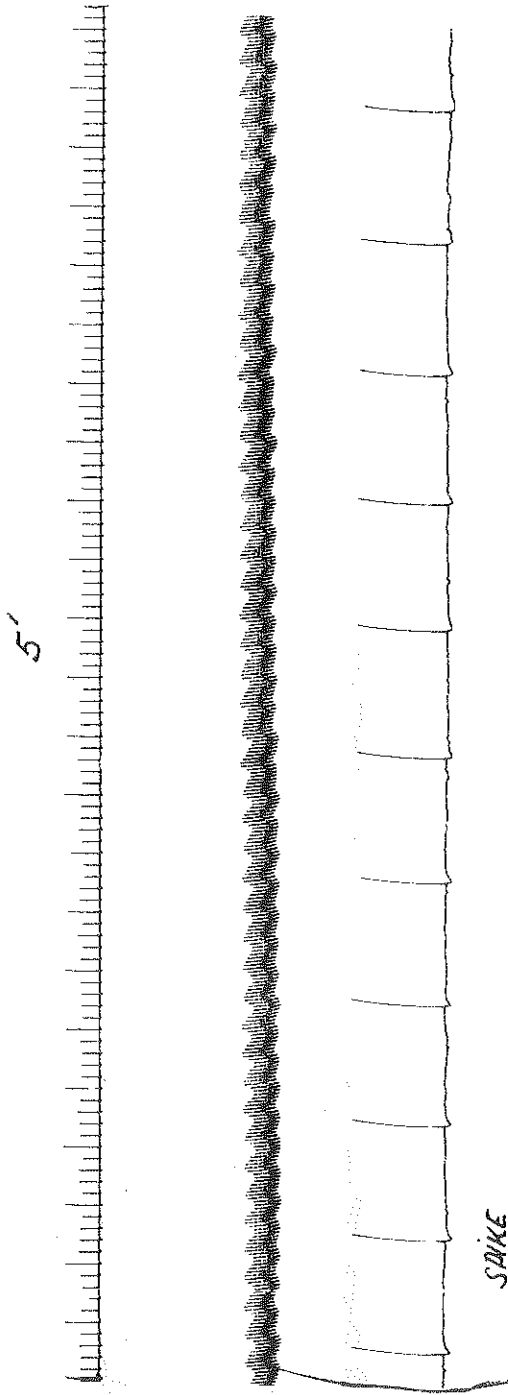


Şekil 7  
Barsak bağlanınca.



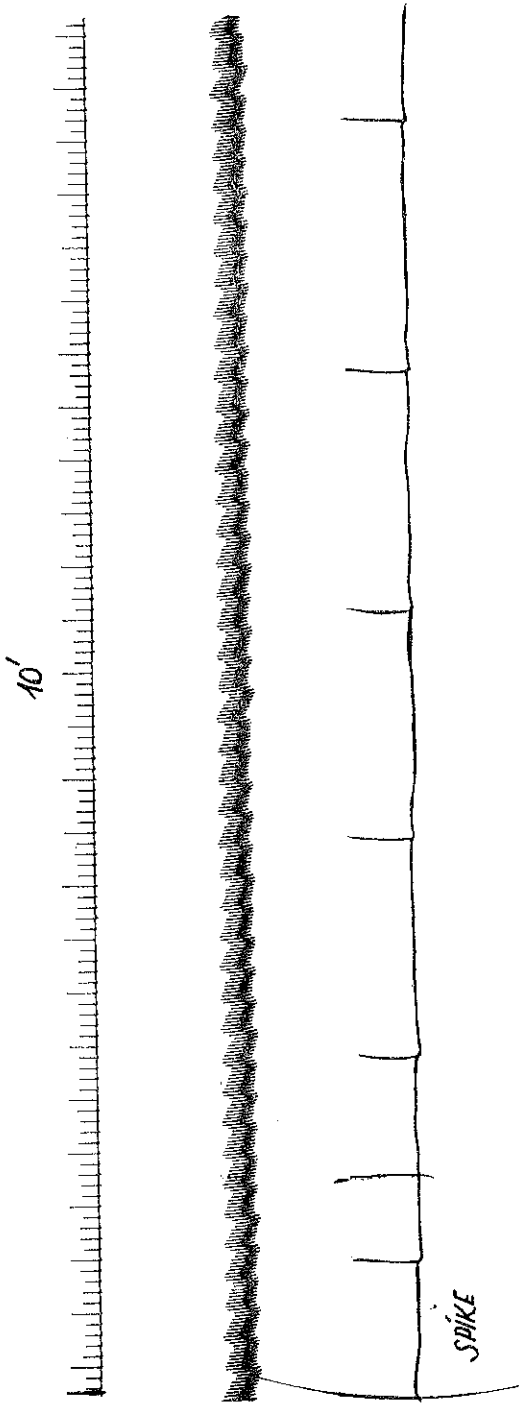
*SPIKE*

Şekil 8  
Damarlar bağlanınca.



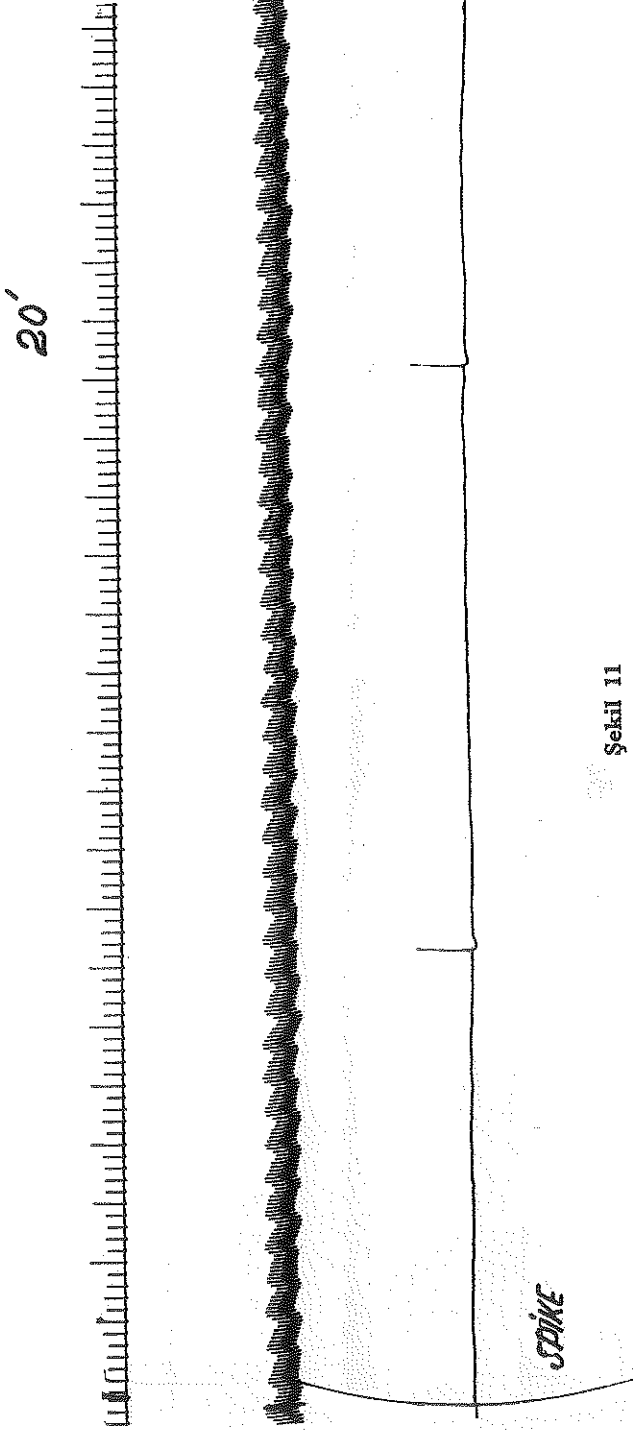
Şekil 9

5. Dakikada.

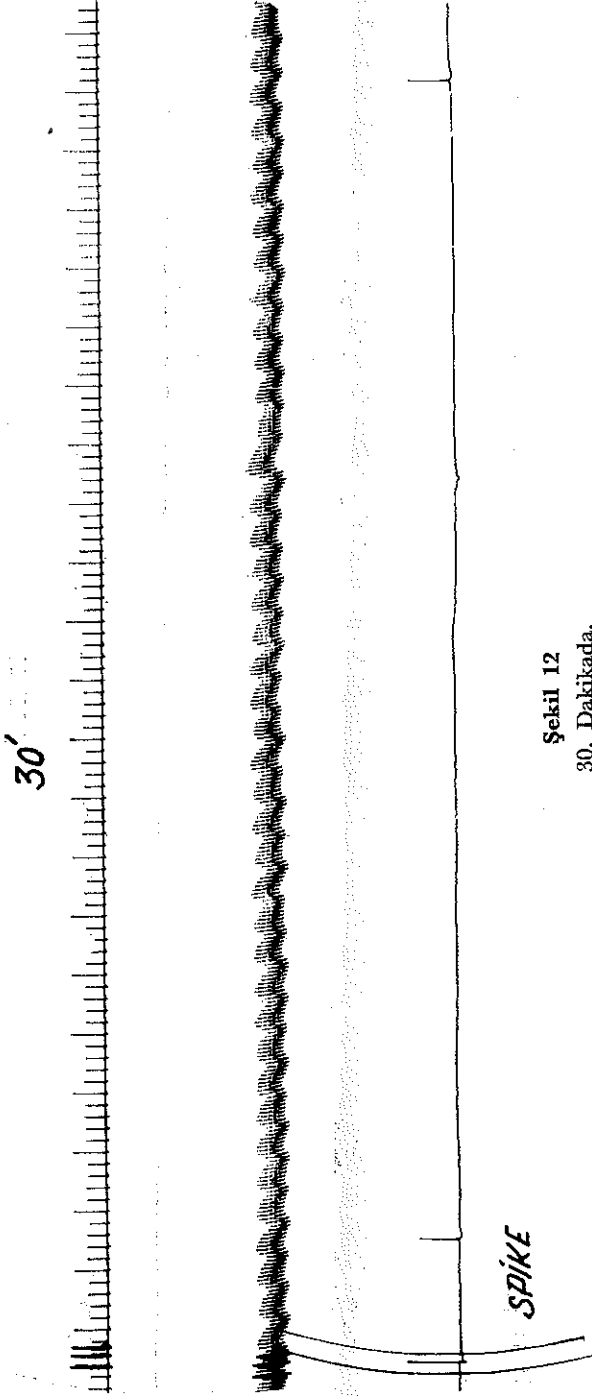


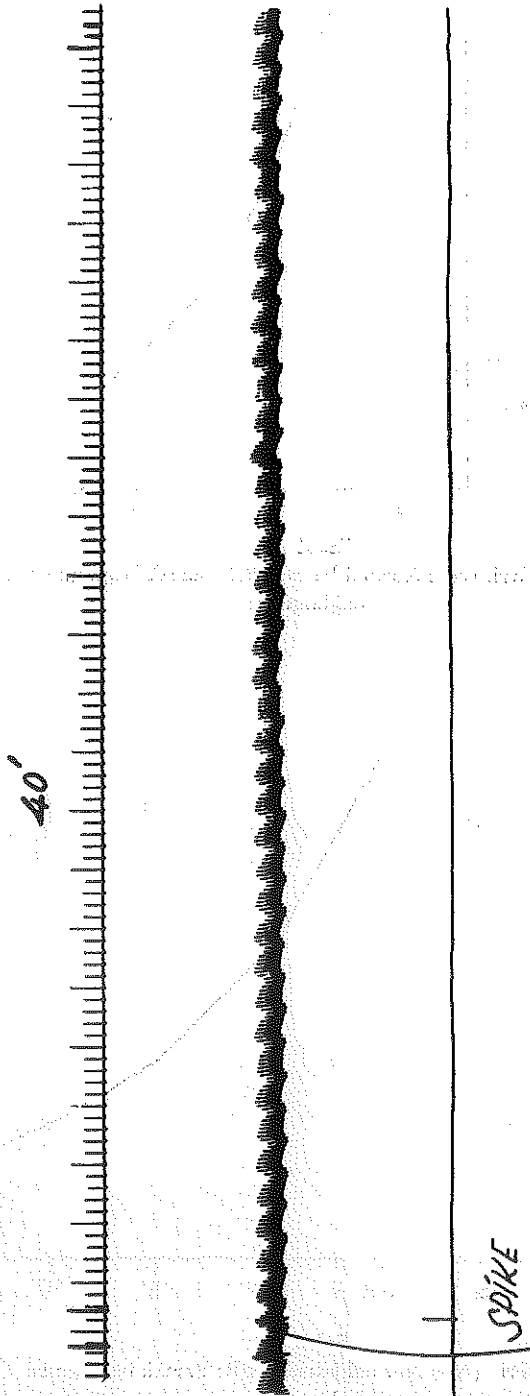
Şekil 10  
10. Dakıkada



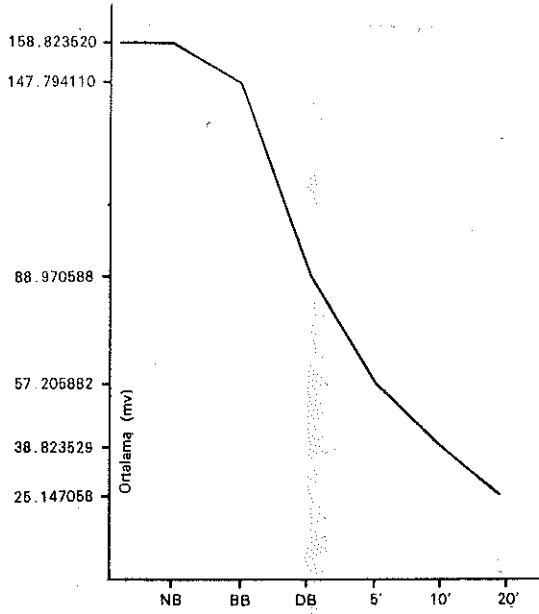


Şekil 11  
20. Dakıkada.



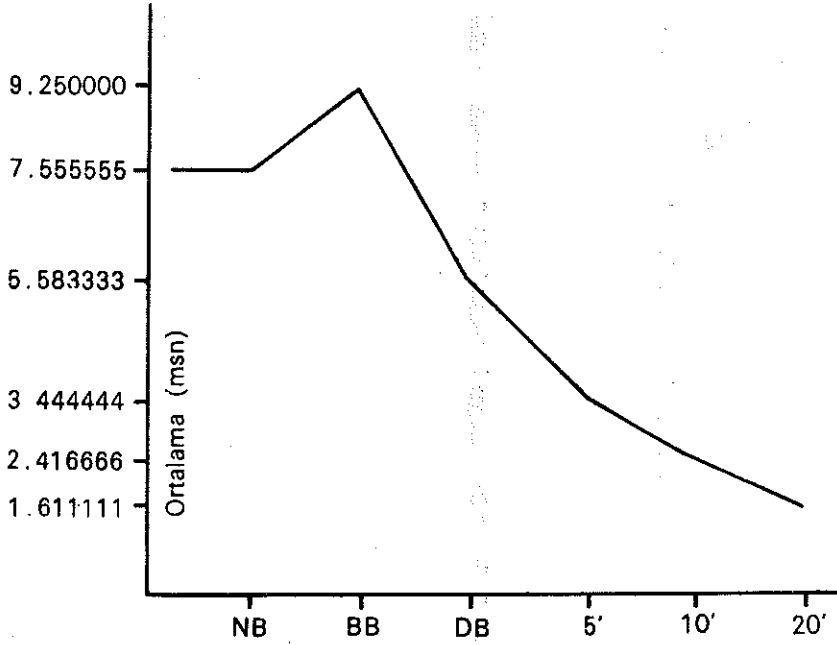


Şekil 13  
40. Dakikada.



**Şekil 14**

Spike Amplitüd değerleri. (NB: Normal barsak, BB: Barsak Bağlanınca, DB: Damarlar bağlanınca)



**Şekil 15**

Spike Frekans değerleri. (NB: Normal barsak, BB: Barsak bağlanınca DB: Damarlar bağlanınca)

TABLO II

Değişken	Ortalamalar	Standart Hatalar
1. Normal Barsak	158.82352	9.3148972
2. Barsak Bağlanınca	147.79411	9.3438726
3. Damarlar Bağlanınca	88.970586	6.7742412
4. 5. Dk.	57.205882	4.5334510
5. 10. Dk.	38.823529	3.2365082
6. 20. Dk.	25.147058	2.3075215

Bu düşme, damarlar bağlanıp 5, 10 ve 20 dakikalarda da devam etmiştir (Şekil 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14). Bu düşmelerdeki farklar istatistiksel olarak normal barsak ile, barsak bağlandıktan sonraki farkı önemsiz ( $P > 0,050$ ) diğerleri ise önemli bulundu ( $P < 0,001$ ) (Tablo III).

TABLO III

Değişken	Değişken	T Değeri	
1. Normal Barsak	Barsak Bağlanınca	1.8710	$P > 0.050$
2. Normal Barsak	Damarlar Bağlanınca	10.2387	$P < 0.001$
3. Normal Barsak	5. Dk.	13.8115	$P < 0.001$
4. Normal Barsak	10. Dk.	14.2202	$P < 0.001$
5. Normal Barsak	20. Dk.	15.4572	$P < 0.001$
6. Barsak Bağlanınca	Damarlar Bağlanınca	8.6115	$P < 0.001$
7. Barsak Bağlanınca	5. Dk.	11.7722	$P < 0.001$
8. Barsak Bağlanınca	10. Dk.	12.9546	$P < 0.001$
9. Barsak Bağlanınca	20. Dk.	14.7656	$P < 0.001$
10. Damarlar Bağlanınca	5. Dk.	6.6443	$P < 0.001$
11. Damarlar Bağlanınca	10. Dk.	8.4384	$P < 0.001$
12. Damarlar Bağlanınca	20. Dk.	10.8459	$P < 0.001$
13. 5. Dk.	10. Dk.	5.7578	$P < 0.001$
14. 5. Dk.	20. Dk.	9.8005	$P < 0.001$
15. 10. Dk.	20. Dk.	6.4051	$P < 0.001$

Spike Frekansı değerleri 36 gözlemde saptanmıştır (Tablo IV). Normal barsak Spike frekansı alındıktan sonra barsak bağlanınca frekans- ta bir artma gözlemlendi (Tablo V). Bundan sonra damarlar bağlanınca frekansta bir düşme oldu (Şekil 15). 5, 10 ve 20 inci dakikalarda bu düş- me devam etti. Bu değerler arasındaki farklar istatistiksel olarak önemli bulunmuştur (Tablo VI) ( $P < 0.001$ ).

**TABLO IV**  
**SPIKE'İN FREKANS DEĞERLERİ (msn)**

Deney No	Normal Barsak	Barsak Bağlanınca	Damarlar Bağlanınca	5. Dk.	10. Dk.	20. Dk.
1	8	9	7	5	5	3
2	9	14	10	2	1	1
3	9	14	10	6	4	3
4	9	10	8	4	3	2
5	9	10	6	6	3	2
6	9	12	10	5	2	2
7	6	6	4	2	3	1
8	9	15	4	2	2	1
9	9	9	5	4	3	2
10	9	9	14	4	3	2
11	6	9	6	4	4	3
12	8	10	8	6	4	2
13	4	4	2	2	1	1
14	5	12	6	5	3	2
15	4	10	10	5	2	1
16	9	9	5	4	2	1
17	4	5	2	1	1	0
18	9	15	10	8	4	1
19	9	9	5	3	2	1
20	9	9	5	3	2	1
21	9	9	5	2	2	1
22	3	4	1	1	1	0
23	9	15	3	2	2	1
24	6	13	2	2	2	1
25	5	5	4	2	1	0
26	8	9	5	4	4	2
27	7	8	4	2	1	0
28	5	6	3	2	2	1
29	9	9	4	2	2	1
30	9	9	5	5	2	2
31	9	8	5	3	3	2
32	9	9	4	3	2	1
33	9	7	6	3	2	1
34	5	5	4	4	3	2
35	8	8	4	4	3	1
36	9	9	5	3	2	1

TABLO V

Değişken	Ortalamalar	Standart Hatalar
1. Normal Barsak	7.5555555	0.32719198
2. Barsak Bağlanınca	9.2500000	0.50138696
3. Damarlar Bağlanınca	5.5833333	0.47035098
4. 5. Dk.	3.4444444	0.27442416
5. 10. Dk.	2.4166666	0.17536805
6. 20. Dk.	1.3611111	0.13305193

TABLO VI

Değişken	Değişken	T Değeri	
1. Normal Barsak	Barsak Bağlanınca	4.0220	P < 0.001
2. Normal Barsak	Damarlar Bağlanınca	4.3671	P < 0.001
3. Normal Barsak	5. Dk.	11.7764	P < 0.001
4. Normal Barsak	10. Dk.	16.1039	P < 0.001
5. Normal Barsak	20. Dk.	19.9366	P < 0.001
6. Barsak Bağlanınca	Damarlar Bağlanınca	7.2987	P < 0.001
7. Barsak Bağlanınca	5. Dk.	12.6440	P < 0.001
8. Barsak Bağlanınca	10. Dk.	14.2682	P < 0.001
9. Barsak Bağlanınca	20. Dk.	16.4564	P < 0.001
10. Damarlar Bağlanınca	5. Dk.	5.9595	P < 0.001
11. Damarlar Bağlanınca	10. Dk.	7.4606	P < 0.001
12. Damarlar Bağlanınca	20. Dk.	10.0089	P < 0.001
13. 5. Dk.	10. Dk.	5.4402	P < 0.001
14. 5. Dk.	20. Dk.	9.6481	P < 0.001
15. 10. Dk.	20. Dk.	10.0539	P < 0.001

### Tartışma

Çeşitli nedenlerle barsak kanlanması akut olarak kesilmesi sıklıkla ortaya çok ciddi sorunlar çıkarmaktadır.<sup>7, 8, 25, 32</sup> Bu sorunlar kendiliğinden olabildiği gibi yapay olarak cerrahların girişimlerinden de meydana gelebilmektedir.<sup>4</sup> Doğmalık bazı kusurlar, yaşlılıkta arterioskleroz nedeniyle değişiklikler veya bazı damar yetmezlikleri akut veya subakut bir iskemi yaratabilmektedir.<sup>17, 24</sup> Bunlara bağlı olarak tıkanmış bulunan bu damarların beslemiş olduğu sahada iskemi ve hatta nekroza kadar giden patoloji ortaya çıkacaktır.

Ameliyat sırasında kanlanma bozukluğu olan barsak segmentindeki canlılığı kati olarak saptanamadığı gibi tanı koymak o derecede zordur ve genellikle geç tedavi yapılır. Bazı segmentler subjektif ölçülerle lüzumsuz yere çıkarılır. Zamanımızda arter değiştirme ameliyatları başarı ile yapılabildiği halde sonuçlar daima subjektif karara kalmaktadır.

Acil hallerde kansız kalmış barsağın çıkarılması sakıncalı olup bu gibi hallerde cerrah bir hayli kararsızlık içine düşmektedir. Eskiden bazı cerrahlar kuşku olgularda karını ikinci bir defa açmak yöntemini bile kullanılmışlardır (Second look). Böyle bir işlemi yapmamak için ilmi değeri olacak bir ölçüye gereksinmemiz vardır. Acil tanı, tedaviler bakımından önemlidir. Barsak kanlanmasını önleyen tıkanmalar, ekseriyetle acil olarak gelmekte ve çoğu zaman tam tanı konulamadan ameliyata girilmektedir. Yani preoperatif bir hazırlık yapılamamaktadır. Bazen ameliyat sırasında barsaklar araştırılırken kanlanmanın çok kısa bir segmenti tuttuğu gözlenebilmektedir. Hastanın kötü koşullar içinde bulunuşu cerrahi yanılığa uğratarak "Bu barsak kanlanabilir" düşüncesiyle yerinde bırakılıp sonradan belki çok ağır komplikasyonlar ortaya çıkabilmektedir.<sup>16</sup>

Zamanımızda barsak üzerinde yapılan geniş implantasyon ameliyatlarında farkına varılmadan kansızlık yaratılabilmekte ve ileride bazı komplikasyonlarla karşılaşılabilir.<sup>1, 18, 22, 27</sup>

Şu halde barsak kanlanması bozulduğu durumlarda barsağın rengi, parlaklığı ve peristaltizmi bize kanlanma yeteneği hakkında bilgi vermekten yoksundur.

Bu alanda çeşitli araştırmalar yapılarak bu yanılıgyı ortadan kaldıracak birçok yöntemler aranmıştır. Bazı araştırmacılar damardan boya maddeleri vererek kanlanan segmentleri ayırmaya çalışmışlardır. Aynı düşünce ile Fluorescein verilerek gözle görülecek bir yöntem çıkarılmıştır. Ancak bu maddelerin memleketimizde bulunma olasılığı olmadığından kullanılması düşünülemez. Kaldı ki bu boya maddeleri uzun müddet vücutta kalmaktadır.

Barsak duvarında ekstrasellüler elektrik potansiyeli değişiklikleri çalışmamızın esasını kapsamaktadır. Yaptığımız yayın taramalarında bu amaçla bir çalışma yapıldığına rastlamadık. İğne şeklinde elektrodlar kullanılarak ısı ve elektrik potansiyelleri başka amaçlarla ölçülmüştür. Farmakolojik olarak bazı ilaçların barsak üzerindeki elektrik değişimleri incelenmiştir. Ekstra-sellüler ölçümler yalnız fizyolojik araştırmalarda kullanılmıştır.<sup>2, 3, 6, 10, 13, 20, 23, 26, 30</sup>



Kullandığımız özel elektrodlar yalnızca dokunma şeklinde olduğundan barsağın hiçbir özelliğine zarar vermediğinden herhangi bir sakıncası yoktur. Her hayvanda yaratılan yapay kansızlık ayrı ayrı segmentlerde tekrarlanarak barsağın çeşitli kademelerinde ölçümler yapılabilmektedir.<sup>16</sup>

Bu suretle her hayvan kendisinin kontrolü olmuştur. Her hayvanda yapılan deneyler aynı sonuçları vermiş ve elektrik değişimlerinde uyumluk saptanmıştır.

Steril elektrodları barsak duvarına dokundurularak hemen elektrik değerleri ölçülebileceğinden, vücuda yabancı bir madde de verilmeyeceğinden ayrıca kolay, ucuz olarak her türlü şartlarda uygulama olasılığı olduğundan bu yöntemi önermekteyim. Yapılan cerrahi girişimlerden sonra kontrol olarak da kolaylıkla kullanılabilir.<sup>16</sup>

### *Sonuç*

Bu çalışmada elde edilen sonuçlar şöylece toplanabilir:

1. Spike Amplitüd değerlerinde yöntemsel işlemler sıra ile uygulandığında normale göre devamlı bir düşme saptanmıştır.
2. Spike Frekans değerlerinde barsak bağlandığı zaman bir artış olmuş ondan sonra damarlar bağlanınca süratle bir düşme başlamıştır. Belirli zaman aralıklarında en aza inmiştir.<sup>16</sup>

Elde edilen bu sonuçlar karşısında barsakta hangi nedenle olursa olsun kanlanma durduğu zaman elektrik potansiyelinde değişimler olmaktadır. Başlangıçta bazı değerlerde artış bile olsa sonuçta mutlaka bir düşme meydana geldiği açıkça görülmektedir. Bunlardan yararlanılarak bir barsak parçasının yaşamını yitirip yitirmediğini kolayca saptanabileceği kanısına varılmaktadır.<sup>16</sup>

### *Özet*

Kansızlık nedeniyle barsak duvarında meydana gelen elektrik potansiyeli değişimleri gözlenip bütün ayrıntılarıyla incelenmiştir. Önce bir barsak segmenti seçilerek elektrik potansiyeli ölçüldükten sonra kanlanmayı sağlayan damara göre belirli uzaklıklardan bağlanarak boğulmuştur. Bu durumda yine ölçümler yapıp bu sefer damarları da bağlanmış ve yapay olarak, gerek barsak kanlanması ve gerekse barsak pasajı kesilmiştir. Bu koşullar altında belirli zaman aralıklarıyla elektrik değişimleri araştırılarak Grass poligrafında çizdirilmiş ve saptanmıştır.

Spike amplitüd değerlerinde normal barsağa göre barsak ve damarlar bağlanınca belirgin bir düşüş gözlenmiştir. Spike frekans değişimlerinde ise barsak bağlandıktan sonra bir yükselme olmuş, sonradan damarların bağlanmasıyla önemli düşmeler gözlenmiştir.

Bu yöntemle barsaktaki kanlanmanın yeterliliğinin saptanabileceği ve bundan yararlanılarak ameliyat komplikasyonlarının önlenmesi için yararlı olacağı kanısı uyanmıştır. Sonuçları bilimsel olarak da açıklanabilen bu yöntemin uygulanması önerilmektedir.

#### KAYNAKLAR

1. Alican, F., Hardy, J. D., Çayırılı, M., Varner, J. E., Moynihan, P. C., Turner, M. D. and Anas, P.: Intestinal Transplantation: Laboratory Experience and Report of a Clinical Case. *Am. J. Surg.* **121**: 150, 1971.
2. Alvarez, W. C.: An Introduction to Gastro-Enterology. The Electrogastrogram and Entero-Enterogram. Chap. XXXII. Fourth Ed. New-York, 1948, pp. 703-712.
3. Armstrong, H. I. O., G. W. and Smith, A. W. M.: Electropotential Changes of the Small Intestine. *J. Physiol.* **131**: 147, 1956.
4. Artz, C. P. and Hardy, J. D.: Management Surgical Complications. Barnett, W. O. (Ed) In: Complications of Small Intestine Surgery. Chap. 20. p. 472-500., Nyhus, L. M. (Ed) In: Complications of Hernia Repair. Chap. 27. p. 659-671. 3. ed. W. B. Saunders Co. Philadelphia-London-Toronto. 1975.
5. Baker, R. D.: Electrical Activity of small Intestinal smooth Muscle. *Am. J. Surg.* **117**: 781, 1969.
6. Bass, P., Code, C. F. and Lambert, E. H.: Motor and Electric Activity of the Duodenum. *Am. J. Physiol.* **201**: 587, 1961.
7. Berry, R. E. L.: Obstruction of the Small and Large Intestine. *Surg. Clin. N. Amer.* **39**: 1267, 1959.
8. Bolam, R. F.: Intestinal Obstruction. *Nurs. Times.* **65**: 813, 1969.
9. Bortoff, A.: Electrical Activity of Intestinal Recorded with Pressure Electrode. *Am. J. Physiol.* **201**: 209, 1967.
10. Code, C. F.: Handbook of Physiology, Alimentary Canal. Bass, P. (Ed) In: In vivo Electrical Activity of the Small Bowel. Vol. IV, Sec. 6. Chap. 100 Washington., 1968, pp. 2051-2074
11. Daniel, E. E.: Electrical and Contractile Responses of the Pyloric Region to Adrenergic and Cholinergic Drugs. (Abst) *Can. J. Physiol. Pharm.* **44**: 951, 1966.
12. Daniel, E. E., Honour, A. J. and Bogoch, A.: Electrical Activity of the Longitudinal Muscle of Dog Small Intestine Studies in vivo Using Microelectrodes. *Am. J. Physiol.* **198**: 113, 1966.
13. Daniel, E. E., Carlow, D. R., Wachter, B. T., Sutherland, W. H. and Bogoch, A.: Electrical activity of the Small Intestine. *Gastroenterology.* **37**(3) 268, 1959.
14. Ekstedt, J., Haggqvist, P. and Stalberg, E.: The Construction of Needle Multi-Electrodes for Single Fiber Electromyography. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* **27**: 540, 1969.
15. Guyton, A. C.: Textbook of Medical Physiology. Fifth. Ed. Philadelphia, 1976, pp. 44-129.
16. Kantarcı, Ş.: Tıkanıklık nedeniyle barsak duvarındaki elektrik ve ısı potansiyeli değişiklikleri: Doçentlik Tezi. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara. 1979.
17. Laufman, H. and Method, H.: The role of Vascular Spasm in Recovery of Strangulated Intestine. *Experimental Study. Surg. Gyn. Obst.* **85**(6): 675, 1947.

18. Lillehei, R. C., Longerbeam, J. K., Goott, B., Goldberg, S. and Scott, W. R.: Gastro-Intestinal Transplantation. *Surg. Clin. N. Amer.* **42**: 1191, 1962.
19. Marik, F. and Code, C. F.: Control of the Interdigestive Myoelectric Activity in Dogs by the vagus Nerves and Pentagastrin. *Gastroenterology*. **69(27)**: 387, 1975.
20. Marlett, J. A. and Code, C. F.: The Interdigestive Gastrointestinal Electric Complex. (Abst) *Ped. Proc.* **30**: 609, 1971.
21. Neilbowicz, J., Folga, J. and Wieckowska, W.: Electointerography. *Arch. Surg.* **90**: 698, 1965.
22. Preston, F. W. and Beal, J. M.: Basic Surgical Physiology. The Intestine and Rectum. Chap. 23. Chicago. 1969, pp. 270-287.
23. Prossed, C. L., Nystrom, R. A. and Nagai, T.: Electrical and Mechanical Activity in Intestinal Muscles of Several Intervertebrate Animals. *Comp. Biochem. Physiol.* **14**: 53, 1965.
24. Rob. C.: Stenosis and Thrombosis of the Celiac and Mesenteric Arteries. *Am. J. Surg.* **114**: 363, 1967.
25. Rob. C., Smith, R. and Morgan, S. C. N.: Clinical Surgery. Abdomen and Rectum and Anus. Blackburn, G. (Ed) In: Acute Intestinal Obstruction. Chap. 13 p. 122-145. Mavor, G. E. (Ed) In: Mesenteric Vascular Occlusion Chap. 43. p. 503-519. London. 1966.
26. Ruckebusch, M. and Fioramonti, J.: Electrical Spiking Activity and Propulsion in Small Intestine in fed and Fasted Rats. *Gastroenterology*. **68(6)**: 1500, 1975.
27. Ruiz, J. O. and Lillehei, R. C.: Intestinal Transplantation. *Surg. Clin. N. Amer.* **52(4)**: 1075, 1972.
28. Stewart, J. J., Burks, T. F. and Weisbrodt, N. W.: Intestinal Myoelectric Activity After Activation of Central Emetic Mechanism. *Am. J. Physiol.* **233(3)**: E 131, 1977.
29. Szurszewski, J. and Steggarda, F. R.: The Effect of Hypoxia on the Electrical Slow Wave of the Canine Small Intestine. *Am. J. Dig. Dis.* **13(2)**: 168, 1968.
30. Weisbrodt, N. W., Copeland, E. M. Kearley, R. W., Moore, E. P. and Johnson, L. R.: Effects of Pentagastrin on Electrical Activity of Small Intestine of the Dog. *Am. J. Physiol.* **227(2)**: 425, 1974.
31. Weisbrodt, N. W., Copeland, E. M., Moore, E. P., Kearley, R. W. and Johnson, L. R.: Effects of Vagotomy on Electrical Activity of the Small Intestine of the Dog. *Am. J. Physiol.* **228(2)**: 650, 1975.
32. Willox, G. L. and Mackenzie, W. C.: Acut Intestinal Obstruction. *Surg. Clin. N. Amer.* **40**: 1183, 1960.

# Yapay Kapak Takılmış Kalp Hastalarında İntravasküler Hemoliz\*

**Dr. Ekrem Müftüoğlu\*\* / Dr. Ferkan Demircioğlu\*\* /  
Dr. Arif Şahin\*\*\* / Dr. Servet Arıoğul\*\***

Yapay kapak takılmış kalp kapak hastalarında anemi gelişebileceği ilk defa 1954 senesinde Rose, Hufnagel ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir.<sup>1</sup> Daha sonra köpekler üzerinde yapılan araştırmalarda anemiye intravasküler hemolizin neden olduğu açıklığa kavuşmuştur.<sup>2</sup> Daha sonra 1961 senesinde Sayed ve arkadaşları bu hastalarda görülen hemolitik anemide periferik yaymada eritrosit kırıntıları olduğunu görmüşler ve hemolizin mekanik nedenlerle oluştuğunu açıklığa kavuşturmuşlardır.<sup>3</sup> Bu tarihten itibaren yapay kalp kapağı takılmış hastalarda hemoliz gelişebileceğine dair çeşitli yazılar yayınlanmıştır.<sup>4-6</sup> Türkiye'de bu konuda bilgimize göre ilk araştırma tarafımızdan 1973 senesinde yayınlanmıştır.<sup>3</sup>

Bu çalışmamızda kapak takılmış 8 kalp kapak hastasında, intravasküler hemoliz bulguları, serum haptoglobulini, serum serbest hemoglobini ve idrar hemosiderini tetkik edilerek incelendi, bulunan sonuçlar takdim edilerek kalp yapay kapak hastalarında görülen hemoliz kısaca tartışıldı.

## *Materyal ve Metot*

Bu çalışma kardiyoloji polikliniğine gelen veya serviste yatan 8 hasta üzerinde yapıldı. Hastaların kalp bulguları, hangi kapak veya kapakların değiştirildiği ve ameliyat tarihleri Tablo I'de özetlendi. Hastaların üçünde aort valv replasmanı, 4'ünde mitral valv replasmanı, birinde ise her iki kapak da değiştirilmişti. İki hastada buna ek olarak kapalı komissürotomi yapılmıştı.

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bölümü Çalışmalarından.

\*\* Aynı Fakülte İç Hastalıkları Bölümü Öğretim Üyesi.

\*\*\* Aynı Fakülte İç Hastalıkları Bölümü Asistanı.

TABLO I  
OLGULARDA KLİNİK BULGULAR

Hasta No	Kapak Hastalığı (şimdiki)	Ameliyat Tipi	Ameliyat Tarihi	Klinik Devre	Digital	Aldığı İlaçlar	Diüretik
1	Aort yetmezliği	Aort valv replasmanı	1975	I	+		+
2	Triküspid yetmezliği	Mitral valv replasmanı	1976	II	+		+
3	Mitral yetmezliği	Mitral valv replasmanı	1975	III	+		+
4	Mitral darlığı, aort darlığı, aort yetmezliği	Aort valv replasmanı, Kapalı mitral komissurotomi	1967	III	+		+
5	Mitral yetmezliği, aort yetmezliği	Mitral valv replasmanı	1970	III	+		+
6	Mitral darlığı	Mitral valv replasmanı, Mitral valv replasmanı, Kapalı komissurotomi	1975	I	+		+
7	Mitral darlığı, mitral yetmezliği	Aort valv replasmanı, mitral valv replasmanı	?	IV	+		+
8		Aort valv replasmanı	1976	II	+		+

TABLO II  
OLGULARDA İNTRAVASKÜLER HEMOLİZ İNCELEMESİ

Hasta No	Hb (% gr)	B.K. /mm <sup>3</sup>	Retikül. /mm <sup>3</sup>	P. yayma	Plazma Hb. (% mg)	İdrarda hemosi-derin	Serum Haptoglobulin (% mg)	Kapak Lezyonu	Ameliyat yılı, tipi
1	15.5	4000	20.000	NN	5.7	+	17	Aort yetmezliği	1975, aort valv replasmanı
2	12.3	4000	30.000	NN	0	-	147	Trikuspid yetmez.	1976, mitral valv replasmanı
3	13.9	3000	5.000	NN	0	+	14	Mitral yetmezliği	1975, mitral valv replasmanı
4	18.7	6000	10.000	NN	1.5	-	125	Mitral darlığı, aort darlığı, aort yetmezliği	1967, aort valv replasmanı, kapalı mitral komisurotomi
5	12.6	8400	40.000	NN	6.5	-	210	Mitral yetmezliği, aort yetmezliği	1970, mitral valv replasmanı
6	10.9	7400	40.000	Hipokrom, normositer	1.2	-	287	Mitral darlığı	Kapalı mitral komisurotomi, Mitral valv replasmanı
7	13.0	9400	20.000	NN	1.5	-	225	Mitral yetmezliği, aort yetmezliği	Aort valv replasmanı
8	13.6	5000	30.000	NN	7.2	-	40	Aort yetmezliği	1976, aort valv replasmanı

Rutin hematolojik tetkikler olağan yöntemlerle,<sup>8</sup> serum haptoglobulini immünodiffüzyon metoduna (normali % 50-150 mg),<sup>9</sup> plazma serbest hemoglobini Crosby metoduna (normali % 1-4 mg),<sup>10</sup> ve idrar hemosiderini Dacie'nin metoduna (normalde negatif)<sup>13</sup> göre çalışıldı.

### *Bulgular*

İncelenen 8 hastanın rutin hematolojik bulguları ve intravasküler hemoliz yönünden yaptığımız inceleme sonuçları Tablo II'de gösterildi. Üç olgumuzda serum haptoglobulin düzeyi düşüktü. Bu olguların ikisinde hemoglobin düzeyi yüksekti. İdrarda hemosiderin iki olguda pozitif bulundu. Periferik yaymada olguların hiç birisinde bariz mikroanjyopatik değişiklik yoktu. Retikülosit sayısı olguların tümünde normaldi.

### *Tartışma*

Yapay kalp kapaklarından sonra olguların önemli bir kısmında hemoliz olursa da klinik olarak önemli hemoliz olguların % 5 ila % 25'inde rapor edilmiştir.<sup>5, 11</sup> Hemolizde bir takım faktörler rol oynar. Bunların başında kapağın iyi görev yapmaması gelir. Yerine iyi yerleşmemiş kapaklarda hemoliz meydana gelme olasılığı yüksektir. Nitekim 1973 senesinde yayınladığımız olguların birisinde yapılan ikinci ameliyat sonunda hemoglobin kendiliğinden % 8.3 gm'dan, % 12 gm'a kadar çıkmıştır.<sup>7</sup> Bu hususa başka müellifler de işaret etmişlerdir.<sup>12</sup> Aneminin bizzat kendisi de hemoliz şiddetinden sorumludur.<sup>13</sup> Anemide kardiyak output artmakta ve hemoliz şiddetlenmektedir. Hemolizde diğer bir etken hastanın aktivite durumudur. Bu hususta yapılan bir çalışmada hemolizin gündüz ve bilhassa egzersizden sonra arttığı saptanmıştır.<sup>14</sup>

Tetkik ettiğimiz hastaların üçünde haptoglobulin düzeyinde düşme saptadık. Haptoglobulin düzeyindeki düşmenin intravasküler hemolizin en duyarlı bir bulgusu olduğu bilinen bir gerçektir.<sup>15</sup> Ayrıca bu hastalarımızın ikisinde plazma serbest hemoglobin düzeyi ve idrar hemosiderini pozitif bulundu. Ancak her üç vakada da hemoliz kompanse olup anemi yoktu. Buna karşılık, intravasküler hemoliz testleri normal olan bir hastada hafif anemi saptadık. Anemi nedeninin demir yetmezliği olduğunu bulduk. Periferik yaymada intravasküler hemoliz belirtileri gösteren olguların hiçbirinde belirgin eritrosit fragmanları göremedik. Bu bulgu ilginç olup hemolizin hafif olduğuna işaret edebilir.

Yapay kalp kapaklarından sonra görülen hemolitik anemide muhtelif teoriler ileri sürülmüştür. Bunlar arasında birincisi, kırmızı kürelerle kardiyak valv protezi arasındaki interaksiyon sonucu hemolizin

oluşmasıdır. Gerçekten bazı hastalarda, hafif hemolizden, hastalarımızda olduğu gibi, bu mekanizma sorumlu tutulmuştur.<sup>12</sup> İkinci teoriye göre, otoimmün reaksiyonlar sonucunda hemoliz meydana gelir.<sup>13</sup> Ancak literatürdeki bazı nadir vakalar hariç bu durumlarda Coombs testi negatif bulunmuştur. Biz de olgularımızda Coombs testini negatif olarak bulduk. Bu nedenle bu teorinin geçerliliği çok tartışmalıdır.

Üçüncü ve en inandırıcı teori ise kapak civarında oluşan türbülansdır. İyi fonksiyon görmeyen kapaklarda hemolizin şiddetli olması,<sup>5</sup> egzersizden sonra hemolizin artması<sup>14</sup> ve anemi gibi kardiyak output'un arttığı hallerde<sup>13</sup> hemolizin belirginleşmesi bu teorinin lehine sayılabilecek kanıtlardır.

Özet olarak, yapay kalp kapağı takılmış olguların bazılarında hafif kompanse hemoliz oluşmaktadır. Vakaların ancak küçük bir kısmında, bilhassa kapağın iyi fonksiyon görmediği durumlarda hemoliz ağır olmaktadır.

### Özet

Kalp kapağı takılmış 8 romatizmal kalp hastasında intravasküler hemoliz araştırıldı. 3 olguda intravasküler hemoliz saptandı. Olgular ile birlikte ilgili literatür tartışıldı.

### KAYNAKLAR

1. Rose, J. C., Hufnagel, C. A., Fries, E. D., Harvey, W. P., Partenope, E. A.: The hemodynamic alteration produced by plastic valvular prosthesis for severe aortic insufficiency in man. *J. Clin. Invest.* **33**: 891, 1954.
2. Stohlman, F. Jr., et al: Hemolytic syndrome following the insertion of a lucite ball valve prosthesis into the cardiovascular system. *Circulation* **13**: 586, 1956.
3. Sayed, H. M., Dacie, J. V., Handley, D. A., Lewis, S. M., Cleland, W. P.: Hemolytic anemia of mechanical origin after open heart surgery. *Thorax*. **16**: 356, 1961.
4. DeCesare, W., et al.: Hemolytic anemia of mechanical origin with aortic valve prosthesis. *N. Engl. J. Med.* **272**: 1045, 1965.
5. Marsh, G. W., Lewis, S. M.: Cardiac hemolytic anemias. *Semin Hematol.* **6**: 133, 1969.
6. Roeser, W. H. P., et al.: Hemolysis after heterograft and prosthetic valve replacement. *Am. Heart J.* **66**: 659, 1967.
7. Tekuzman, G., Dündar, S., Arat, Ö., Demircioğlu, F., Müftüoğlu, E.: Hemolytic anemia after cardiac valve replacement. *Hacettepe Bull Med. /Surg.* **6**: 156, 1973.
8. Williams, W. J., Beutler, E., Erslev, A. J., Rundle, R. W.: *Hematology*. Mc Graw Hill Book Company. 1972.
9. Determination of plasma proteins by radial immunodiffusion. Behring Institute. Ausburg.



10. Crosby, W. H., Furth, F. W.: A modification of the benzidine method for measurement of hemoglobin in plasma and urine. *Blood*. **11**: 380 1965.
11. Kloster, F. E., et al: Medical problems in mitral and multiple valve replacement. *Prgr. Cardiovasc. Dis.* **7**: 504, 1965.
12. Crevells, C., et al: Factors influencing hemolysis in valve prosthesis. *Am. Heart J.* **84**: 161, 1972.
13. Dacie, J. V., Lewis, S. M.: *Practical Haematology*. Churchill Livingstone. Fifth edition. 1975, s. 136.
14. Sears, D. A., Crosby, W. H.: Intravascular hemolysis due to intracardiac prosthetic devices. Diurnal variations related to activity. *Amer. J. Med.* **39**: 341, 1965.
15. Wintrobe, M. M., Lee, G. R., Boggs, D. R., Bithell, J. C., Athens, J. W., Foerster, J.: *Clinical Hematology*. Seventh edition. Lea and Febiger. Philadelphia. 1974.

# Diyabetik Ratlarda, Vaskülarize Pankreas Transplantasyonunda Geliştirilmiş bir Yöntem ve Sonuçları

**Dr. Rifat Yalın\***

İnsülinin bulunmasıyla diyabetik komadan ölümler önlenmiş, beklenen yaşam süresi uzatılmıştır. Bununla beraber daha önce görülmeyen birçok komplikasyonlar ortaya çıkmıştır. Erken yaşlarda başlayan diyabetin, 20 sene sonra hastaların % 90'ında göz, böbrek, damar-kalp ve diğer sistemleri bozduğu saptanmıştır.<sup>10</sup> Diğer yandan çok sıkı tedavi altındaki diyabetiklerde dahi, kan glukozunun geniş bir alanda değişkenlik yaptığı ve "relatif" bir insülin eksikliği olduğu gösterilmiştir.<sup>13</sup>

Bu nedenle deneysel pankreas transplantasyonu çalışmalarına ağırlık verilmiştir. Önceleri pankreas adacık hücreleri ayrılarak periton<sup>20, 26, 30</sup> karaciğer,<sup>25</sup> dalak,<sup>16</sup> ve böbrek kapsülü altına<sup>8</sup> transplante edilmiştir. Fakat deneysel çalışmalarda alınan başarılı sonuçlar, klinik uygulamada aynı biçimde sağlanamamıştır.<sup>22</sup>

Son yıllarda pankreasın damarları ile birlikte tam veya segmenter olarak transplantasyonuna önem verilmeye başlandı. Yaptığımız bu deneysel çalışmada, mikrovasküler cerrahi tekniği ile geliştirdiğimiz bir yöntemi sonuçlarını ortaya koyduk.

## *Gereç ve Yöntem*

Bu deneysel çalışma Sheffield (İngiltere) Royal ve Hallamshire hospital Cerrahi araştırma bölümü ve Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesinde yapılmıştır.

\* Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Bölümü Doçenti ve Bölüm Başkanı.

Deney hayvanı olarak her iki cinsden, 200-330 gram ağırlığında, aynı soydan gelen ve aralarında doku uyumsuzluğu bulunmayan (AGUS) tipi 26 rat kullanıldı. Dört gruba ayrılan hayvanlar üzerinde çalışıldı.

**Grup A :** Vaskularize pankreas transplantasyonu, (12 rat)

**Grup B :** Diyabetik kontrol grubu (7 rat)

**Grup C :** Normal kontrol grubu (7 rat)

A ve B gruplarındaki ratlara, 0.05 gr. Streptozotocin (Beta hücrelerini kalıcı olarak bozan ve sürekli diyabet yapan kimyasal madde) tampon solusyonu ile karıştırıldıktan sonra, 50 mg/Kg. intraperitoneal verilerek diyabet oluşturuldu.<sup>7,8,23</sup> Hiperglisemi, glukozüri, poliüri, polidipsi ve kilo kaybı diyabetin kesin belirtileri olarak değerlendirildi.<sup>7</sup> Diyabetin tam olarak gerçekleşmesi için 48-72 saat beklenildi.<sup>12</sup>

Verici ve alıcı ratlar, başlangıçta Eter anestezisi ile uyutuldu. Pentobarbütal 30 mg/Kg ve Atropin 0,1 ml, periton içine verilerek anestezi sürdürüldü.

### **Modifiye Vaskularize Pankreas Transplantasyon Tekniği**

I. Verici (Normal ratlarda) Pankreas Transplantasyonu-Steril şartlarda orta çizgi kesisiyle karın açıldı. Ameliyat çift luplu mikroskop yardımıyla ve mikrovasküler cerrahi yöntemiyle yapıldı.

Pilorun 0.5 cm. distalinden, 3/0 ipekle duodenum bağlanarak aşağı çekildi. A. Hepatika ve koledok, 6/0 ipekle bağlanarak kesildi. V. Porta, porta hepatisine değin serbestleştirildi (Şekil 1).

İkinci aşamada, midenin korpus kısmına klemp konularak yukarıya çekildi. Pankreasın proksimal kısmı dalakla birlikte omentum majus ve duodenumdan ayrıldı. Pankreas kanalı bağlandı. Pankreas kolon ve jejunumdan ayrıldı (Şekil 2).

Üçüncü aşamada, aorta çevresindeki dokular diseke edildi. Çöliak arter ve sup. mezenter arter korunarak diğer yan dallar bağlanıp kesildi. Sup. mezenter arter altından aorta bağlanarak kesildi. Dalakla birlikte çıkartılan pankreas + 4° C deki Collins solusyonu içine konuldu.

II. Perfüzyon: Dalakla birlikte Collins solusyonuna konulan pankreasda, aorta proksimal kısmından polietilen ince tüple kanüle edildi. Yaklaşık 0.7-0.8 ml. soğuk Collins solusyonu ile 3-5 dakika perfüzyon yapıldı (Şekil 3).



Şekil 1

Duodenum aşağı çekildikten sonra a. hepatik ve koledok'un bağlanıp kesilmesi.



Şekil 2

Pankreasın proksimal kısmının dalakla birlikte omentum majus ve duodenumdan ayrılması.



Şekil 3

Dalaka birlikte çıkartılan pankreasın, aorta proksimal kısmından polietilen ince tüple ve Collins solüsyonu ile perfüzyonu.

III. Pankreas Transplantasyonu: Daha önce Streptozotocin verilerek diyabet oluşturulan ratlarda, aynı yöntemle karın açıldı. Barsaklar kenara çekilerek ıslak örtülerle korundu. A. Renalisin distali ve aort bifurkasyonunun proksimalinden Aorta ve V. Kavaya mikrovasküler klempler konuldu. Alıcının aortası ile verici pankreasın aortik segmenti arasında 10/0 Ethilon dikişlerle uç-yan şeklinde anastomoz yapıldı (Şekil 4). V. Porta ile V. Kava inf. arasında yine tek dikişlerle ve uç-yan şeklinde anastomoz yapıldı (Şekil 5). Anastomoz bitiminde klempler alındıktan sonraki hafif kanama 3-5 dakikalık hafif baskıyla durduruldu.

Son aşamada, dalak pankreas dokusundan ipeklerle bağlanarak ayrıldı. Karın duvarı kromik dikişlerle kapatıldı.

Her üç gruptaki ratlarda da standart OXOID diyeti verildi. Streptozotocin verilmeden önce ve sonra, transplantasyon önce ve sonrasında, aynı zamanda kontrol grubunda 1, 2, 7, 14, 30, 60, 90 ve 180. günlerde kan glukozu, glukoz tolerans testi, kan amilazı, idrar miktarı ve glukozu, ağırlık ölçümü yapıldı. Pankreas biyopsilerinden ve ölen hayvanların otopsilerinde histopatolojik çalışmalar yapıldı.



Şekil 4

Alıcının aortası ile verici pankreasın aorta arasında uç- yan anastomoz yapılması.



Şekil 5

Arteriyel ve venöz anastomozlarından tamamlandıktan sonraki durumu.

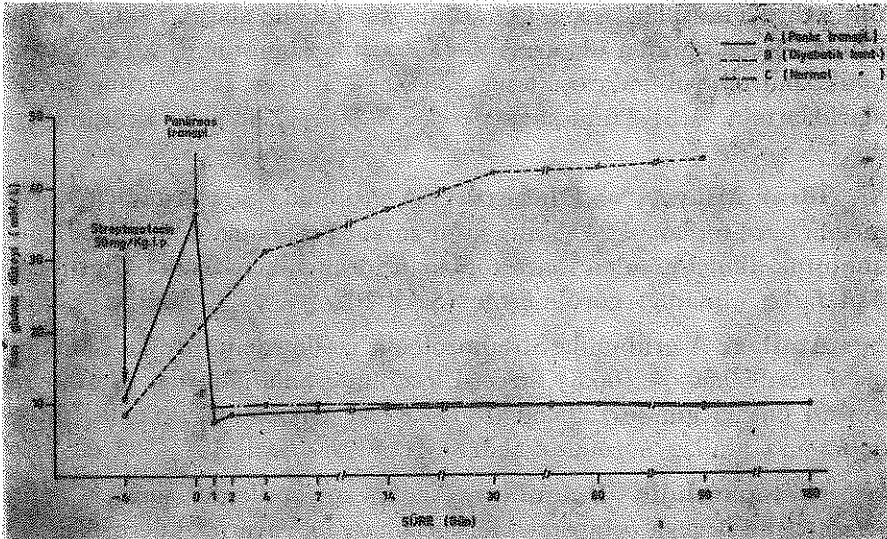
### Bulgular

**Klinik Gözlem:** Streptozotocin verilerek diyabet oluşturulan ratların aktivitelerinde azalma, tüylerinde dökülme, poliüri, polidipsi ortaya çıktı. Devamlı kilo kaybeden ve kaşeksiye giren ratlardan dördü üçüncü ayda, ikisi beş ve altıncı ayda öldüler.

Geliştirdiğimiz yöntemle pankreas transplantasyonu yapılan 12 rattan 10'unda başarılı sonuç alındı. Erken dönemde iki hayvanda anastomoz yerinden kanama, iki hayvanda venöz tromboz oluşması dikkati çekti. 24 saat sonra ölen bir ratta akut hemörajik pankreatit bulundu. Peritonit hiçbirinde görülmedi.

**Kan Glukozu:** Pankreas transplantasyonu yapılan ratlarda, Streptozotocin verilmenden önce kan glukozu ortalama  $10.32 \pm 0.32$  mM/L bulunmuştur. Transplant öncesi ortalama  $36.74 \pm 0.74$  mM/L'ye yükselmiştir. Transplantasyonu takiben 24 saat sonra  $7.67 \pm 0.22$  mM/L ye düşmüştür. A ve C gruplarında altı ay boyunca kan glukoz değerleri arasında belirgin bir fark bulunamamıştır (Şekil 6).

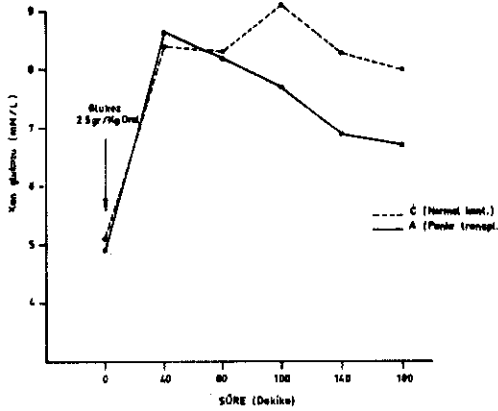
Diyabetik kontrol grubunda Streptozotocin verilmesini takiben 4. Günde glukoz  $31.87 \pm 0.71$  mM/L olmuştur. B grubunda kan glukozu devamlı artarak üçüncü ayda ortalama  $44.03 \pm 3.10$  mM/L ye kadar çıkmıştır.



Şekil 6

A. B. C gruplarında kan glukoz değerlerinin karşılaştırılması.

**Glukoz Tolerans Testi (G. T. T.):** A ve C gruplarında testin başlamasından önce alınan kan glukoz değerleri  $4.91 \pm 0.18$  mM/L ye ortalama  $5.11 \pm 0.63$  mM/L dir. Test süresince her iki grupta da kan glukoz değerleri arasındaki farkın önemsiz olduğu dikkati çekmiştir (Şekil 7).



Şekil 7

A, B, C gruplarında birinci ayın sonunda glukoz tolerans testi (G.T.T.) sonuçları.

**Ağırlık:** Pankreas transplantasyonu yapılan ratlarda, Streptozotocin verilmeden önceki ağırlık ortalama  $263.50 \pm 12.49$  gram, bulunmuştur. İlacın verilmesinden sonra beş günde ortalama 25 gr. zayıflamışlardır. Transplantasyon sonrasında sürekli kilo alarak, altıncı ayda  $379.00 \pm 9.45$  grama ulaşarak % 43.8 artma olmuştur (Şekil 8). Diyabetik kontrol grubunda ortalama  $255.00 \pm 5.11$  gr. iken, üçüncü ayda ağırlıklarının % 31.3'ünü kaybederek  $175.00 \pm 2.88$  grama düşmüşlerdir.

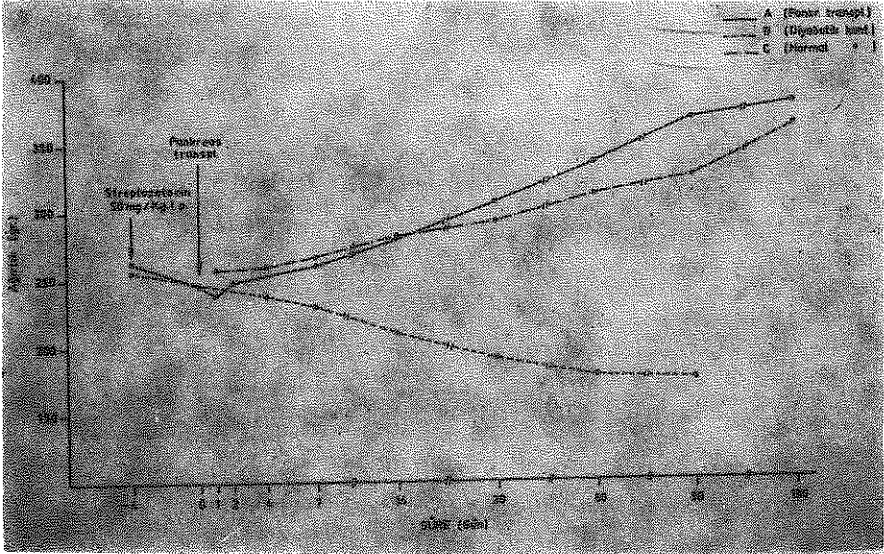
**İdrar Miktarı ve Glukozüri:** A grubunda Streptozotocin verilmeden önce toplanan 24 saatlik idrar miktarı ortalama  $8.90 \pm 0.87$  ml. olmuştur. İkinci günden sonra toplanan idrar miktarlarında C grubundan farklı olmadığı görülmüştür (Şekil 9).

**Amilaz:** A grubunda Streptozotocin verilmeden önce kan amilazı ortalama  $999.50 \pm 106.34$  Street-Close ünite bulunmuştur. Transplant sonrası birinci günde  $1595.50 \pm 177.87$  ye yükselmiştir. Yedinci günden sonra amilaz normale yakın seyretmiştir (Şekil 10).

**Histopatolojik Bulgular:** Alınan biyopsilerde birinci hafta sonunda hafif veya orta derecede inflamasyon, yuvarlak hücre infiltrasyonu, dikkati çekmiştir. Birinci ayın sonunda asinilerde atrofi, pankreas kanallarında dilatasyon, parankimde fibrozis ve yağ dokusunda artma

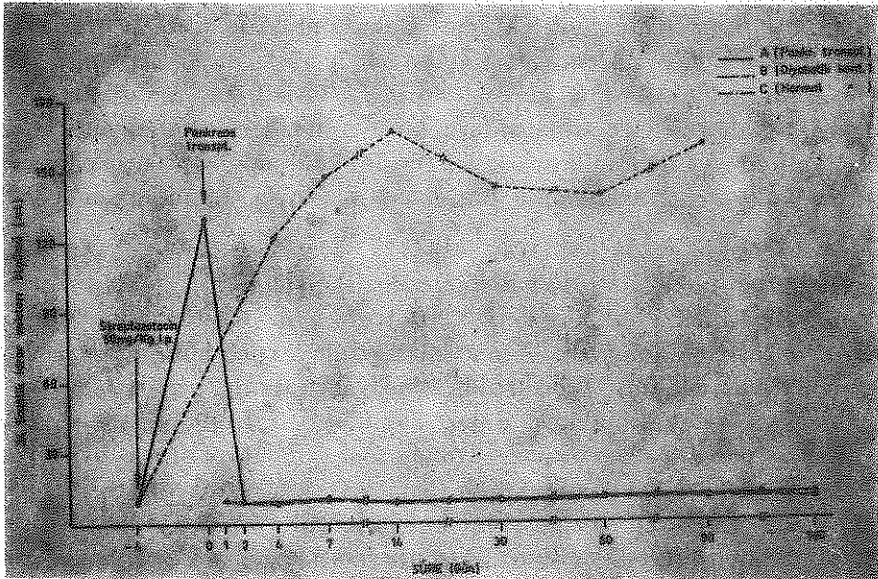


bulunmuştur. Altıncı ayda ise parankimde yaygın fibrozis ve yağ dokusuna rağmen, adacık hücreleri beta granüllerinin belirgin varlığı dikkati çekmiştir.



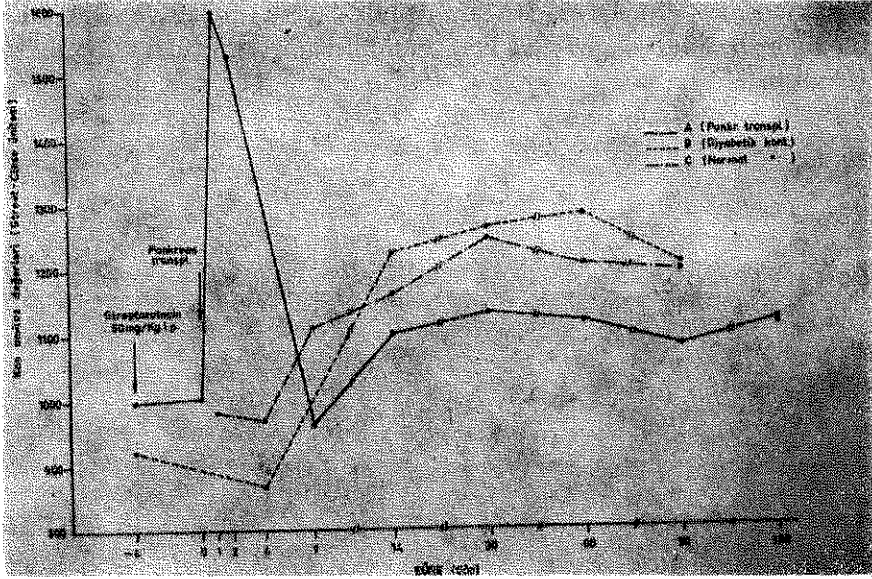
Şekil 8

A. B. C. gruplarında ağırlık ölçümlerinin karşılaştırılması.



Şekil 9

A. B. C. gruplarında idrar miktarlarının karşılaştırılması.



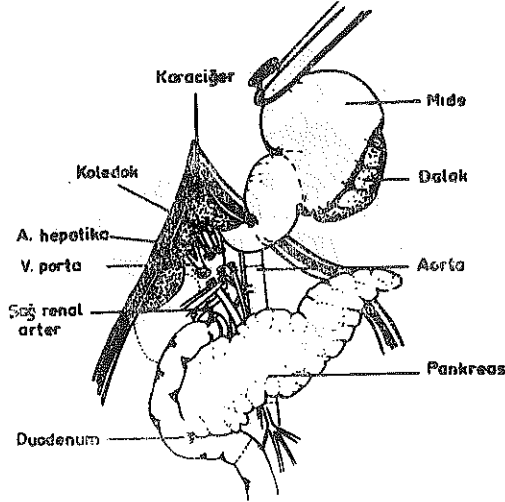
Şekil 10

A. B. C. gruplarında kan amilaz değerlerinin karşılaştırılması.

### Tartışma

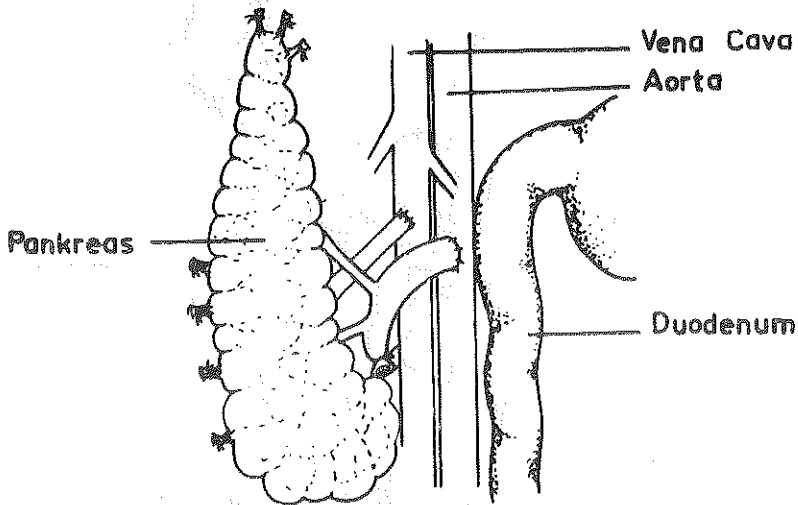
İlk defa 1968 yılında Reemtsma ve arkadaşları<sup>27</sup> ratlarda başarıyla pankreas transplantasyonu yaptılar. Daha sonraki yıllarda Lee ve arkadaşları<sup>18, 19</sup> mikrovasküler cerrahi yöntemiyle ratlarda pankreatiko-duodenal transplantasyonu gerçekleştirdiler. Orloff ve arkadaşları da<sup>24</sup> aynı soydan gelen ve aralarında doku uyumsuzluğu bulunmayan ratları kullandılar. İlk defa mikrovasküler cerrahi yöntemiyle ratlarda pankreas transplantasyonu yöntemini bütün aşamalarıyla tanımladılar (Şekil 11, 12).

Bizim deneylerimizde gastrointestinal kanala herhangi bir girişimde bulunulmadı. Bu şekilde hem cerrahi yöntem basitleştirildi, hem de kompliskasyonlar önlendi. Ayrıca dalak, pankreas pedikülünden ayrılmadan her iki organ birlikte çıkartıldı. Ameliyat sırasında, perfüzyon yapılırken ve alıcıya taşınmada, dalak kapsülünden tutularak pankreasın travması önlendi. Anastomoz bittikten sonra, dalak pankreas kapsülünden ayrılarak splenektomi yapıldı (Şekil 13, 14). Perfüzyon için, Ringer Laktad yerine Collins solusyonu kullanılmıştır. Collins solusyonunun<sup>6</sup> kapsamının intrasellüler sıvı elektrolitlerine benzemesi, perfüzyon sırasında önemli bir elektrolit değişikliği olmasını önlemiş, greftin daha iyi korunmasını sağlamıştır.



Şekil 11

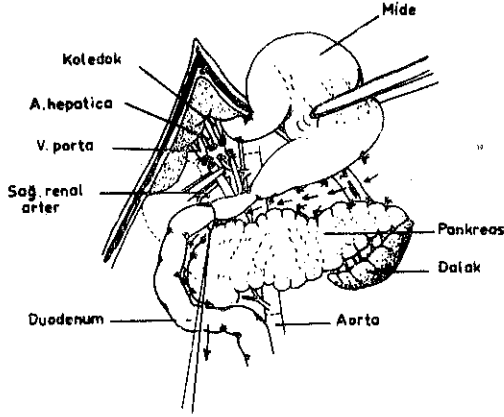
Verici ratlarda transplantasyon için pankreasın hazırlanması.



Şekil 12

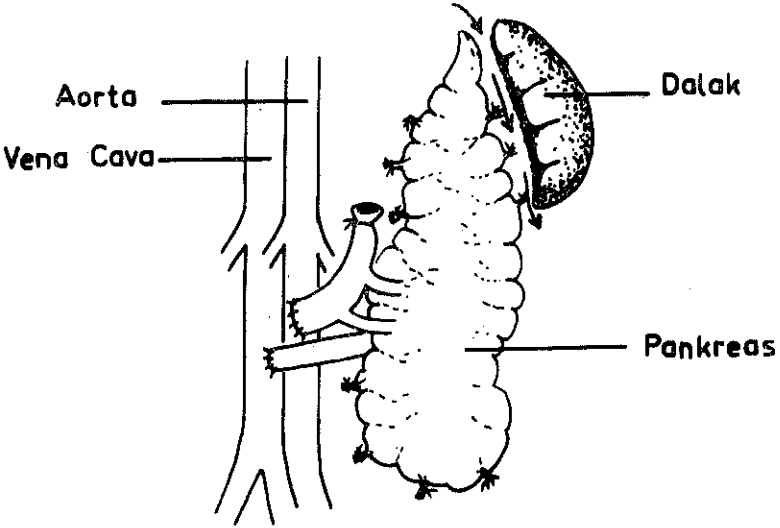
Alıcı ratlarda pankreas transplantasyonu (Orloff ve diğerlerine göre).

Şüphesiz pankreas transplantasyonundan sonra greftin endokrin fonksiyonunu gösteren en önemli bulgu, kan glukoz düzeyidir.<sup>1, 11, 17</sup> Deneysel çalışmamızda kanı glukozu 24 saat sonra normalin biraz altına düşmüş, 14. günden sonra kontrol grubuyla aynı düzeyde altıncı aya kadar devam etmiştir.



Şekil 13

Uyguladığımız yeni bir yöntemle verici ratlarda transplantasyon için pankreasın hazırlanması.



Şekil 14

Alıcı ratlarda damar anastomozlarından sonra dalağın pankreastan ayrılması.

Erken hipogliseminin oluşunda, pankreas venöz kanının V. Porta yerine V. Kavaya drene edilmesiyle doğan hiperinsülinemi<sup>2, 3, 4, 5, 28</sup> veya transplantasyon sırasındaki beta hücreleri membranının iskemik veya immünolojik bozukluğu sorumlu tutulmuştur.<sup>9, 15</sup>

DeneySEL pankreas transplantasyonu yapılan ratların ağırlıkları altı ay sonunda % 43.6 artmıştır. Lee ve arkadaşlarıda<sup>18</sup> pankreas transplantasyonu yapılan ratların ağırlıklarının beşinci ayda % 30

arttığını bildirmiştir. İdrar miktarlarında ikinci günden sonra normale dönmüş ve glikozüri kaybolmuştur. Erken dönemde kan amilaz değerindeki yükselmeyi, pankreasın çıkartılması ve taşınması sırasındaki minimal travma ve iskemi ile açıklamak mümkündür.

Yapılan deneysel çalışmalar, pankreas kanal bağlanması en-dokrin dokuyu etkilemeden, ekzokrin dokuda atrofizisin geliştiğini göstermiştir.<sup>21, 29</sup> Bununla beraber pankreas kanal bağlanması erken dönemde pankreatite ve amilazdan zengi bir sıvının pankreas çevresinde toplanarak apse ve fibrozise neden olduğu bildirilmiştir.<sup>14</sup> Deneysel çalışmamızda pankreas kanal bağlanması erken veya geç dönemde önemli bir etkisi olmamıştır.

Histolojik çalışmalarda, erken dönemde yoğun yuvarlak hücre infiltrasyonu, daha sonraları kanallarda genişleme, asiner doku kaybı ve fibrozisde artma gözlenmiştir. Buna rağmen altıncı ayda beta hücrelerinin normal olduğu gözlenmiştir.

### Özet

a) Streptozotocin verilerek, ratlarda başarıyla diabetes mellitus oluşturulmuştur. b) Pankreası duodenumdan ayırmadan, ve gastrointestinal kanalı kesmeden yapılan pankreas transplantasyonunda Collins solusyonu kullanılmış, % 83 oranında başarı sağlanmıştır.

### KAYNAKLAR

1. Aquino, R. N., Ciaccio, E. L., Glitzer, M.: Pancreatic transplantation without duodenum in the dog. *Amer. J. Surg.* 125: 240, 1973.
2. Bergan, J. J., Hoehn, J. G., Perter, N.: Total pancreatic allograft in pancreatectomized dogs. *Arch. Surg.* 90: 521, 1965.
3. Bewick, M et al.: Endocrine function of the heterotopic pancreatic allotransplant in dogs. The cause of hyperinsulinemia. *Transp.* 31: 23, 1981.
4. Bewick, M et al.: Endocrine function of the heterotopic pancreatic allotransplant in dogs. The immediate post-transplant period. *Transplantation*, 31: 19, 1981.
5. Bewick, M. et al.: Endocrine function of the heterotopic pancreatic allotransplant in dogs. Normal and rejection. *Transpl.* 31: 15, 1981.
6. Bishop, M. C and Ross, B. D.: Evaluation of hypertonic citrate flushing solution for kidney preservation. *Transplantation*, 25: 235, 1978.
7. Bittermah-Suerman and Save-Söderbergh, J.: The course allografts in rats conditioned by spleen allograft. *Transplantation*, 26: 28, 1978.
8. Brown, J., Clark, W. R.: Fetal pancreas transplantation for reversal of Streptozotocine induced diabetes in rats. *Diabetes*, 25: 56, 1976.
9. Cerra, F. B., Adams, J. R and Eggert, D. E.: Pancreatic function after normotemic ischemia. *Am. J. Surg.* 110: 693, 1970.

10. Connoly, J.: Pancreatic whole organ transplantation. *Surg. Clin. N. Amer.* **58**: 383, 1978.
11. DeJode, L. R and Howard, J. M.: Studies in pancreatico-duodenal homo-transplantation. *S. G. O.*, **114**: 553, 1962.
12. Dulin, W. E and Soret, M. G.: Chemically and hormonally induced diabetes. The diabetic pancreas. (Ed. Volk, B. W and Wellmann, K. F) London, Baillere Tindal Co. 1977, p-452.
13. Felig, P.: Pathophysiology of diabetes mellitus. *Med. Clin. N. Amer.* **55**: 821, 1971.
14. Gliedman, M. L., et al.: Pancreatic duct to ureter anastomosis for exocrine drainage in pancreatic transplantation. *Amer. J. Surg.* **125**: 245, 1973.
15. İdezuki, Y., Femster, J. A., Dietzman, R. H and Lillehei, R. C.: Experimental pancreatice-duodenal preservation and transplantation. *S. G. O.*, **126**: 1002, 1968.
16. Kretschmer, G. J., Sutherland, D. E. R and Najarian, J. S.: Autotransplantation of pancreatic fragments to the portal vein and spleen of totally pancreatectomized dogs. *Ann. Surg.* **187**: 79, 1978.
17. Kyriakides, G. K., Nuttall, F. Q and Miller, J.: Segmental pancreatic transplantation in pigs. *Surgery*, **85**: 154, 1979.
18. Lee, S., Chandler, J. G., Krubel, R.: Relief of diabetes mellitus by heterotopic transplantation of the whole pancreas in inbred rats. *Surg. Forum*, **22**: 75, 1971.
19. Lee, S., Tung, K. S. K., Koopmans, H.: Pancreaticoduodenal transplantation in the rat. *Transplantation*, **13**: 421, 1972.
20. Mangnall, Y., Symthe, A., Slater, D. N and Fox, M.: Neonatal islet cell transplantation in diabetic rat. *J. Endoc.* **74**: 231, 1977.
21. Matas, A. J., Sutherland, D. E. R and Najarian, J. S.: Current status of islet and pancreas transplantation in diabetes. *Diabetes*, **25**: 785, 1976.
22. Najarian, J. S.: Human islet transplantation. A Preliminary Report. *Transplantation Proceeding*. **IX**: 233, 1977.
23. Nozawa, M., Weil, R. III.: Vascularized transplantation of the rat pancreas without duodenum. *Transplantation*. **17**: 137, 1974.
24. Orloff, M. J., Lee, S., Charters, A. C.: Long term studies of pancreas transplantation in experimental diabetes mellitus. *Ann. Surg.* **182**: 198, 1975.
25. Pipeleers-Marichal, M.: Metabolic and morphological studies in intraportal islet transplanted rats. *Diabetes*, **25**: 1041, 1976.
26. Reckard, R. C and Barker, C. F.: Transplantation of isolated pancreatic islets across strong and weak histocompatibility barriers. *Transplant. Proceed.* **5**: 761, 1973.
27. Reetsma, K., Giraldo, N., Depp, D. A.: Islet cell transplantation. *Ann. Surg.* **168**: 436, 1968.
28. Sells, R. A., Calne, R. Y.: Glucose and insulin metabolism after pancreatic transplantation. *Brit. Med. J.* **3**: 678, 1972.
29. Shah, K. H et al.: Morphological findings in duct ligated pancreas grafts in the rat. *Transplantation*. **30**: 83, 1980.
30. Younoszai, R., Sorenson, R. L and Lindall, A. W.: Homotransplantation of isolated pancreatic islets. *Diabetes*, **19**: 406, 1970.

# Paroksismal Nokturnal Hemoglobinüri\*

Dr. Ekrem Müftüoğlu\*\* / Dr. Servet Arıoğlu\*\*

**P**aroksismal nokturnal hemoglobinüria (PNH) kırmızı küre ve kanın diğer şekilli elemanlarının akkiz olarak oluşan membran bozukluğu sonucu, komplemanın litik tesirine aşırı duyarlılığı sonucu oluşan hemolitik bir anemidir.<sup>1</sup> Başlangıç şekli ve klinik gidişi oldukça değişik olup, çeşitli hastalıkları taklit edebilir.<sup>2</sup> Olguların takriben % 20 ila % 30'u aplastik anemi şeklinde başlar.<sup>3</sup> Vakaların çoğunda intravasküler hemoliz bulguları belirgin olup, hemoglobinemi, hemosiderin-üri ve hemoglobinüri karakteristik belirtilerdir. Demirin idrarla fazla miktarda atılımı sonucu, demir eksikliği oluşabilir.<sup>4</sup> Trombositopeni veya lökopeninin ön planda olduğu olgular da yayınlanmıştır.<sup>1,5</sup> PNH'de tromboz oluşumu da nadir olmayıp Budd-Chiari sendromuna neden olabilir.<sup>6</sup>

PNH bir stem-cell hastalığı olup,<sup>7</sup> hastalığın seyrinde akut veya kronik myelositik leukemia teşekkül edebilmesi,<sup>8,9</sup> bazı müelliflerce myeloproliferatif veya myelodisplastik hastalıklar sınıfına konulmasına neden olmuştur.<sup>10,11</sup>

Bu yazımızda kliniğimizde incelemek fırsatı bulduğumuz 3 paroksismal nokturnal hemoglobinüri takdim edilerek, klinik belirtiler, laboratuvar bulguları ve tedavi sonuçları tartışılacaktır. Hastaların hemen hepsinde tanı konulmada zorluk olmuş ve ancak belirli bir süre sonra kesin tanı konulabilmıştır.

## *Klinik Materyal*

Son 10 sene zarfında kliniğimizde gördüğümüz 3 olgu incelendi.

## *Vaka Takdimleri*

**Vaka 1:** I. G. 664869. 27 yaşındaki erkek hasta halsizlik ve idrarının koyu gelmesi şikayeti ile yatırıldı. İlk kez 1972 senesinde halsizlik

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bölümü Çalışmalarından.

\*\* Aynı Fakülte İç Hastalıkları Bölümü Öğretim Üyesi.

ve solukluk şikâyeti ile başka bir hastanede tetkik edilerek aplastik anemi tanısı konulmuş, kan transfüzyonu yapılmış ve Oxy metalon tedavisi yapılmış. Ancak hastanın yakınmalarının geçmemesi üzerine 2 sene sonra başka bir hastanede tetkik edilmiş ve paroksizmal nokturnal hemoglobinüria tanısı konulmuş. Steroid tedavisi denenmiş, ancak hasta bu tedaviden de yararlanmamış, yakınmalarının devam etmesi üzerine hastanemize başvurmuş.

**Fizik İncelemede:** Vital bulgular normaldi. Cilt ve mukozalar soluktu. Kapte bütün odaklarda 2°/6° sistolik üfürüm duyuluyordu. Karaciğer ve dalak palpe edilmedi.

**Laboratuvar İncelemede:** Açlık kan şekeri, kan üre azotu ve kan elektrolitleri normaldi. SGOT 114 Ü, SGPT 140 Ü olarak bulundu. Alkalen fosfataz, total serum proteinleri, alb/glob normal olarak bulundu. Hb % 5 gm, beyaz küre sayısı 12 000/mm<sup>3</sup> olarak bulundu. Trombosit sayısı 150 000/mm<sup>3</sup>, retikülosit sayısı 245 000/mm<sup>3</sup> idi. Periferik yaymada eritrositler normokrom, normositer olup, belirgin anisositoz ve polikromazi saptandı, trombositleri boldu. Kemik iliğinde belirgin eritroid hiperplazi saptandı. M/E 1/4.7 idi. Eritropoesis normoblastik idi. G6PD normaldi. Coombs testi negatif olarak bulundu. Şeker su tarama testi, sukroz hemoliz testi ve asit-Ham testi pozitif olarak bulundu.

Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri tanısı teyit edildi. Hastaya kemik iliği transplantasyonu yapılması düşünüldü. Ancak doku uyumsuzluğu nedeni ile buna imkan bulunamadı. Diğer tedavileri kabul etmediğinden, halen kan transfüzyonu ile normal yaşamını sürdürmektedir.

**Vaka 2:** G. Ö. (1145179). 48 yaşındaki erkek hasta bir seneden beri devam eden halsizlik yakınması ile yatırıldı.

**Fizik İncelemede:** A: 36.5°C, N: 84/dakika, KB: 120/60 mmHg idi. Deri ve mukozalar soluk ve hafif ikterik idi. Karaciğer ve dalak palpe edilemedi.

**Laboratuvar İncelemede:** Hb % 3.2 mg. BK sayısı 4 800/mm<sup>3</sup> bulundu. Periferik yaymada eritrositler hipokromik normositer olarak tespit edildi. Serum demiri % 11 ugm, serum demir bağlama kapasitesi % 310 ugm olarak bulundu. Kemik iliğinde eritroid hiperplazi vardı. Demir boyası negatif idi. Hastaya demir yetmezliği anemisi tanısı kondu. Demir yetmezliği nedenini araştırmak için yapılacak tetkikleri kabul etmedi. Hasta anemi yönünden semptomatik olduğu için 4 ünite kan transfüzyonu yapılarak Hb nin % 10' gr'a çıkması sağlandı. Fersamal reçetesi ile taburcu edildi. Ancak demir tedavisinden sonra hastanın şikâyetlerinin artması nedeni ile 20 gün sonra tekrar yatırıldı. Laboratu-



var incelemede Hb % 5.8 gm, BK sayısı 14 000/mm<sup>3</sup>, retikülosit sayısı 10 000/mm<sup>3</sup>, trombosit sayısı 160 000/mm<sup>3</sup> olarak bulundu. Periferik yaymada eritrositler hipokrom normositerdi. Belirgin anisositoz, poikilositoz ve göz yaşı damlası şeklinde hücreler vardı. 100 BK karşılık bir adet normoblast tespit edildi. Şeker su testi pozitif idi. Asit-Ham testinde hemoliz oranı % 15, sukroz hemoliz oranı %6 olarak bulundu. İdrarda hemosiderin pozitif idi. Plazmada serbest hemogloblin % 8.5 mg olarak bulundu (N % 1-4 mg). Kanda Haptoglobulin düzeyi % 10 mg dan düşüktü. Eritrosit asetil kolinesterazı 5 olarak bulundu (N  $\geq$  7). Serumda ve plazmada protamin sülfat testi pozitif idi. Etanol gelation testinde hafif bir gel oluştuğu gözlemlendi. Prothrombin zamanı 13 saniye (N 14"), PTT 56" (N 45-90") olarak bulundu. Plazmada fibrinogen düzeyi % 500 mg olarak bulundu.

Hastaya PNH tanısı kondu. Klinik seyrinde zaman zaman şiddetli karın ağrıları gözlemlendi. Ancak belirgin tromboz saptanamadı. Steroid tedavisi belirgin bir iyileşme sağlamadı. Halen hastaya kan transfüzyonları (üç defa yıkanmış eritrosit suspansiyonları şeklinde) ve tecrübi tedaviler denenmektedir.

**Vaka 3:** R. G. (968206). 34 yaşındaki erkek hasta 27.10.1978 tarihinde sarılık, koyu renkte idrar yapma ve baş ağrısı şikayeti ile yatırıldı.

1977 de başağrısı nedeni ile müracaat ettiği bir hastanede aniden idrarı kırmızı renkte gelmeye başlamış, bu esnada gözünde ve vücudunda sarılık olduğunu farketmiş. Burada kesin bir tanı konulmamış. Bu tarihten bir müddet sonra sağ hemipleji geçirmiş. Yapılan tedavi ile semptomlarında önemli derecede gerileme olmuş. Aynı tarihten itibaren Grand-Mal tipinde epilepsisi olmaya başlamış.

**Fizik Muayenede:** Ateş 36.5°C, nabız 78/dakika, KB 120/80 mmHg idi. Cilt ve mukozalar soluk ikterik idi. Dalak kosta kenarını 3 cm geçmekte idi. Göz dibi incelemesinde bilateral optik atrofi saptandı. Görme alanı incelemesinde sol homonim hemianopsi bulundu. Sağ tarafta % 50 kuvvet kaybı ve sağ hemihipoestezi mevcuttu.

**Laboratuvar İncelemede:** Hb % 6 ila % 10 gm arasında bulundu. Beyaz küre sayısı 8400/mm<sup>3</sup>, retikülosit sayısı değişik zamanlarda 65 000 ila 220 000/mm<sup>3</sup> arasında saptandı. Trombosit sayısı 200 000/mm<sup>3</sup> idi.

Formülde bir özellik yoktu. Periferik yaymada eritrositler genellikle normokrom, normositer, yer yer hipokromi, orta derecede polikromazi ve trombositler bol olarak rapor edildi. Kemik iliğinde eritropoiesis normoblastikti, eritroit hiperplazi mevcuttu. Serum demiri % 106 ug, serum demir bağlama kapasitesi % 309 ug/ml olarak bulundu. Direkt ve indirekt

Coombs' testi negatif idi. Kanda Haptoglobulin düzeyi sıfır olarak bulundu. Kanda serbest Hb % 5 mg idi. Otohemoliz, osmotik fragilite ve hemoglobin elektroforezi normal olarak rapor edildi. Hemoglobin F düzeyi % 2 olarak bulundu. G6PD düzeyi normaldi. Sickling testi, soğuk aglutininler negatif olarak bulundu.

Karaciğer fonksiyon testleri, kan üre azotu ve kan şekeri normal sınırlarda idi. Antinükleer antikor testi negatif olarak bulundu. Şeker su tarama testi negatif olarak yorumlandı.

Hasta nedeni bulunmayan hemolitik anemi kabul edilerek splenektomiye verildi. Ancak hasta bu tedaviden yararlanmadı. İdrarının koyu renkte gelmeye devam etmesi nedeni ile hemoliz testleri tekrarlandı. Eritrosit ömrü yarılanma zamanı (T 1/2) 10 gün bulundu. Yapılan ferrokinetik çalışmalar sonunda plazma demir klerensi T 1/2 = 30 dakika (normali 60-120 dakika). Demirin eritrositlere inkorporasyonu 7. ve 9 günlerde % 103 ila % 87 tespit edildi (Normali % 80 ile % 90).

İki değişik laboratuvarında yapılan müteaddit şeker-su testi, sukroz hemoliz testi ve asit-Ham testi pozitif olarak bulundu. Asit-Ham testinde hemoliz % 56, sukroz hemoliz testinde ise % 9 olarak saptandı. Hastaya PNH tanısı konularak günde 300 mg Epdantoin, 2.5 mg Folik asit ve 30 Fluxymesteron verilerek taburcu edildi.

### *Metot*

Hastalarımızda PNH tanısı için Ham's testinin ve sukroz hemoliz testinin pozitif olması kriter olarak alındı.

Hb, BK sayısı, trombosit sayısı, retikülosit sayısı, periferik yayma, kemik iliği, Coombs testi, otohemoliz testi, Sickling testi, hemoglobin elektroforezi, G6PD tayini, Hemoglobin F miktarı, soğuk aglutininler, protrombin zamanı, PTT, protamin sülfat testi, etanol jelasyon testi mutod metotlara göre yapıldı.<sup>12</sup>

Şeker-su tarama testi ve sukroz-hemoliz testi Hartmann metoduna göre,<sup>13</sup> Asidifiye serum testi Ham metoduna göre,<sup>14</sup> eritrosit membran kolinesterazi metodu uyarınca<sup>15</sup> yapıldı.

### *Bulgular*

Hastalarımızın yaşı, cinsi, müracaat semptomları, ilk tanıları ve fizik muayene bulguları Tablo I'de gösterildi.

Hastalarımızın hepsi erkekti. Yaşları 27 ila 48 arasında değişiyordu. Müracaat semptomları arasında halsizlik ve koyu idrar, hastaların üçün-

TABLO I

Hasta No.	Cins	Yaş	Müracaat Semptomu	İlk Tanı	İlk tanı ile kesin tanı arasında geçen süre	Fizik inceleme Bulguları
1	E	27	Halsizlik, idrarının koyu gelmesi	Aplastik anemi	2 sene	Deri ve mukozalar soluk ve ikterik
2	E	48	Halsizlik, koyu renkte idrar	Demir yetmezliği anemisi	3.5 ay	Deri ve mukozalar soluk ve ikterik
3	E	34	Baş ağrısı, halsizlik, sarılık, koyu renkte idrar	Belirli bir tanı konulmamış "İdyopatik Hemolitik anemi"	5 sene	Deri ve mukozalar soluk ve ikterik 3 cm splenomegali var. Bilateral optik atrofi, Sol homonim hemianopsi, sağ tarafia % 50 kuvvet kaybı, sağ tarafia hemihipoestezi

de de vardı. İlk tanı her üç hastada da farklı idi. Birinci hastadan ilk tanı aplastik anemi, ikinci hastada ise demir yetmezliği anemisi idi. Üçüncü hastada belirli bir tanı konulmamıştı. İlk tanı ile kesin tanı konulması arasında geçen süre 3.5 ay ile 5 sene arasında değişiyordu. Fizik incelemede bütün hastalarda deri ve mukozalarda solukluk ve sarılık saptandı. Bir hastada dalak kosta kenarını 3 cm geçmekte idi. Üçüncü hastada nörolojik belirtiler vardı. Göz dibi incelemesinde bilateral optik atrofi saptandı. Görme alanı incelemesinde sol homonim hemianopsi vardı. Aynı zamanda sağ tarafta % 50 kuvvet kaybı mevcuttu.

Olgularımızın rutin hematolojik tetkikleri Tablo II'de gösterildi.

Hastalarımızın ilk müracaatında hemoglobin değerleri % 3.2 gm ila % 6 gm arasında idi. Beyaz küre sayısı bir olguda normalden hafif yüksek, diğer olgularda normaldi. Retikülosit sayısı  $65000/\text{mm}^3$  ila  $245\ 000/\text{mm}^3$  arasında değişiyordu. Aynı hastadan değişik zamanlarda yapılan retikülosit sayıları da farklı idi. Hemolizin arttığı kriz dönemlerinde retikülositoz daha belirgindi. Trombosit sayısı olguların üçünde de normaldi. Periferik yaymada bir hastada hipokromi bulundu. Diğerlerinde eritrositler normokrom normositer idi. Her üç hastada hemoliz bulguları mevcuttu. Kemik iliğinde vakaların tümünde eritroit hiperplazi saptandı. Hastaların hiçbirisinde megaloblastik değişiklikler veya eritroit hipoplazi saptanmadı.

Vakaların intravasküler hemoliz ve PNH bakımından yapılan inceleme sonuçları Tablo III'de gösterildi.

İki hastada serum haptoglobuline bakılabildi. Birisinde % 10 mg altında, diğerinde ise sıfır olarak bulundu. Bu hastalarda plazma serbest hemoglobini yüksek olup, % 5 mg ila % 8.5 mg arasında bulundu. Üç vakada idrarda hemosiderin pozitif idi.

PNH yönünden yapılan şeker-su tarama testi, sukroz hemoliz testi ve Ham testi pozitif olarak bulundu. Eritrosit Asetilkolinesterazı bir olguda çalışılabildi, düşük olarak bulundu.

İkinci olgumuzda dissemine intravasküler koagülasyon yönünden çalışılan testlerden, serum ve plazmada protamin sülfat testleri pozitif bulundu. Aynı olguda etanol gelasyon testi de pozitif idi. Ancak diğer testler normal sınırlarda bulundu.

Üçüncü hastamızda eritrosit ömrü 10 gün olarak bulundu. Demirin plazma klerensi 30 dakika olarak saptandı. Demirin eritrositlere inkorporasyonu ise 7. ve 9. günlerde % 103 ila % 87 bulundu.

TABLO II

Hasta No.	Hb % gm	BK mm <sup>3</sup>	Retikulosit mm <sup>3</sup>	Trombosit mm <sup>3</sup>	Periferik Yayma	Kemik iliği	Coomb's testi	Diğerleri
1	5	12.000	245.000	150.000	Normokrom normositer anisitoz, polikilositoz polikromazi	Eritroit Hiperplazi	(-)	G6PD normal
2	3.2	4.800	100.000	160.000	Hipokrom normositer anisitoz, polikilositoz, 100 BK karşı bir normoblast	Eritroit Hiperplazi	(-)	G6PD normal
3	6	8.400	65.000	200.000	Normokrom normositer, yer yer hipokromi, anisitoz, polikilositoz, polikromazi	Eritroit Hiperplazi	(-)	G6PD normal

TABLO III

Hasta No.	Plazma serbest hemoglobin (% mg) (N % 1-4 mg)	Haptoglobulin düzeyi (% mg)	İdrarda Hemosiderin	Şeker-Su Tarama testi	Sukrozhemoliz testi (Kantitatif)	Ham testisi	Eritrosit Acetylcholin esterazi (N 7)	Diğer Testler
1	-	-	+	+	+	+	-	
2	8.5 mg	10 mg	+	+	+	+	5 (düşük)	Serum ve plazmada protamin sülfat testi ve etanol gelasyon testi (+) idi.
3	5 mg	0	+	+	+	+	-	Eritrosit yarılanma ömrü 10 gün olarak bulundu. Plazmada demir klerensi 39 dakika, Demirin eritrositlere inkorporasyonu 7. ve 9. günlerde % 103 ila % 87 bulundu.

### Tartışma

Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH) oldukça nadir bir hastalık olup, batı memleketlerinde 500.000 ila 1.000.000 kişiden birinde görüldüğü rapor edilmiştir.<sup>16</sup> PNH yönünden tarama testlerini sıklıkla yapmanıza rağmen son 10 senede ancak üç vaka teşhis edebilmemiz, bu hastalığın memleketimizde de oldukça nadir olduğunu göstermektedir. Literatürde kadın ve erkeklerde eşit sıklıkla görüldüğü kaydedilmesine rağmen hastalarımızın üçü de erkekti. Bu husus ilginç olmakla beraber bu konuda bir yorum yapılabilmesi için daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır. Hastalarımızın yaşları 27 ila 48 yaş arasında idi. Literatürdeki vakalarda daha çok 25 ila 45 yaşları arasındadır. İki hastamızda başlangıç semptomu halsizlik, bir hastamızda ise baş ağrısı idi. PNH da başlangıç semptomlarının çok değişik olabileceğine başka müellifler de işaret etmişlerdir.<sup>17</sup> Vakalarımızın her üçünde de semptomların başlangıç tarihi ile kesin tanı arasında 1 ay ile 5 yıl arasında değişen bir süre geçmiştir. Bu hususa literatürde de işaret edilmiş ve ortalama tanı süresinin semptomların başlangıç tarihinden itibaren 2 1/2 ila 3 yıl arasında olduğu rapor edilmiştir. Bir vakada bu süre 18 sene imiş. Hastalarımızın üçünde de ilk tanı değişik idi. Birinci hastamızda başka bir hastanede aplastik anemi tanısı konulmuş, ancak 2 sene sonra PNH olduğu anlaşılmıştır. Ancak PNH olgularının % 20 ila % 30'u aplastik anemi şeklinde başladığından bu hastamızın da ilk önce aplastik anemi şeklinde başlayıp daha sonra PNH tablosunun ortaya çıkma ihtimali mevcuttu.<sup>3</sup> İkinci hastamız ilk önce demir eksikliği anemisi tanısı almış, ancak yapılan demir tedavisinden sonra semptomların daha barizleşmesi ile PNH tanısı konulmuştur. PNH da demir tedavisinden sonra hemolizin artması bilinen bir gerçektir.<sup>18</sup> Muhtemelen demir tedavisinden sonra periferde bol miktarda retikulosit çıkmakta, ve bu hücrelerde komplemana karşı duyarlı olduğu için hemoliz artmaktadır.<sup>19</sup>

Üçüncü vakamızda hemolizin nedeni uzun zaman açıklığa kavuşmamış, ancak 5 sene sonra kati tanı konulabilmiştir.

Hastalarımızın üçünde de koyu renkli idrar yapma öyküsü vardı. Bu bakımdan olgularımız klasik vakalara benzemektedirler. İki vakamızda karın ağrısı oldu. Karın ağrısı oldukça şiddetli ve bele yayılmakta idi. Her iki vakamızda da karın ağrısı hemolitik krizle beraberdi.

Üçüncü olgumuzda nörolojik semptomlar ön planda idi. Sağ hemipleji geçirmiş ve grand-mal tipinde epilepsi vardı. Bu hastamızda görülen nörolojik bulguların PNH ya bağlı olması en kuvvetli ihtimaldir. Literatürde serebral venöz tromboza bağlı şiddetli nörolojik belir-

tilerin olabileceği rapor edilmiştir.<sup>20</sup> 18 vakalık bir seride 3 hastada nörolojik belirtilerin olduğu kaydedilmiştir.<sup>17</sup>

Fizik incelemede vakalarımızın üçünde de cilt ve mukozalar ikterikti. Solukluk bütün hastalarda vardı. Bu bulgular literatür ile uyumludur.

Dalak büyüklüğü yalnız bir hastamızda saptandı. Bir hastada göz dibinde bileteral optik atrofi ve görme alanında sol homonim hemianopsi bulundu. Aynı hastada sağ tarafta % 50 nisbetinde kuvvet kaybı ve sağ hemihipestezi saptandı. Bu hastamız anjiyografik tetkikleri kabul etmediğinden, cerebral anjiyografi yapamadık. Ancak bu nörolojik bulguların serebral venöz tromboza bağlı olması ihtimali çok kuvvetlidir. Bu hastamızdaki nörolojik bulguları ayrı bir yazımızda neşrettik.<sup>20</sup>

PNH da görülen trombozun patogenezini münakaşalıdır. Bazı yazarlar, hemolize olmuş eritrositlerden çıkan tromboplastik materyalin trombozdan sorumlu olduğunu ileri sürmüşlerdir.<sup>21-23</sup> Bazı müellifler ise komplemana duyarlı trombositlerin intravasküler trombozu başlattığı kanısındadırlar.<sup>24</sup> Nihayet damarların eritrosit stromaları tarafından tıkanması olasılığı da mevcuttur.<sup>24</sup>

Laboratuvar bulguları arasında hemoglobin düzeyi % 3.2 gm ila % 6 gm arasında değişmekte idi. İkinci hastamız oldukça sık kan transfüzyonu yapılmasına gereksinime gösteriyordu. Buna karşılık üçüncü hastamızda kan transfüzyonu nadiren yapıldı. Bu gözlem PNH da aneminin şiddetinin oldukça değişiklikler gösterebilmesi bakımından ilginçtir. Her üç hastamızda da beyaz küre ve trombosit sayısı normal sınırlarda idi. Takip ettiğimiz süre zarfında hastalarımızın hiçbirinde pansitopeni oluşmadı. Retikülosit sayısı her üç olguda da yüksek olup 65 000/mm<sup>3</sup> ila 265 000/mm<sup>3</sup> arasında değişmekte idi. Bununla beraber aynı hastada değişik zamanlarda yapılan retikülosit sayısı farklı bulundu. Bu bulgu genellikle hemolizin şiddeti ile bir paralellik gösteriyordu. Formülde bir özellik görülmedi. Periferik yaymada eritrositler bir hastada hipokromik normositer, diğer olgularda normokrom normositer bulundu. Hipokromi tespit edilen vakada PNH ya ek olarak, idrarda demir kaybına bağlı demir yetmezliği anemisi saptandı. Yukarıda da işaret ettiğimiz gibi PNH da demir yetmezliği nadir değildir.

Intravasküler hemolitik anemi bulgularından haptoglobulin düzeyi 2 vakada düşük veya sıfır bulundu. Kanda serbest hemoglobin bakılan iki hastada normalden yüksek değerler bulundu. İdrar hemosiderini olguların üçünde de pozitif. Bu bakımdan kronik intravasküler hemoliz şüpheli edilen her vakada idrarda hemosiderin bakılması uygun olacaktır.



Serum demiri bakılan iki hastanın ikisinde de düşük değerler bulundu. Bu bulgu idrarla demir kaybına bağlandı. Eritrosit membran acethylcholin esterazı teknik imkansızlıklar yüzünden ancak bir hastada bakılabildi. Çalışılan metotta normalde 7 Ü'den fazla bulunması lazım gelirken hastamızda 5 ünite bulundu. PNH'da membran asetilkolin esterazın düşük bulunması karakteristik bir bulgu olup,<sup>25, 26</sup> genellikle hastalığın şiddeti ile paralel gider; öyle ki PNH tip III hücrelerinde hiç olmadığı rapor edilmiştir.<sup>27</sup> Bununla beraber asetilkolin esterez düzeyinin düşüklüğü hemolizden sorumlu değildir. In vitro olarak asetilkolin esterazı inhibe edilmiş eritrositler komplemana karşı aşırı duyarlılık göstermezler. Bununla beraber PNH da komplemana karşı aşırı duyarlılıkla, membran asetilkolin esterazının düşüklüğünün tek bir membran bozukluğu sonucu oluşması ihtimal dahilindedir.

Dissemine intravasküler koagülasyon testleri iki vakada çalışıldı. Bir vakada serumda ve plazmada protamin sulfat testi pozitif olarak bulundu. Ancak diğer testler ve fibrinojen normal sınırlarda idi. Bu vakada intravasküler hemoliz sonucu açığa çıkan tromboplastin kronik, hafif bir dissemine intravasküler koagülasyona neden olarak testlerin pozitifliğine yol açabilir. Aynı şekilde trombositlerin komplemana karşı duyarlılığı da aynı sonucu meydana getirebilir.

Eritrosit ömrü ve ferrokinetik çalışmaları bir olguda yapıldı. PNH da tarif edilen bulgular bulundu.<sup>28</sup>

Kemik iliği aspirasyonunda bütün vakalarda eritrosit hiperplazi saptandı. Megakaryositler normal sayı ve görünümde idi. Hastalarımızın takibinde akut leukemiya dönüşüm gözlenmedi.

Şeker-su tarama testi hastalarımızın hepsinde pozitif bulundu. Testin kolaylığı nedeni ile PNH şüpheli edilen her vakada yapılmasında yarar vardır.<sup>29</sup>

Sukroz hemoliz testi de olguların hepsinde pozitif.<sup>30</sup>

Hastalarımızda kesin tanı Ham testinin pozitif olmasına dayanılarak konuldu.<sup>31</sup> Bu testte hemolizin derecesi kabaca hastalığın şiddetine paralel olarak artar. Bununla beraber duyarlı hücrelerin oranı kati olarak tayin edilmez, zira duyarlı bütün hücreler lize olmamaktadır.<sup>32</sup> Ham testi PNH dışında yalnız HEMPAS veya konjenital disseritropoetik tip II anemisinde pozitif olmaktadır.<sup>33</sup> Ancak burada hemolizin mekanizması tamamen değişik olup, antijen-antikor kompleksinin komplemanı aktive etmesine bağlıdır.<sup>34</sup> Ayrıca bu hastalıkta hastanın eritrositleri kendi serumu ile alloantikorlar olmadığı için lize olmaz. Buna ek olarak HEMPAS sendromunda sukroz-hemoliz testi negatiftir.

PNH da tedavi ampirik olduğu için hastalarımıza belirli bir protokol tatbik etmedik. Birinci hastamıza daha önce androjen ve steroid tedavisi denenmiş ancak başarılı bir sonuç alınmamıştı. Bununla beraber literatürde steroid tedavisi ile başarılı sonuçlar alınan yayınlar mevcuttur. Bir çalışmada 11 hastanın 9 unda iyi neticeler elde edilmiştir.<sup>35</sup> Androjenler ancak kemik iliğinin hipoplastik olduğu vakalarda daha iyi etki etmektedirler. Bununla beraber bazı yazarlar hemolizi de azalttığını ileri sürmüşlerdir.<sup>36</sup> Bu nedenle üçüncü hastamıza günde 30 mg Fluoxymesteron tedavisi uygulandı. Hasta halen bu tedaviyi almaktadır.

Demir tedavisi, daha önceden de işaret edildiği gibi, hemolizi artırabilir. Ancak demir verilmesi gerekiyorsa, önce transfüzyon yapıp, eritropoesisin suprese edilmesi tasviye edilmektedir. Bu durumda hemoliz olmamaktadır.<sup>19</sup> Bununla beraber bu hususta yeterli çalışma yoktur.

PNH da katı tedavi identik ikizden alınan<sup>37, 38</sup> kemik iliğinin hastaya transplantasyonudur. İdantik olmayan kimseler arasında yapılan kemik iliği transplantasyonu, ancak hayatı tehdit eden durumlarda yapılmalıdır.

Kalsiyumun in vitro olarak Ham testini inhibe ettiğinin gösterilmesi üzerine,<sup>39</sup> Ca<sup>++</sup>'nin in vivo etkisi tarafımızdan incelenmeye başlanmıştır.<sup>40</sup> Şayet in vivo olarak da etki gösterilebilirse, PNH nin tedavisinde yeni ufuklar açılabilir.

### Özet

Paroksizmal nokturnal hemoglobinüri'li 3 hasta takdim edildi. Klinik ve laboratuvar bulguları literatür bilgileri ile karşılaştırılarak tartışıldı.

### KAYNAKLAR

1. Dacie, J. V.: The hemolytic Anemias; Congenital and Acquired: Part IV. New York, Grune and Stratton, 1967.
2. Dacie, J. V., Lewis, S. M.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Variation in clinical severity and association with bone marrow hypoplasia. Br. J. Haematol. 7: 442, 1965.
3. Rosse, W. F.: Paroxysmal Nocturnal hemoglobinuria in Aplastic Anemia. Clin. Haematol. 7: 541, 1978.
4. Weydon, M. B. van der., Firkin, B. G.: Changes in iron metabolism in PNH. Series Haemat. 5(3): 61, 1972.
5. Hartmann, R. C., Auditore, J. V.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Am. J. Med. 27: 389, 1959.

6. Leibowitz, A. I., Hartmann, R. C.: The Budd-Chiari syndrome and paroxysmal nocturnal hemoglobin-uria. *Brit. J. Haemat.* **48**: 1, 1981.
7. Oni, S. B.: Paroxysmal nocturnal hemoglobin-uria: Evidence for monoclonal origin of abnormal red cells. *Blood* **36**: 145, 1970.
8. Kaufmann, R. W., Schechter, G. P., MacFarland, W.: Paroxysmal nocturnal hemoglobin-uria, terminating in acute granulocytic leukemia. *Blood* **33**: 287, 1969.
9. Tso, S. C., Chan, T. K.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and chronic myeloid leukemia in the same patient. *Scand. J. Haematol.* **10**: 384, 1973.
10. Demashek, W.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A "candidate" myeloproliferative disorders? *Blood* **33**: 263, 1969.
11. Sultan, C., Marquet, M., Joffroy, Y.: Etude de certaines dysmyéopoéses, acquisés idiopathique et secondaires par culture de moelle in vitro. *Ann Med. Intern. (Paris)* **125**: 599, 1974.
12. Dacie, J. V., Lewis, S. M.: *Practical Haematology*. Fourth Edition. J. and A. Churchill Ltd. London. 1968.
13. Hartmann, R. C., Jenkins, D. E. Jr.: "The sugar water" test for paroxysmal nocturnal hemoglobin-uria." *New Engl. J. Med.* **275**: 155, 1966.
14. Ham, T. H.: Studies on destruction of red blood cells. I. Chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: An investigation of the mechanism of hemolysis, with observations on five cases. *Arch. Intern. Med.* **64**: 1271, 1939.
15. Ellman, G. L., Courtney, K. D., Andres, V., Featherstone, R. M.: A new and rapid colorimetric determination of acetylcholinesterase activity. *Biochem. Pharmacol.* **7**: 88, 1963.
16. Crosby, W. H.: Paroxysmal nocturnal hemoglobin-uria: Relation of the clinical manifestation to underlying pathogenic mechanisms. *Blood* **8**: 769, 1953.
17. Dacie, J. V., Lewis, S. M.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, clinical manifestations, hematology and nature of the disease. *Series Haematol.* **5(3)**: 3, 1972.
18. Mengel, C. E., Kann, H. E. Jr., O'Malley, B. W.: Increased hemolysis after intramuscular iron administration in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Report of six occurrences in four patients, and speculations on a possible mechanism. *Blood* **26**: 74, 1965.
19. Rosse, W. F., Gutterman, L. G.: The effect of iron therapy in paroxysmal nocturnal hemoglobin-uria. *Blood* **36**: 559, 1970.
20. Johnson, R. V., Kaplan, S. R., Blailock, E. R.: Cerebral venous thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobin-uria (Marchiafa-Micheli syndrome). *Neurology* **20**: 681, 1970.
21. Strübing, P.: Paroxysmale Haemoglobinurie. *Deutsch. Med. Wochenschr.* **8(1)**: 17, 1982.
22. Mc Kellar, M., Dacie, J. V.: Thromboplastic activity of the plasma in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Br. J. Haematol.* **4**: 404, 1958.
23. Newcomb, T. F., Gardner, F. H.: Thrombin generation in PNH. *Br. J. Haematol.* **9**: 84, 1963.
24. Peytermann, R.: Thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobin-uria with particular reference to progressive, diffuse hepatic venous thrombosis. *Series Haematol.* **5(3)**: 115, 1972.

25. De Sandre, G., Ghiotto, G.: An enzymic disorder in the erythrocytes of paroxysmal nocturnal hemoglobin-uria: A deficiency in acetylcholinesterase activity. *Br. J. Haematol.* **6**: 39, 1960.
26. Auditore, J. V., and Hartmann, R. C.: Paroxysmal nocturnal hemoglobin-uria II. Erythrocyte acetylcholinesterase defect. *Am. J. Med.* **27**: 401, 1959.
27. Metz, J., Bradlow, B. A., Lewis, S. M., Dacie, J. V.: The acetylcholinesterase activity of the erythrocytes in paroxysmal nocturnal hemoglobin-uria in relation to the severity of the disease. *Br. J. Haematol.* **6**: 372, 1960.
28. Beal, R. W., Kronenberg, H., Firkin, B. G.: The syndrome of paroxysmal nocturnal hemoglobin-uria. *Am. J. Med.* **37**: 899, 1964.
29. Hartmann, R. C., Jenkins, D. E. Jr.: The "Sugar-Water" test for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N. Engl. J. Med.* **275**: 155, 1966.
30. Hartmann, R. C.: Diagnostic specificity of sucrose hemolyses test for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood* **35**: 462, 1970.
31. Ham, T. H.: Studies on destruction of red blood cells. I. Chronic hemolytic anemia paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: An investigation of the mechanism of hemolysis, with observation on five cases. *Arch. Intern. Med.* **64**: 1271, 1939.
32. Rosse, W. F., Dacie, J. V.: Immune lysis of normal human and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH) red blood cells. I. The sensitivity of PNH red cells to lysis by complement and specific antibody. *J. Clin. Invest.* **45**: 736, 1966.
33. Crookston, J. H., Grookston, M. C., Burnic, K. L., Francone, W. H., Dacie, J. V., Davis, J. A., Lewis, S. M.: Hereditary erythroblastic multinuclearity associated with a positive acidified-serum test: A type of congenial dyserythropoietic anemia. *Br. J. Haematol.* **17**: 11, 1969.
34. Rosse, W. F., Logue, G. L., Adams, J., Crookston, J. H.: Mechanisms of immune lysis of the red cells in hereditary erythroblastic multinuclearity with a positive acidified serum test and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *J. Clin. Invest.* **55**: 31, 1974.
35. Williams, W. J., Beutler, E., Erslev, A. J., Rundles, R. W.: *Hematology*. McGraw Hill Book Company, 1972, s. 460.
36. Hartmann, R. C., Jenkins, D. E. Jr., McKee, L. C., Heysell, R. M.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Clinical and Laboratory studies relating to iron metabolism and therapy with androgen and iron. *Medicine* **45**: 331, 1966.
37. Storb, R., Thomas, E. D., Witten, P. L., Buchner, C. D., Clift, R. A., Fefer, A., Fernando, L. P., Giblett, E. R., Goodwell, B. W., Johnson, L., Lerner, K. G., Weiman, P. E., Sanders, J. E.: Aplastic anemia treated by allogenic bone marrow transplantation: a report on 49 new cases from Seattle. *Blood* **48**: 817, 1976.
38. Fefer, A., Freeman, H., Storb, R., Hill, J., Edwards, A., Thomas, D.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and marrow failure treated by infusion of marrow from an identical twin. *Ann. Intern. Med.* **84**: 692, 1976.
39. May, J. E., Rosse, W., Frank, M. M.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Alternate-complement-Pathway-Mediated lysis induced by magnesium. *N. Engl. J. Med.* **289**: 705, 1973.
40. Müftüoğlu, E.: Paroksizmal nokturnal hemoglobin-ürüada kalsiyumun in vivo olarak şeker su ve Ham testine etkisi. *Hacettepe Tıp/Cerrahi Bülteni* **15**: 47, 1982.

# Prostaglandin E<sub>2</sub>'nin Omurilik Refleksleri Üstündeki Etkisi

**Dr. İ. Ethem Erinç\***

**P**rostaglandinlerin tıbbın çeşitli alanlarında oynadıkları önemli roller son yılların en büyük araştırma konularından birisini oluşturmuştur. Bunlar arasında omurilik refleksleri üstündeki etkiler de incelenmiş olmakla beraber henüz kesin sonuçlar alınamamıştır.

Prostaglandinler merkez sinir sisteminde sürekli olarak buldukları için bunların refleksler ve başka sinir sistemi fonksiyonları üstündeki etkilerinin uyarıcı ya da inhibe edici olmasının büyük önem taşıdığı, bunun örneğin reaksiyon zamanını etkileme yönünden, pratik yaşama da yansıtacağı kuşkusuzdur.

Bu durum gözönünde bulundurularak bu çalışmada prostaglandin grubundan bir cisim olan prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>)'nin kurbağa omurilik refleksleri üstündeki etkileri araştırılmıştır.

Bugüne kadar yapılan çalışmaların çoğunda anestezi altında ve spinal ya da deserebre (beyinsizleştirilmiş) hayvanlar kullanılmış ve elde edilen sonuçlar birbirini doğrulamıştır. Bundan dolayı, bu çalışmada değişik bir teknik kullanılmıştır.

## *Materyal ve Metot*

Bu çalışmada ağırlıkları 75 ile 150 gram arasında değişen 60 tane kurbağa kullanılmış ve bunlar homojenlik sağlanması amacıyla dişi olanlardan seçilmiştir. Kurbağaların 25 tanesi kontrol olarak, 35 tanesi de asıl deney için kullanılmıştır.

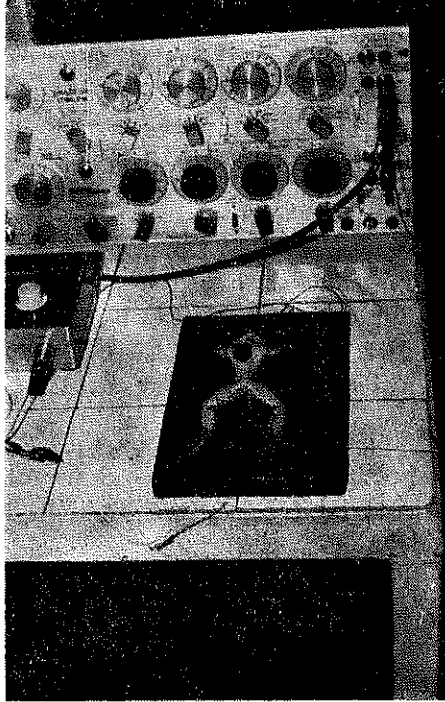
Kurbağa, kafası sert bir yere vurulup sersemletildikten sonra, başı gövdesiyle dik bir açı oluşturacak biçimde öne doğru eğdirilmiş ve kafa-

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Bölümü Öğretim Üyesi.

tasının arka bölümüyle birinci boyun omuru arasındaki foramen magnum'u gösteren girintiye bir enjektör iğnesi sokularak kafa boşluğuna girilmiştir. İğne sağa ve sola hareket ettirilerek ve döndürülerek beyin haraplanmış, böylece kan kaybı minimale indirilmiştir.

Kurbağa preparatı bir kurbağa tahtası üstüne sırtüstü durumda tespit edilmiştir. İnce uçlu bir makasla orta çizgiden yapılan bir sternotomiyle göğüs açılmış, perikardiyotomiyle de kalp ortaya çıkarılmıştır.

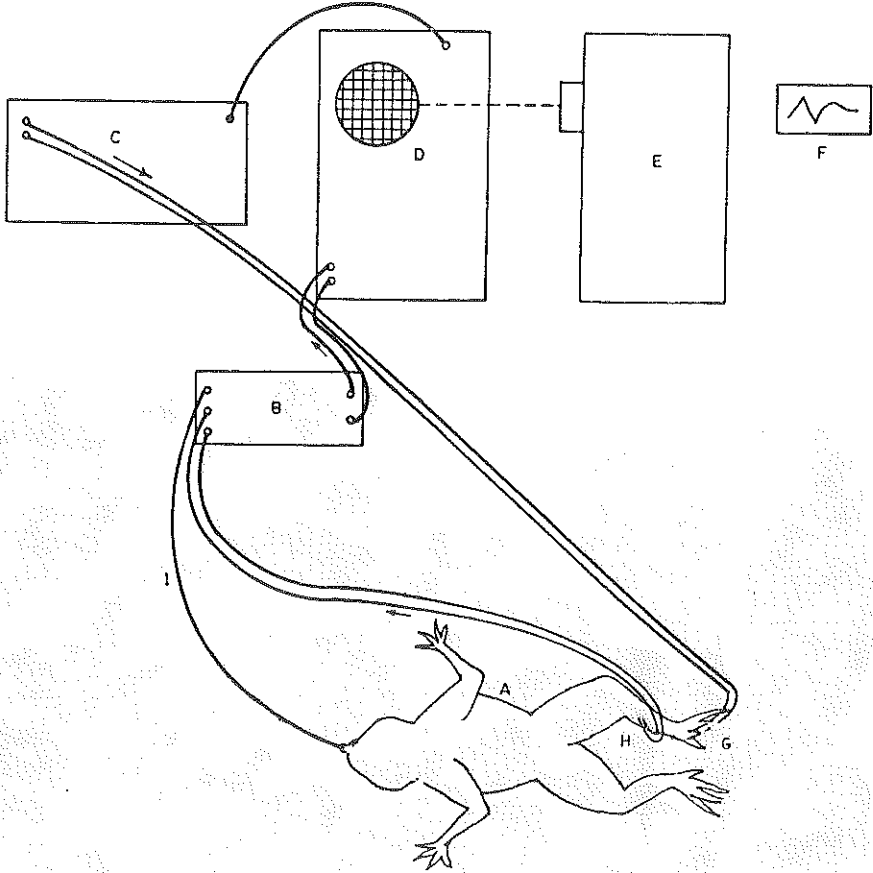
Kurbağanın sol ayak derisi altına stimülatöre bağlı elektrotlar, aynı ekstremitenin gastrocnemius kası içine de osiloskopa bağlı olan yazdırıcı elektrotlar sokulmuştur. Altçeneye bağlı bir kıskaçla da topraklama sağlanmıştır (Şekil 1 ve 2).



**Şekil 1**

Deneylerde kullanılan kurbağa preparatı.

Hem uyarma ve hem de yazdırma işlemlerinde kullanılan elektrotlar ilk kez Basmajian ve Sterko tarafından uygulanmış,<sup>2</sup> Türker<sup>13</sup> tarafından da geliştirilmişlerdir. Çapları 0.2 olan ve uçlarındaki 3 mm'lik bölüm yalıtkanlığı giderilerek aktif duruma getirilmiş bulunan bu elektrotlar



Şekil 2  
Deneyin Genel Şeması

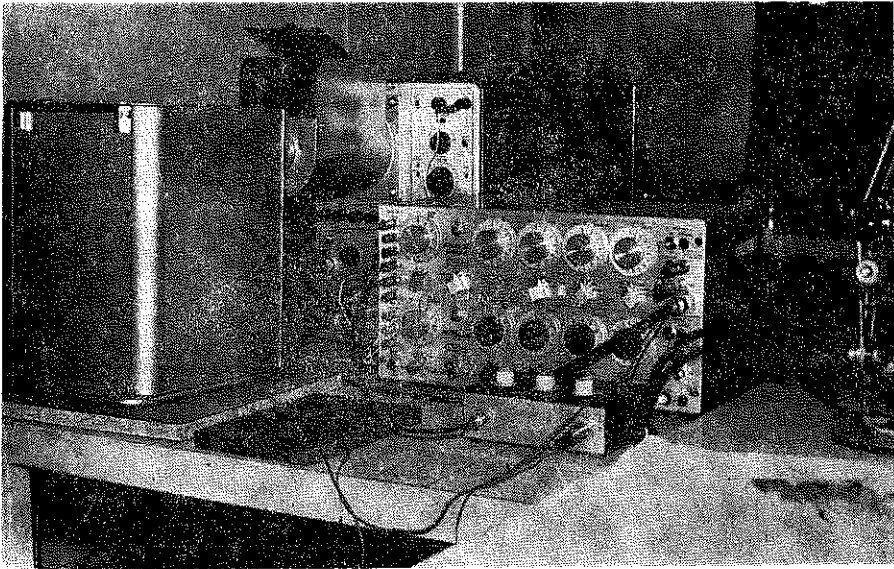
- A) Kurbaga Preparatı
- B) Preamplifikatör
- C) Stümlatör
- D) Katot Işınli Osiloskop
- E) Kamera
- F) Sürekli Yazdırı (Fotoğraf)
- G) Uyarıcı Elektrodlar
- H) Yazdırıcı Elektrodlar
- I) Toprak Hattı

iki bakır telden ibaret olup hipodermik bir iğne içinden geçirilerek onunla birlikte kas ve deri içine batırılmışlar ve sonra iğne geri çekilerek teller kas ve deri içinde bırakılmışlardır. İğne kas içine sokulurken bakır tellerin kas liflerine paralel olmalarına dikkat edilmiştir.

Uyarma işleminde, osiloskopa bağlandığı zaman kare dalga veren Grass Model S 88 stimülatörü, yazdırı işleminde ise Tektronix Tip 502A Çift Işınlı Osiloskop uygulanmıştır. Osiloskop ekranının dikey eksenini amplifikasyon, yatay plağı ise ısının geçiş hızı (sweep) için kullanılmıştır.

Osiloskop ekranına yansıtılan aksiyon potansiyellerinin fotoğrafları üstüste onar ya da beşer tane olmak üzere, Recordine 1971 No. K-723 fotoğraf kamerasıyla çekilmiştir.

Bu çalışmada kullanılan Elektronik donanım Şekil 3'de gösterilmiştir.



Şekil 3

Deneylerde kullanılan elektronik donanım.

PGE<sub>2</sub>'nin önce stok (ana) çözeltisi hazırlanmış\* ve bundan da 1/1000 molar (10<sup>-3</sup>M) çözelti elde edilmiştir.

Kontrollarda ince % 0.9'luk sodyum klorür çözeltisi kullanılmışsa da % 0.6'lık kurbağa ringerinin izotonik olma bakımından kurbağa için daha uygun olduğu düşünülerek sonraki deneylerin tümünde bu çözelti kullanılmıştır.

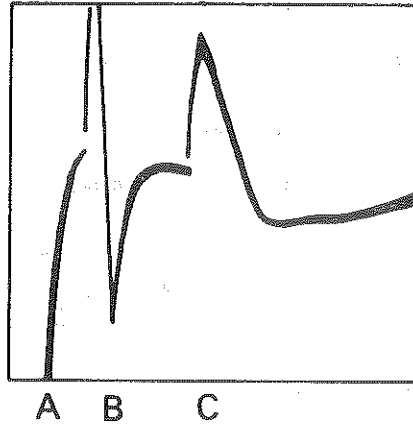
\* Bu çalışmada kullanılan PGE<sub>2</sub> Upjohn Araştırma Laboratuvarı, Kalamazoo, Michigan, A.B.D.'den sağlanmıştır.



Bu deneylerde kullanılan 60 kurbağa aynı cerrahi işleme tabi tutulduktan sonra 4 gruba ayrılmıştır:

- 1) Hiçbir madde verilmeyen kontrol grubu (5 kurbağa)
- 2) İtrakardiyak olarak ringer çözeltisi verilen kontrol grubu (15 kurbağa): Bunlara % 0.6'lık kurbağa ringer çözeltisi, vücut ağırlığının her 100 gr.'ı için 0.2 mg olmak üzere verilmiştir.
- 3) İtrakardiyak olarak d-tübokürarin çözeltisi verilen grup (5 kurbağa): Bu ilacın verilecek miktarı % 0.3 (3 mg/ml)'lük çözeltiden vücut ağırlığının her 100 gr.'ı için 0.2 ml olarak hesaplanmıştır.
- 4) İtrakardiyak olarak PGE<sub>2</sub> çözeltisi verilen grup (35 kurbağa): PGE<sub>2</sub>'nin 10<sup>-3</sup>M çözeltisinden kurbağanın her 100 gr. vücut ağırlığı için 0.2 mg verilmiştir.

Bu kurbağaların tümünde yukarıda adı geçen elektriksel donanım kullanılarak kas aksiyon potansiyelleri yazdırılmıştır. Elde edilen ilk yanıt gastrocnemius kasının direkt olarak uyarılmasıyla ilgilidir. Uyarı verildikten hemen sonra, yani hiçbir latent periyod (gizli dönem) görülmeden ortaya çıkması bunun direkt bir yanıt olduğunu göstermektedir (Şekil 4 B). Daha önemli olan son yanıt, geri çekme refleksini oluşturan kasılmayı başlatan potansiyeldir (Şekil 4 C). Buna "refleks yanıtı" demek daha doğrudur.



Şekil 4

Gerçek Çekme Refleksine Yanıt Olarak Musculus Gastrocnemius'dan Elde Edilen Elektromyogram (osiloskop yazdırısı)

- A) Uyarana bağlı hata (stimulus artifact)
- B) Kasın direkt uyarılmasıyla ilgili yanıt
- C) Kasın refleks olarak kasılmasına bağlı yanıt

Refleks yanıtının yazdırılmasıyla şu olaylar incelenebilir:

**1) Refleks Zamanı:** Ayak derisi altına uygulanan ağırlı elektriksel uyarının verildiği andan o ayağın fleksör kasılmasına kadar geçen süredir. Bu süre osiloskop ekranında gözle ölçülebildiği gibi, çekilen fotoğrafların üstünde de ölçülebilmiştir. Farmakolojik bir cismin verilmesiyle bu sürenin uzama ya da kısalması, sinir sistemindeki ve / ya da sinapslardaki iletimin bu cisim tarafından etkilendiğini göstermesi bakımından önemlidir.

Refleks zamanı, uyarının afferent yollarla omuriliğe iletilmesi için geçen zaman ile omurilik sinapslarındaki (geri çekme refleksi disinaptik bir refleksdir) ileti için geçen zaman motor nöronun sinir-kas kavşağına kadar ileti (efferent yol) için geçen zamanın toplamına eşittir. Kurbağada ortalama 5 msn. olduğu saptanmıştır.

**2) Refleks Yanıtının Şiddeti (Amplitüd):** Refleks yanıtına katılan motor ünitelerin sayısını göstermek bakımından önemlidir. Maddenin verilmesi amplitüde azalma doğurursa bu, refleks yanıtına katılan motor ünitelerin sayısında bir azalma olduğunu gösterir. Bunun karşıtı da doğrudur.

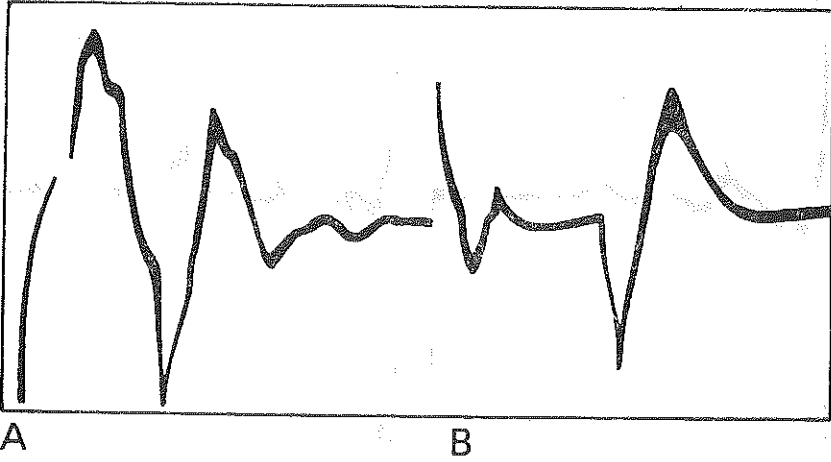
3) Yukarıdaki yöntem kullanılarak refleks yayındaki sinir ileti hızı da hesaplanabilirse de bu çalışmada yapılmamıştır.

### *Bulgular*

Yukarıda sözü geçen teknikler ayak derisi uyarılan ve geri çekme refleksi oluşturarak gastrocnemius kasından aksiyon potansiyelleri elde edilen kurbağa gruplarında şu sonuçlar elde edilmiştir:

**1) Hiçbir Madde Verilmeyen Kontrol Grubu:** Bunlarda hiçbir madde verilmediği halde refleks yanıtının şiddetinde bir azalma görül-müş, fakat bu azalış 10 dakika kadar sürdükten sonra refleks yanıtı bir düzlük (plateau) dönemine ulaşarak artık değişmemiştir. Bu dönem de en az 20 dakika boyunca şiddet ve refleks süresinden hiçbirşey yitirmeden kalabilmiştir. Bu deney grubu, kalbe herhangi bir madde vermeden önce refleks yanıtının düzlük dönemine gelmesini beklemek gerektiğini göstermesi bakımından yararlı olmuştur. Şekil 5'de bu gruptan bir kurbağadan elde edilen traseler görülmektedir.

**2) d- Tübokürarin Verilen Grup:** İlacın intrakardiyak olarak verilmesinden ortalama 2 dakika sonra refleks yanıtında göze çarpan bir azalma olmuştur. Refleks amplitüdü 5'inci dakikada % 75 oranında azalmış, 10 dakika sonra hiçbir refleks yanıtı kalmamıştır (Şekil 6).



Şekil 5

*Deney No : 29*

*Yapılan İşlem : Hiçbir madde verilmedi (kontrol)*

*Osiloskop Verileri : Amplitüd : 2 mv/kare Hız : 2 msn/kare*

*Açıklama :*

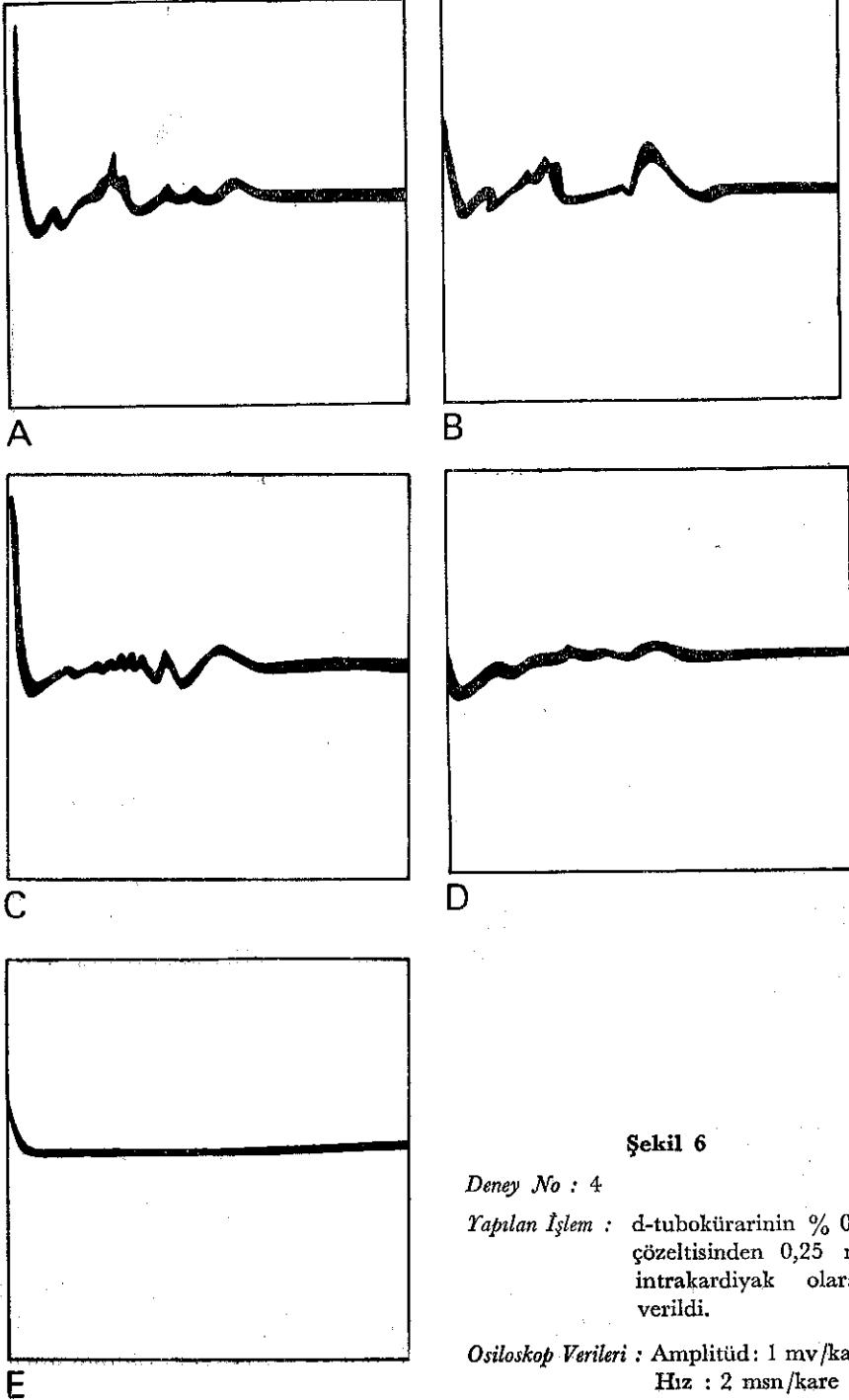
- A) Başlangıçta çekilen 10 fotoğraf
- B) 10 dakika sonra çekilen 10 fotoğraf

*Sonuç : Amplitüdde 1 mv'luk bir düşme ve refleks süresinde 1 msn'lik bir uzama görüldü.*

Bu grup deneyden elde edilen sonuç, intrakardiyak olarak verilen bir ilacın bir omurilik refleksini 10 dakikada maksimum etkisi altına almasıdır. Bu nedenle, PGE<sub>2</sub> verilecek grupta da refleksteği değişikliklere 10 dakika sonra bakılmasına karar verilmiştir.

**3) Kurbağa Ringer Çözeltisi Verilen Grup:** Bu grupta, çözelti verildikten sonra refleks yanıtının şiddetinde belirgin bir büyüme olduğu, refleks zamanında ise önemli bir değişiklik olmadığı görülmüştür. Bu değişikliklerin bir önem taşıyıp taşımadıkları F-testi yardımıyla incelenmiştir. Sonra, ancak normal dağılım gösteren popülasyonlarda kullanılacak parametrik bir test olan eşli (paired) student-t testi kullanılarak önem derecesi araştırılmıştır.

a) Ringer çözeltisi verildikten sonraki refleks yanıtının şiddeti, çözelti verilmeden önceki yanıtın şiddetiyle karşılaştırılmış, yanıt şiddetinde önemliye çok yakın bir ölçüde ( $0.10 > p > 0.05$ ) artma olduğu görülmüştür (Şekil 7).

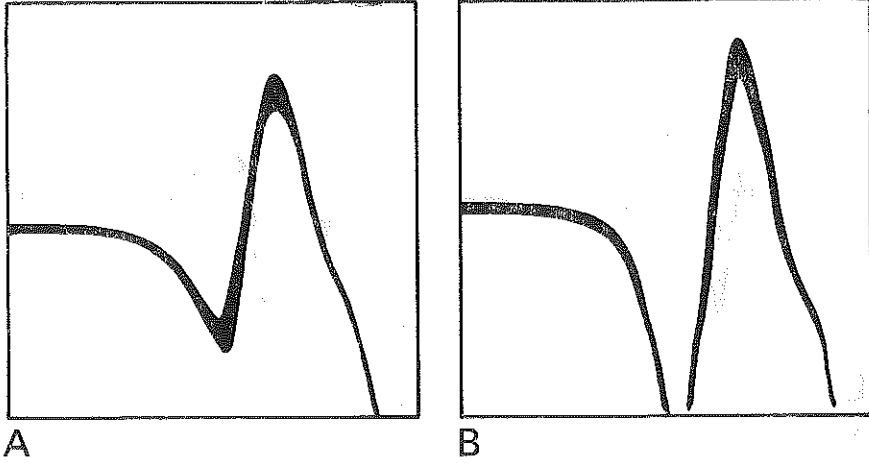


Şekil 6

*Deney No : 4*

*Yapılan İşlem : d-tubokürarinin % 0.3 çözeltisinden 0,25 ml intrakardiyak olarak verildi.*

*Osiloskop Verileri : Amplitüd : 1 mv/kare  
Hız : 2 msn/kare*



Şekil 7

*Deney No : 40*

*Yapılan İşlem : Kurbağa ringer çözeltisinden 0.5 ml intrakardiyak olarak verildi.*

*Osiloskop Verileri : Amplitüd : 2 mv/kare Hızı : 2 msn/kare*

*Açıklama :*

A) Ringer çözeltisi verilmeden önce çekilen 10 fotoğraf

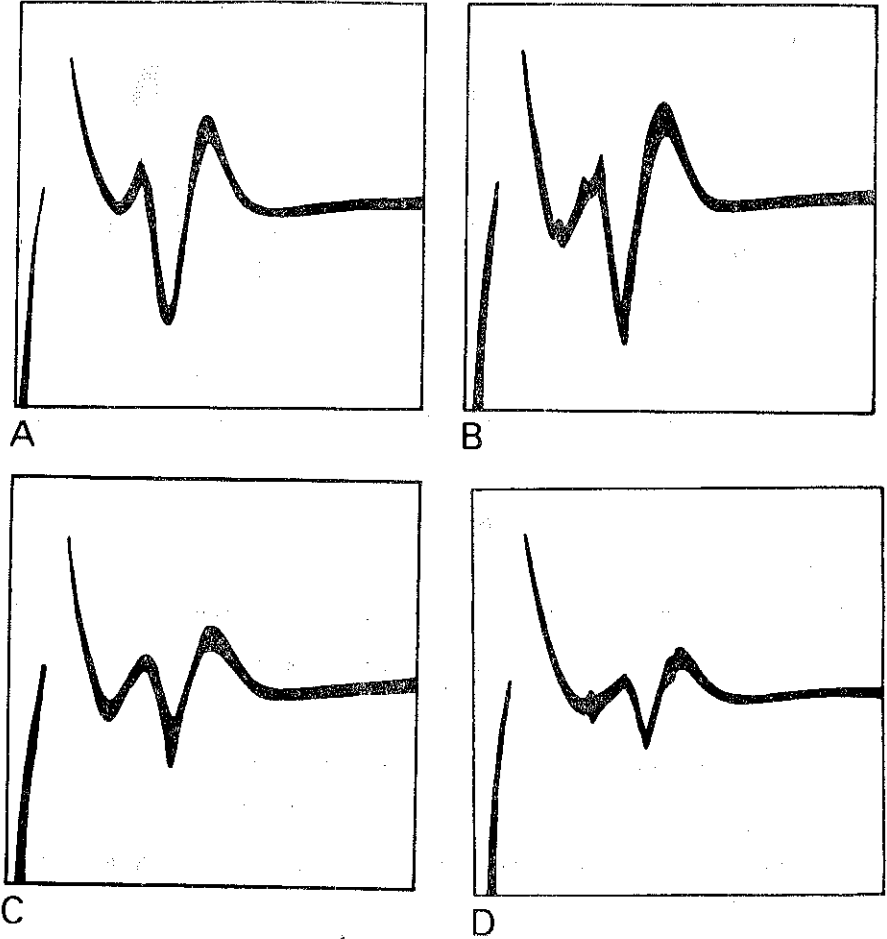
B) Ringer çözeltisi verildikten 10 dakika sonra çekilen 10 fotoğraf

*Sonuç : Amplitüdde 6 mv'lik bir artma görüldü. Refleks süresinde ise hiçbir değişiklik olmadı.*

b) Ringer çözeltisi verildikten sonraki refleks süresinin çözelti verilmeden önceki refleks süresinden hemen farksız olduğu görülmüştür. t değeri 0,2 yani çok küçük, p ise 0,50'den büyüktür.

Sonuç olarak, ringer çözeltisi verilen kurbağada geri çekme refleksinin şiddetinde istatistik yönünden önemli bir artma görüldüğü, refleks süresinde ise bir değişiklik olmadığı anlaşılmıştır.

**4) PGE<sub>2</sub> Verilen Grup:** PGE<sub>2</sub>'nin intrakardiyak olarak verilmesinden sonra, refleks yanıtı osiloskopta 10 dakika süreyle incelenmiş ve 10 dakika sonra refleks yanıtının fotoğrafı çekilmiştir. Bazı deneylerde ilaç verildikten hemen sonra ve/ ya da 3 dakika sonra da fotoğraf çekimi yapılmıştır (Şekil 8, 9, 10).



Şekil 8

Deney No : 7

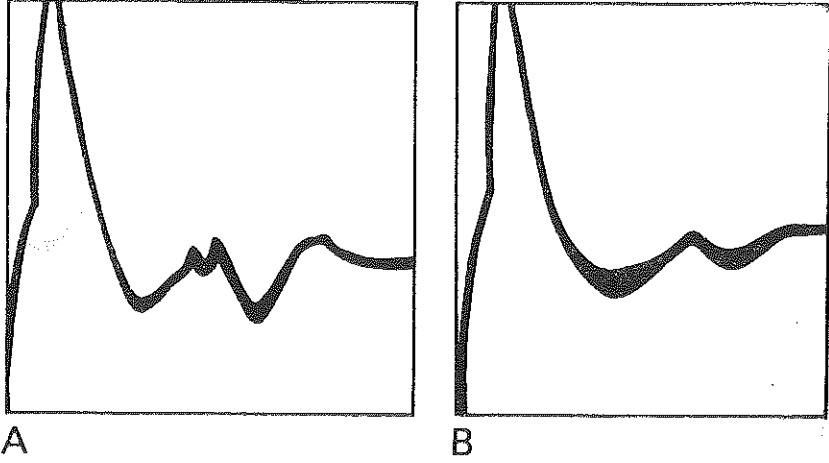
Yapılan İşlem :  $10^{-3}$  M prostaglandin  $E_2$  çözeltisinden 0,25 ml intrakardiyak olarak verildi.

Osiloskop Verileri : Amplitüd : 0,5 mv/kare Hız : 2 msn/kare

Açıklama :

- A) Prostaglandin  $E_2$  verilmeden önce çekilen 10 fotoğraf
- B) Prostaglandin  $E_2$  verildikten 2 dakika sonra çekilen 10 fotoğraf
- C) Prostaglandin  $E_2$  verildikten 5 dakika sonra çekilen 10 fotoğraf
- D) Prostaglandin  $E_2$  verildikten 10 dakika sonra çekilen 10 fotoğraf

Sonuç : Refleks amplitüdünde belirgin (1,5 mv) ve sürekli azalma, refleks süresinde ise belirgin (1,2 msn) uzama görüldü.



Şekil 9

*Deney No : 14*

*Yapılan İşlem : 10<sup>-3</sup> M prostaglandin E<sub>2</sub> çözeltisinden 0.35 ml intrakardiyak olarak verildi.*

*Osiloskop Verileri : Amplitüd : 0.5 mv/kare Hızı : 2 msn /kare*

*Açıklama :*

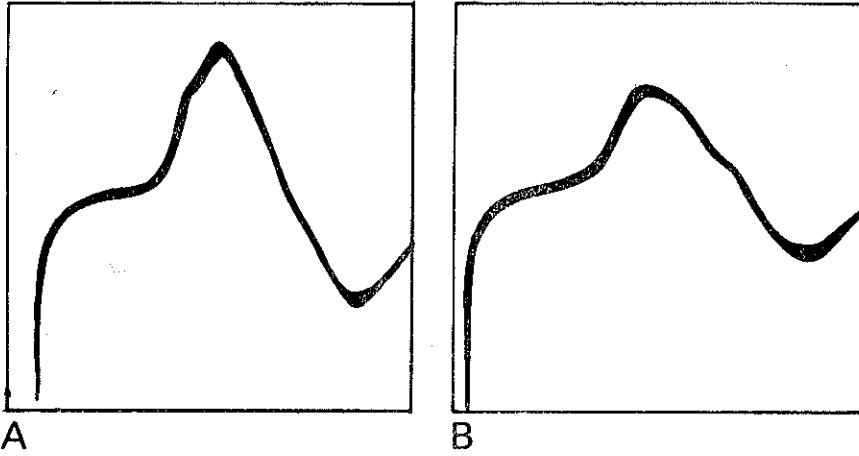
- A) Prostaglandin E<sub>2</sub> verilmeden önce çekilen 10 fotoğraf
- B) Prostaglandin E<sub>2</sub> verildikten 10 dakika sonra çekilen 10 fotoğraf

*Sonuç : Refleks amplitüdünde belirgin (0,8 mv) düşme, refleks süresinde belirgin (3 msn) uzama görüldü.*

Sonuçlar gene F-testinden geçirildikten sonra eşli-t testine tabi tutularak önem dereceleri araştırılmıştır:

a) PGE<sub>2</sub> verilmeden ve verildikten sonraki refleks yanıtlarının amplitüdüleri arasında p 0.001 derecesinde çok önemli bir fark olduğu bulunmuştur. t değerinin 4,5 bulunduğu bu testte PGE<sub>2</sub> verilen kurbağalardaki geri çekme amplitüdünün kontrole göre çok önemli bir düşme gösterdiği ortaya çıkarılmıştır.

b) PGE<sub>2</sub> verilmeden ve verildikten sonraki refleks süreleri arasında p < 0.001'lik çok önemli bir fark bulunduğu görülmüştür. t değerinin 5,32 bulunduğu bu testte PGE<sub>2</sub> verilen kurbağalarda refleks süresinin kontroldakine oranla önemli ölçüde uzadığı kanıtlanmıştır.



Şekil 10

*Deney No : 41*

*Yapılan İşlem :  $10^{-3}$  M Prostaglandin  $E_2$  çözeltisinden 0,25 ml intrakardiyak olarak verildi.*

*Osiloskop Verileri : Amplitüd : 2 mv/kare Hız : 2 msn/kare*

*Açıklama :*

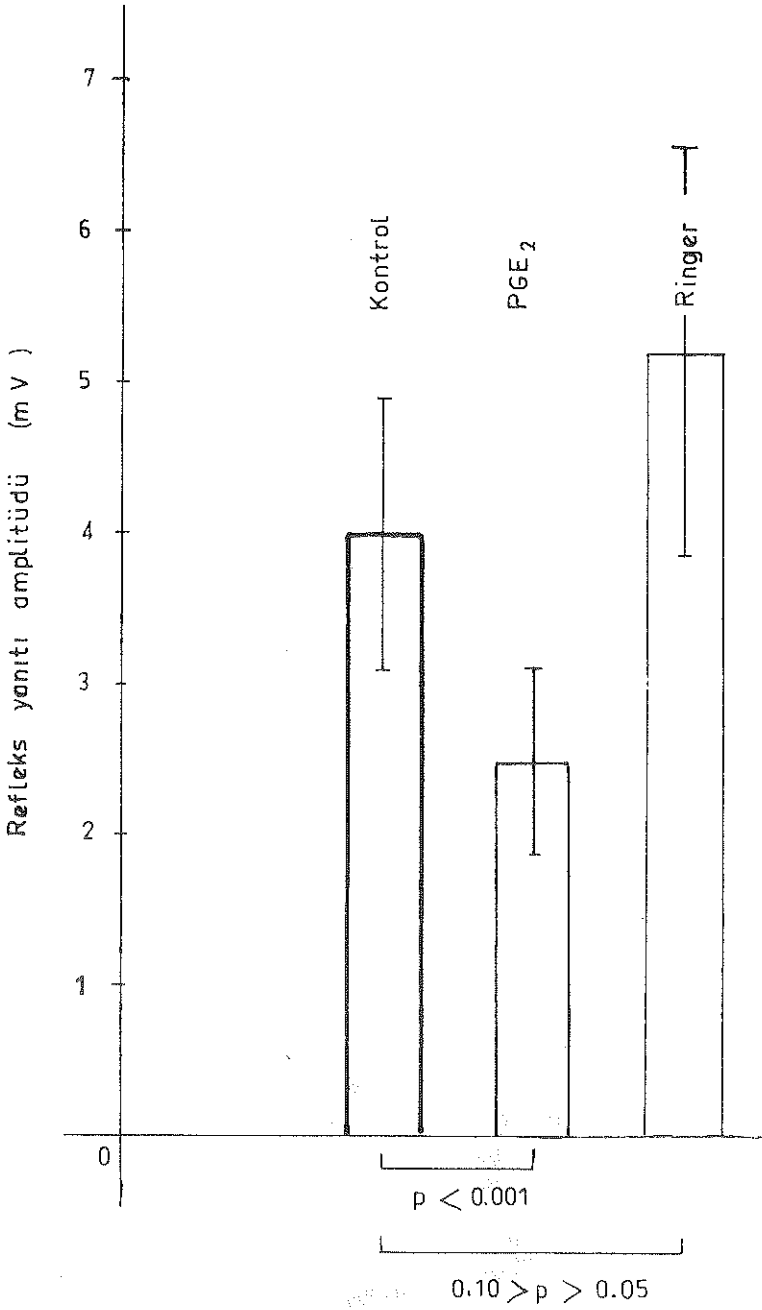
- A) Prostaglandin  $E_2$  verilmeden önce çekilen 10 fotoğraf
- B) Prostaglandin  $E_2$  verildikten 10 dakika sonra çekilen 10 fotoğraf

*Sonuç : Refleks amplitüdünde belirgin (3,4 mv) azalma, refleks süresinde belirgin (0,2 msn) uzama görüldü.*

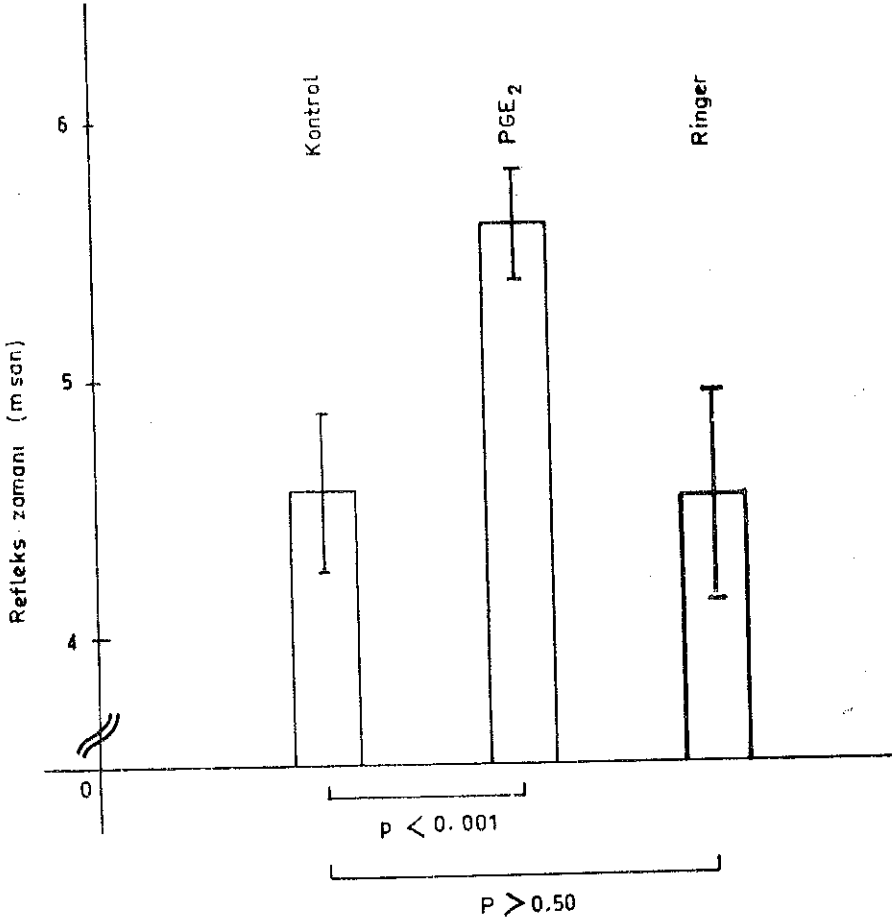
Şekil 11 ve 12'deki histogramlar bu çalışmadan elde edilen sonuçları toplu halde göstermektedir:

İ'inci histogramda kontrol olarak kullanılan, ringer çözeltisi verilen ve  $PGE_2$  çözeltisi verilen kurbağalardaki refleks yanıtlarının amplitüdlerinin karşılaştırılması yapılmıştır. Görüldüğü gibi, amplitüdün kontrol grubunda  $4 \pm 0,9$  mv,  $PGE_2$  verilmiş grupta  $2,4 \pm 0,6$  mv, ringer çözeltisi verilmiş grupta ise  $5,2 \pm 1,5$  mv olduğu hesaplanmıştır. Yapılan F testi göstermiştir ki tüm gruplar normal dağılım göstermektedirler ve bundan dolayı t (student) testi yapılarak bu gruplardaki p (olasılık "probability") bulunabilir. Yapılan eşli t testinden anlaşıldığı gibi  $PGE_2$  verilen grupta refleks yanıtının amplitüdü kontrole ve ringer çözeltisine göre çok önemli bir düşme göstermektedir ( $p < 0.001$ ). Ringer çözeltisi verilen kurbağalardaki refleks yanıtı amplitüdünde ise kontrole göre önemiye çok yakın ( $0.10 > p > 0.05$ ) bir yükselmeye görülmüştür.





Şekil 11  
Histogram : 1



Şekil 12  
Histogram : 2

2'nci histogramda kontrol olarak kullanılan, Ringer çözeltisi verilen ve PGE<sub>2</sub> çözeltisi verilen kurbağalardaki refleks süreleri karşılaştırılmıştır. PGE<sub>2</sub> verilen gruptaki refleks süresi kontrol ve ringer çözeltisi gruplarına göre çok önemli derecede bir uzama göstermiştir. Kontrol grubunun refleks süresinin 4,6 ± 0,3, ringer çözeltisi verilen grubun refleks süresinin 4,55 ± 0,35 msn., PGE<sub>2</sub> verilen grubun refleks süresinin ise 5,6 ± 0,2 msn. olduğu hesaplanmıştır. İstatistik hesapları bir önceki kontrol ve ringer çözeltisi verilmiş grupların refleks süreleriyle karşılaştırıldığı zaman  $p < 0.001$  bulunmuştur ki bu çok önemli bir farktır. Kontrol grubuyla ringer çözeltisi verilmiş grubun refleks süreleri karşılaştırıldığı zaman ise  $p > 0,50$  olduğu, yani hiçbir farkın bulunmadığı görülmüştür.

### Sonuç

PGE<sub>2</sub> kurbağada geri çekme refleksi yanıtının şiddet (amplitüd)ünün azalmasına ve refleks süresinin uzamasına yolaçmaktadır. Ringer çözeltisi tek başına verildiği zaman ise refleks yanıtının şiddeti artmakta, refleks süresinde ise herhangi bir değişiklik görülmemiştir. PGE<sub>2</sub> çözeltisinin seyreltilmesinin kurbağa ringer çözeltisiyle yapıldığı da hatırlanacak olursa, PGE<sub>2</sub>'nin refleksi inhibe edici etkisinin bu deneylerle elde edilenden de fazla olduğu ortaya çıkmaktadır. Çünkü PGE<sub>2</sub>'nin inhibe edici etkisinin bir bölümü ringer çözeltisinin uyarıcı etkisi tarafından maskelenmiştir.

### Tartışma

Prostaglandinlerin sinir sistemi üstündeki etkilerine ilişkin çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Bu cisimlerin omurilik ve beyin sapı refleksleri üstündeki etkilerine gelince, bu alanda yapılan çalışmalar şöylece özetlenebilir:

Prostaglandinlerin kurbağa omuriliğinden, arka ayakların uyarılması sonucu açığa çıktığı, bundan dolayı bu cisimlerin amfibilerin sinaptik iletiminde rol oynayabilecekleri Ramwell, Shaw ve Jessup<sup>12</sup> tarafından gösterilmiştir.

Phillis ve Tebecis,<sup>12,13</sup> kurbağa omuriliği izole ve PGE<sub>1</sub>, PGF<sub>1</sub> ve PGF<sub>2</sub> ile perfüze edildiği, sekizinci dorsal kökler elektrikle uyarılarak dokuzuncu ventral ve dorsal köklerden yazdırılar elde edildiği zaman reflekslerle polarizasyon düzeyinde göze çarpan değişiklikler olduğunu, her iki tip kökte yavaş, uzun süreli depolarizasyonun meydana geldiğini, PGE<sub>1</sub> verildiği zaman kısa bir hiperpolarizasyonu uzun bir depolarizasyonun izlediğini, PGF<sub>1</sub> ve PGF<sub>2</sub> ile bir hiperpolarizasyon döneminin görülmediğini görmüşler, prostaglandinlerin amfibi omuriliğinde önemli bir rol oynadıklarını anlamakla beraber etki mekanizmalarını açıklayamamışlar, bu cisimlerin transmitter olmaktan çok transmitterin açığa çıkmasını etkilediklerini ileri sürmüşlerdir.

Avanzino, Bradley, Wolstencroft,<sup>1</sup> prostaglandinleri deserebre kedilerde beyin sapındaki bireysel nöronlara mikroiyoforesle vererek bu nöronların spontan aktivitelerine etkiyip etkilediklerini incelemişler, PGE<sub>1</sub>'in nöronların % 18.5'unda uyarılma, % 4'ünde inhibisyon, PGE<sub>2</sub>'nin % 27'sinde uyarılma, PGF<sub>2</sub>'nin % 26'sında uyarılma ve % 10'unda inhibisyon doğurduğunu, gerek uyarımla ve gerekse inhibisyon etkilerine karşı duyarsızlaşmanın (desansitizasyon) sık görüldüğünü ortaya çıkarmışlardır.

Duda, Horton ve McPherson,<sup>6</sup> anestezi altındaki kedilerde aortaya enjekte edilen PGE<sub>1</sub>'in monosinaptik refleks amplitüdünü kedilerin % 60'ında azalttığını, % 10'unda arttırdığını, % 30'unda ise hiçbir etki yapmadığını, ipsilateral dorsal köklerin uyarılmasıyla doğurulan ventral kök potansiyellerinin yazdırılmasıyla göstermişlerdir. PGF<sub>1</sub>'nin kedilerin % 40'ında monosinaptik yanıtı inhibe ettiği fakat bu kedilerden bir tanesinde daha sonra verilen yüksek dozların refleksi ileri derecede güçlendirdiği görülmüş, PGF<sub>2</sub> ile elde edilen sonuçlar değişik bulunmuştur. Bu çalışmalardan, prostaglandinlerin omurilik refleksleri üstünde önemli ve uzun etkilerinin bulunduğu sunucuna varılmıştır.

Coceani ve Viti,<sup>3,4</sup> PGE<sub>1</sub>'i kurbağa omuriliğinde mikropipetler aracılığıyla ara nöronlara iyontroforez yoluyla uygulayarak dorsal ve ventral kök potansiyelleri ve bireysel hücreler üstündeki etkileri incelemişler, % 20 oranında uyarılma, % 2 oranında inhibisyon elde etmişler, buradan PGE<sub>1</sub>'in etkisinin öncelikle ara nöronlar üstünde olduğu sonucuna varmışlardır.

Gene Cocceani ve Viti,<sup>5</sup> hücre tipi ve test koşulları ne olursa olsun, PGE<sub>1</sub>'in etkisinin hemen tümüyle uyarıcı olduğunu, yanıt veren ara nöronların tüm dokuya yayılmış bulduklarını ve yanıt sıklığıyla yan kordonlardan gelen primer afferent ve inisi liflere karşı hücrelerin mono ve polisinyaptik bağlantıları arasında herhangi bir ilişki bulunmadığını ortaya atmışlardır.

Marley, Poole ve Stephenson,<sup>9</sup> civciv ve kedilerde ven ya da aorta içine verilen prostaglandinlerin etkilerinin hayvanın sağlam (intakt), anestezi altında ya da spinalize edilmiş olup olmadıklarına göre değiştiğini göstermişlerdir.

Phillis ve Tebecis,<sup>10,11</sup> Cocceani ve Viti,<sup>3,4,5</sup> PGF'lerin spinal ve intakt civcivlerde omurilik reflekslerini kolaylaştırdıklarını, fakat kedilerdeki sonuçların değişken olduğunu görmüşler, PGE'lerin başlıca etkilerinin omuriliğin alfa-motonöronlarını uyarmak olduğu sonucuna varmışlardır. İzole kurbağa omuriliği üstünde yapılan incelemeler de bunu kanıtlamıştır.

Holmes ve Horton,<sup>7</sup> Duda, Horton ve McPherson,<sup>6</sup> spinal preparatlarda mono ve polisinyaptik reflekslerin kolaylaştırıldığı, buna karşılık intakt hayvanlarda bu reflekslerde zayıflama meydana geldiğini görmüşlerdir; bu değişiklik etkileri intakt hayvanlarda supraspinal etkilere, spinal hayvanlarda ise omurilik üstündeki direkt etkilere bağlanmıştır.

TABLO I

Dency No.	İşlem	Refleks Amplitüdü (mv)			Refleks Süresi (msn)		
		Deyden Önce	Deyden Sonra	Fark	Deyden Önce	Deyden Sonra	Fark
29	Hiçbir madde verilmedi	12	11	- 1	4	5	1
40	Kurbaga ringeri İntrakardiyak	12	18	6	5,2	5,2	0
42	Kurbaga ringeri İntrakardiyak	5	7	2	3	3,2	0,2
7	Prostaglandin E <sub>2</sub> İntrakardiyak	2,5	1	- 1,5	5	6,2	1,2
9	Prostaglandin E <sub>2</sub> İntrakardiyak	30	5	- 25	4	10	6
11	Prostaglandin E <sub>2</sub> İntrakardiyak	5,5	2,2	- 3,3	5,6	5,6	0
14	Prostaglandin E <sub>2</sub> İntrakardiyak	1,2	0,4	- 0,8	5	8	3
22	Prostaglandin E <sub>2</sub> İntrakardiyak	2,5	0,8	- 1,7	6	6	0
26	Prostaglandin E <sub>2</sub> İntrakardiyak	9	5	- 4	3	4	1
36	Prostaglandin E <sub>2</sub> İntrakardiyak	1,5	0,8	- 0,7	4	4,5	0,5
37	Prostaglandin E <sub>2</sub> İntrakardiyak	1,4	0,8	- 0,6	4,4	4,4	0
41	Prostaglandin E <sub>2</sub> İntrakardiyak	10,4	7	- 3,4	4,2	4,4	0,2

Bu çalışmada,  $PGE_2$  verilen kurbağa grubunda refleks yanıtı (yani kas aksiyon potansiyeli) nin amplitüdünde kontrol grubu ve ringer çözeltisi verilen gruba göre istatistiksel yönden çok önemli bir azalma, refleks süresinde ise çok önemli bir uzama görüldü.

Buradan,  $PGE_2$ 'nin descrebre edilmemiş ve ilaç anestezisi yapılmamış hayvanlarda omurilik refleksleri üstünde inhibe edici etki yaptığı sonucuna varılmıştır. Bu sonuç, yukarıda sözü geçen önceki çalışmalara ve öncelikle Marley, Poole ve Stephenson<sup>9</sup>'un varmış oldukları sonuçlara uymaktadır.

Literatürde bulunan çalışmalar incelendiğinde görülmüştür ki spinalize edilmiş ve anestezi altındaki hayvanlarda  $PGE_2$  genellikle uyarıcı bir etki göstermektedir. Ancak sözü geçen çalışmaların çoğunda deney hayvanlarının normal fizyolojik niteliklerini ne dereceye kadar koruyabildikleri tartışma konusudur. Anestezi yapılmayan intakt hayvanlarda yapılan deneyler, aynı prostaglandinlerin aynı refleksleri inhibisyona uğrattıklarını göstermiştir.

Bu çalışmada bulunan sonuçlar da intakt hayvanlarda bulunan sonuçlarla eşdeğer, spinalize ve anestezi altındaki hayvanlarda elde edilen sonuçların ise karşıtıdır. Burada kullanılan yöntemin hemodinamiğ bozmadan kan kaybını minimuma indirerek yapılmasını hayvanın intaktlığını olabildiği kadar korumuş, ancak ağrı duygusunu ortadan kaldırdığı için daha uygun bir yöntem olduğu düşünülmüştür.

Prostaglandinlerin omurilik refleksleri ve merkez sinir sisteminin başka fonksiyonları üstündeki etkilerinin inhibe edici oluşu, günlük yaşamda önemli sonuçlar doğurabilir (örneğin, prostaglandin düzeyi yüksek bulunan kişilerin reaksiyon zamanlarının uzaması, şoförlük gibi işlerde ciddi sonuçlar verebilir).

Prostaglandinlerin omurilik refleksleri üstündeki etkileri nicel (kantitatif) olarak dikkatle saptanırsa, bunun prostaglandin miktarlarının ölçülmesinde güvenilir bir bioassay yöntemi olacağı da düşünülebilir.

### Özet

Bu çalışmanın amacı, prostaglandin  $E_2$ 'nin omurilik refleksleri üstündeki etkisini araştırmaktır. Bunun için 60 tane dişi kurbağa, beyinleri kan kaybını minimale indirecek bir yöntemle haraplandıktan ve kalpleri ortaya çıkarıldıktan sonra, bir ayaklarına takılan ve Grass S88 tipi stimülatöre bağlanan elektrodlar aracılığıyla uyarıldılar. Elektriksel uyarının doğurduğu geri çekme refleksi, kas aksiyon potansiyelleri olarak

gastrocnemius kasına uygulanan yazdırıcı elektrodlar aracılığıyla Tektronix 502-A tipi bir osiloskopta izlendi ve fotoğrafları çekildi. Kurbağlar üç gruba ayrıldı. Birinci gruba hiçbir kimyasal cisim verilmedi. İkinci gruba kurbağa Ringer çözeltisi, üçüncü gruba ise 10<sup>-3</sup>M prostaglandin E<sub>2</sub> çözeltisi intrakardiyak olarak verildi. Her grupta uyarı verdikten sonra ortaya çıkan kas aksiyon potansiyelleri incelendi. Ayrıca, beş kurbağaya intrakardiyak d-tubokürarin verilerek bunun refleks yanıtı ortadan kaldırması için geçen süreden, intrakardiyak olarak verilen bir cismin maksimum etkisinin 10 dakika sonra ortaya çıktığı saptandı. Her grup kurbağada uyarı verdikten sonra ortaya çıkan kas aksiyon potansiyelleri incelendi, bunların amplitüd ve süreleri hesaplandı ve istatistik değerlendirilmeleri yapıldı. Sonuç olarak, prostaglandin E<sub>2</sub>'nin geri çekme refleksinin amplitüdünde azalma ve süresinde uzama yaptığı, Ringer çözeltisinin ise tek başına refleks yanıtın amplitüdünü arttırdığı, süresinde bir değişme yapmadığı anlaşıldı. Evvelce yapılmış olan çalışmalarla bu çalışma karşılaştırıldığında prostaglandinlerin omurilik refleksleri üstünde bulunan etkilerinin bu çalışmada bulunan sonuçlara uyduğu, yalnız bu çalışmadaki yöntemle ağrı duyusunun ortadan kaldırılmasının daha uygun olacağı ileri sürüldü. Prostaglandinlerin merkez sinir sistemi fonksiyonları üstündeki etkilerinin inhibe edici olmasının önemli yaşamsal sonuçları bulunabileceği, ayrıca omurilik refleksleri üstündeki etkiler kantitatif olarak saptanırsa bunun prostaglandin miktarlarını ölçmede güvenilir bir assay yöntemi olabileceği ortaya atıldı.

### *Summary*

The purpose of this study was to investigate the effects of prostaglandin E<sub>2</sub> on spinal reflexes. In 60 female frogs, pithing was performed in order to minimize the blood loss; then, the heart was exposed and stimulation by a Grass 88 stimulator was done through electrodes connected to one of the limbs. The withdrawal reflex initiated by the electrical stimulus was recorded as muscle action potentials by a Tectronix 502-A oscilloscope and recording electrodes applied to the gastrocnemius muscle, and their photographs were taken. The frogs were divided into 3 groups: No chemicals were given to the first group. The second group was given frog ringer's solution, and the third group was given a 10<sup>-3</sup>M solution of prostaglandin E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), both intracardiacally. In each group, muscle action potentials which followed the stimuli were studied. Additionally, 5 frogs were given d-tubocurarine, also intracardiacally, and from the period of time which was necessary to abolish the reflex response, it was found out that the maximum effect of an intracardiac substance could be obtained within ten minutes. Muscle action potentials in each group were studied, their amplitudes and durations

were calculated and statistical evaluations were performed. Consequently, it was realized that PGE<sub>2</sub> led to a decrease in the amplitude of the withdrawal reflex and an increase in its duration, while the ringer's solution, itself, caused an increase in the amplitude but none in the duration.

Comparing our study with other studies done previously, it was found that the effects of PG's on spinal reflexes found in our studies were in compliance with those in the previous studies; however, abolishing the pain sensation in our study has been considered to be an advantage. It was concluded that if the effects of PG's on central nervous system functions are inhibitory, this could have consequences of vital importance, and that if the effects on spinal reflexes are determined quantitatively, this could be a reliable assay method in measuring PG levels.

#### KAYNAKLAR

1. Avanzino, G. L., Bradley, P. B., Wolstencroft, J. H.: Action of prostaglandins E<sub>1</sub>, E<sub>2</sub> and F<sub>2</sub> on brain stem neurons Brit. J. of Pharmacol. and Chemother. **27**: 157, 1966.
2. Basmajian, J. V.: Methods of electromyographic kinesiology New Developments in Electromyography and Clinical Neurophysiology, Ed. by J. E. Desmedt, **1**: 502, 1970.
3. Coceani, F., Viti, A.: Actions of prostaglandin E<sub>1</sub> on spinal neurons in the frog. Advances in Bioscience **9**: 481, 1973.
4. Coceani, F., Viti, A.: Actions of prostaglandin E<sub>1</sub> on spinal neurons in the frog. Advanced Abstracts, Int. Confer. on Prostaglandins, 1972, p. 77.
5. Coceani, F., Viti, A.: Responses of spinal neurons to iontophoretically applied prostaglandin E<sub>1</sub> in the frog. Canada J. Physiol. **53** (2): 273, 1975.
6. Duda, P., Horton, E. W., McPherson, A.: The effects of prostaglandins E<sub>1</sub>, F<sub>1</sub> ve F<sub>2</sub> on monosynaptic reflexes. J. of Physiol. (Lond.) **196**: 151, 1968.
7. Holmes, S. W., Horton, E. W.: Prostaglandins and the C. N. S. Symposium of the Worcester Foundation for Experimental Biology, Ed. by P. W. Ramwell and J. E. Shaw, Interscience, New York, 1968, p. 21-38.
8. Horton, E. W., Main, I. H. M.: A comparison of the actions of prostaglandins F<sub>1</sub> ve F<sub>2</sub> on smooth muscle. Brit. J. Pharmacol. **24**: 476, 1965.
9. Marley, E., Poole, S., Stephenson, J. D.: Prostaglandins and the C. N. S. Postgrad. Med. J. **53**: 649, 1977.
10. Phillis, J. W., Tebecis, A. K.: Prostaglandins and toad spinal cord reflexes. Nature (Lond.) **217**: 1076, 1968.
11. Phillis, J. W., Tebecis, A. K.: The effects of topically applied cholinomimetic drugs on the isolated cord of the toad Comp. Biochem. Physiol. **23**: 541, 1967.
12. Ramwell, P. W., Shaw, J. E., Jessup, R.: Spontaneous and revoked release of prostaglandins from frog spinal cord. Amer. J. Physiol. **211**: 998, 1966.
13. Türker, K. S.: Effect of jaw separation on masticatorymuscle separation and jaw reflexes. Ph. D. Thesis, Glasgow University, 1978.



# Ph<sup>1</sup> Kromozomu Pozitif Kronik Myelositik Leukemia'da Lenfoblastik Dönüşüm\*

Dr. Ekrem Müftüoğlu\*\* / Dr. Servet Arıoğlu\*\*

Ph<sup>1</sup> kromozomu pozitif kronik myelositik leukemia (KML) pluripotent stem hücrelerinin klonal bir hastalığıdır.<sup>1,2</sup> Hastalık genellikle 36-60 ay olarak değişen bir süre içinde kronik faz gösterdikten sonra akut blastik dönüşüm gösterir. Akut blastik dönüşüm ekseriya myeloblastik tiptedir. Ancak, vakaların takriben üçte birinde lenfoblastik krizin oluşabildiği rapor edilmiştir.<sup>2-4</sup> Hastalarda hem myeloblastik ve hem de lenfoblastik dönüşümün oluşması hastalığın hem myeloid hem de lenfoid hücreleri meydana getiren pluripotent hücre defekti sonucu oluştuğu görüşünün ileri sürülmesine neden olmuştur.<sup>2</sup> Kronik myelositik leukemia'nın kronik faz oluşmadan akut leukemia tarzında kendisini göstermesi oldukça nadirdir.<sup>5-8</sup> Bu durumda, son senelerde gittikçe tanınmaya başlanan Ph<sup>1</sup> kromozomu pozitif akut leukemia'lardan ayırd edilmesinde zorluklarla karşılaşılabilir.<sup>9</sup> Buna ek olarak Ph<sup>1</sup> kromozomu pozitif akut lenfoblastik leukemia ile Ph<sup>1</sup> pozitif KML'in ayrı hastalıklar mı veya aynı hastalığın değişik safhaları mı olduğu ilginç bir tartışma konusunu oluşturmaktadır.<sup>10, 11</sup>

Bu yazımızda akut lenfoblastik dönüşümle gelen bir Ph<sup>1</sup> kromozomu pozitif kronik myelositik leukemia olgusu takdim edildi. Ph<sup>1</sup> kromozomu pozitif akut lenfoblastik leukemia ile kronik myelositik leukemia arasındaki ilişki tartışıldı.

## Vaka Takdimi

H. T. 1362190. 38 yaşında erkek hasta 2.9.1981 tarihinde halsizlik yakınması ile başvurdu. 8 ay önce halsizlik nedeni ile başvurduğu bir doktor tbc tanısı koyarak INH, Rifampisin ve etambutol tedavisine

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bölümü Çalışmalarından.

\*\* Aynı Fakülte İç Hastalıkları Bölümü Öğretim Üyesi.

başlamış. Tedaviden sonra şikayetlerinde hafif azalma olan hasta son 15 gün zarfında yakınmalarının artması üzerine hastanemize başvurmuş.

**Fizik İncelemede:** Ateş: 37.2°C, nabız: 94/dakika ve kan basıncı: 115/85 mm Hg olarak bulundu. Deri ve mukozalar soluktu. Tiroid istmus bölgesinde 3x3 cm boyutlarında bir nodül palpe edildi. Servikal bölgede 1x1 cm büyüklüğünde müteaddit lenfadenopatileri vardı. Karaciğer kosta kenarını 6 cm, dalak 10 cm geçmekte idi.

**Laboratuvar İncelemede:** İdrar tetkiki, kan üre azotu, açlık kan şekeri, karaciğer fonksiyon testleri normal bulundu. Akciğer grafisi normaldi. Balgamda tbc basiline rastlanmadı. Balgam kültürü (tbc dahil), idrar ve kan kültürlerinde üreme olmadı. Hematolojik incelemede Hb: % 10.9 gr, BK: 180 000/mm<sup>3</sup>, trombosit sayısı: 60 000/mm<sup>3</sup> olarak bulundu. Periferik yaymada % 23 blast (lenfoblast karakterde), % 35 lenfosit (bazı hücreler blast hücrelerinden kesin olarak ayırd edilemedi), % 7 promyelosit, % 9 myelosit, % 9 metamyelosit, % 6 çomak, % 10 parçalı, % 1 bazofil saptandı. Eritrositler normokrom normositerdi. Trombositler azalmıştı. Kemik iliği aspirasyonu akut lenfoblastik leukemia ile uyumlu idi. Kemik iliği biyopsisinde diffüz blastik hücre infiltrasyonu saptandı. Yapılan kromozom çalışmalarında Ph<sup>1</sup> kromozomu pozitif olarak bulundu.

Hastanın ateşi nedeniyle Gentamisin + Keflin tedavisine başlandı. Tbc yönünden yapılan radyolojik ve bakteriyolojik tetkiklerin negatif olmasına rağmen anti-tbc tedaviye devam edildi. Hasta Ph<sup>1</sup> kromozomu pozitif akut lenfoblastik leukemia veya kronik myelositik leukemia'nın akut lenfoblastik dönüşümü kabul edilerek prednisolon + vincristin tedavisine alındı (Haftada bir 2 mg Vincristin i.v. ve 40 mg/m<sup>2</sup>/gün prednisolon). Bu tedavi ile tam remisyon sağlandı.

**Bir Ay Sonraki Kontrol Muayenesinde:** Hb: % 10 gr, BK: 134 000/mm<sup>3</sup> olarak bulundu. Formülde % 7 blast, % 4 promyelosit, % 8 myelosit, % 12 metamyelosit, % 16 çomak, % 36 parçalı, % 16 lenfosit saptandı. Periferik yaymada eritrositler normokrom, normositer ve trombositler bol olarak saptandı. Kemik iliği aspirasyonu kronik myelositik leukemia ile uyumlu olarak rapor edildi. Myleran tedavisi başlandı. Ancak hasta bir ay sonra şiddetli halsizlik ve ateş yakınmaları ile tekrar müracaat etti. Yapılan fizik incelemede dalak kosta kenarını 12 cm, karaciğer 15 cm geçmekte idi. Laboratuvar incelemesinde Hb: % 4 gr, BK: 40 000/mm<sup>3</sup>, trombositler: 35 000/mm<sup>3</sup> olarak bulundu. Formülde % 74 blast (lenfoblast karakterinde), % 15 lenfosit, % 10 parçalı ve % 1 metamyelosit saptandı. Prednisolon + vincristin tedavisine başlandı. Periferde blastlar kayboldu. Dalak 20 cm'e kadar küçüldü. Bununla beraber yapılan antibiyotik tedavisine rağmen sepsis kontrol altına alınamadı. Yatışının 13. günü sepsisten öldü.

### Tartışma

Hastamız bize ilk defa akut leukemia tablosu ile müracaat etti. Periferik yaymada ve kemik iliğinde görülen blast hücreleri lenfoblastik karakterde idiler. Hastanın vincristin ve prednisolon tedavisiyle remisyona girmesi bu intimali oldukça desteklemektedir. Ancak, hasta remisyona girdikten sonra kronik myelositik leukemia tablosu belirgin olmuş ve myeleran tedavisine başlanmıştır. Bununla beraber kısa bir zaman sonra tekrar akut lenfoblastik leukemia tablosu gelişmiş, prednisolon ve vincristin tedavisine hematolojik olarak cevap vermesine rağmen hasta sepsisten ölmüştür.

Hastamızda düşünülmesi gereken ilk olasılık Ph<sup>1</sup> kromozomu pozitif akut lenfoblastik leukemia'dır. 1970 senesinde Propp ve Lizzi'nin orijinal raporundan sonra<sup>12</sup> akut leukemia vakalarının önemli bir kısmında Ph<sup>1</sup> kromozomunun pozitif olduğu anlaşılmıştır. Sistematik olarak kromozom analizi yapılan iki seride erişkin akut lenfoblastik leukemia olgularının takriben % 25'inde bu kromozomun pozitif olduğu kaydedilmiştir.<sup>9, 13</sup> Akut lenfoblastik leukemia'nın remisyona girmesinden sonra kronik myelositik leukemia tablosunun gelişmesi de literatür bulgularına uymaktadır. 1980 senesine kadar en aşağı 18 vakada böyle bir dönüşüm olduğu saptanmıştır.<sup>14</sup> Biz de yakın zaman önce tetkik fırsatını bulduğumuz böyle bir olguyu yayınladık.<sup>15</sup>

Ancak hastamızın Ph<sup>1</sup> pozitif akut lenfoblastik leukemia olmadığı lehinde bazı bulgular mevcuttur. Bunlar içerisinde en önemlisi periferik kanda tipik akut leukemia olgularında görmediğimiz sayıda myeloid hücrelerin genç şekillerinin varlığıdır. Bu nedenle biz hastamızda daha çok kronik myelositik leukemia'nın akut lenfoblastik dönüşümünü düşündük. Kronik myelositik leukemia'nın akut dönüşümle kendini göstermesi (ilk tanı konduğu sırada) sık rastlanan bir durum olmayıp, literatürde vaka raporları şeklinde görülmektedir.<sup>5-8</sup> Hastamızın bize müracaatından önce kronik myelositik leukemia'nın kronik fazını geçirmiş olması olasılığı da varsa da bunun ne kadar geçerli olduğunu ispat etmek durumunda değiliz.

Teknik olanaksızlıklar nedeni ile hastamızın blast hücrelerinde terminal desoksünükleotidil transferaz (TdT) enzimini tayin edemedik. Bu olgularda TdT ve diğer özelliklerin saptanması gerek patofizyolojik ve gerekse pratik yönden son derece faydalı olacaktır.<sup>16</sup> Ayrıca bu vakalarda immunolojik olarak hücre işaretlerinin (marker) tespit edilmesi gerekmektedir. Bu bakımdan incelenen Ph<sup>1</sup> kromozomu pozitif leukemia'lar arasında sadece birinde T hücre işareti saptanmıştır.<sup>17</sup>

Erişkin akut lenfoblastik leukemia vakalarının önemli bir kısmında Ph<sup>1</sup> kromozomunun pozitif olarak bulunması, bu hastalığın kronik myelositik leukemia ile olan ilgisini tartışma konusu yapmıştır.<sup>10,11</sup> Bu vakaların her yönü ile daha iyi incelenmesi bu tartışmalara ışık tutabileceği gibi kronik myelositik leukemia'nın patofizyolojisini daha iyi anlamamıza da yardımcı olacaktır.

### Özet

Akut lenfoblastik krizle gelen Ph<sup>1</sup> kromozomu pozitif bir kronik myelositik leukemia olgusu takdim edildi. Ph<sup>1</sup> kromozomu pozitif akut lenfoblastik leukemia ile kronik myelositik leukemia arasındaki ilişkiler tartışıldı.

### KAYNAKLAR

1. Koffler, H. P., Golde, D. V.: Chronic myelogenous leukemia. *New Concepts*. N. Eng. J. Med. **304**: 1201, 1269, 1981.
2. Boggs, D. R.: Hematopoietic stem cell theory in relation to possible lymphoblastic conversion of chronic myeloid leukemia. *Blood* **44**: 449, 1974.
3. Rosenthal, S., Canellos, G. P., DeVita, W. T., Gralnick, H. R.: Characteristics of blast crisis in chronic granulocytic leukemia. *Blood*. **49**: 705, 1977.
4. Canellos, G. P., DeVita, W. T., Whang-Peng, J., Carbone, P. P.: Hematologic and cytogenetic remission of blastic transformation of chronic granulocytic leukemia. *Blood*. **38**: 671, 1971.
5. Mavri, G., Torelli, U., DiPrisco, U., Silingardi, V., Artusi, T., Emilla, G.: Lymphoid blastic crisis at the onset of chronic granulocytic leukemia. Report of two cases *Cancer* **40**: 865, 1977.
6. Peterson, L. C., Bloomfield, C. D., Brunning, R. D.: Blast crisis as an initial or terminal manifestation of chronic myeloid leukemia. *Am. J. Med.* **60**: 209, 1976.
7. Secker Walker, L. M., Summersgill, B. M., Swans-Burly, G. J., Lawler, S. D., Chessels, J. M., Hardisty, R. M.: Philadelphia positive blast crisis masquerading as acute lymphoblastic leukemia in children. *Lancet*. **ii**: 405, 1976.
8. Worm, A. M., Peterson-Bjergard, J.: Chronic myelocytic leukemia presenting in blastic transformation. *Scand. J. Haematol.* **18**: 288, 1977.
9. Bloomfield, C. D., Lindquist, L. L., Brunning, R. D., Yunis, J. J., Coccia, P. F.: The Philadelphia chromosome in acute leukemia. *Virchows Arch., B*, **29**: 81, 1978.
10. Catovsky, D.: Ph<sup>1</sup> positive acute leukemia and chronic granulocytic leukemia: one or two diseases? *Brit. J. Haemat.* **42**: 493, 1979.
11. Philadelphia Chromosome positive leukemias. Editorial. *The Lancet* **i**: 875, 1979.
12. Propp, S., Lizzi, F. A.: Philadelphia chromosome in acute lymphocytic leukemia. *Blood*. **36**: 353, 1970.
13. Catovsky, D., Pittman, S., O'Brien, M., Cherchi, M., Castello, C., Foa, R., Pearce, E., Hoffbrand, A. V., Janossy, G., Ganeshaguru, K., Greaves, M. F., (1979). Multiparameter studies in lymphoid leukemias. *Am. J. Clin. Pathol.* (Baskıda).
14. Rowley, J. D.: Ph<sup>1</sup> positive leukemia including chronic myelogenous leukemia. *Clin. Haemat.* **9**: 55, 1980.
15. Müftüoğlu, E., Kansu, E., Arioğlu, S.: Ph<sup>1</sup> kromozomu pozitif akut lenfoblastik leukemia. *Hacettepe Tıp/Cerrahi Bülteni* **15**: 97, 1982.
16. Crist, W. M., Regab, A. H., Ducos, R.: Lymphoblastic conversion in chronic myelogenous leukemia. *Pediat.* **61**: 560, 1978.

# Nefroptozlarda Kullanılabilecek Yeni Bir Cerrahi Girişim

**Dr. Fevzi Çakmak\***

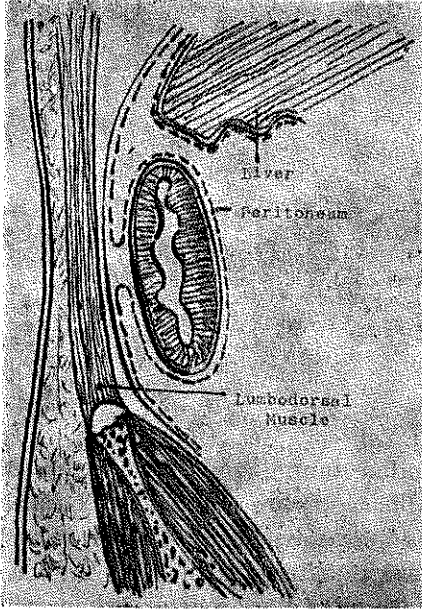
İlk defa 1495 yılında Mense tarafından tanımlanan nefroptozun en çok tartışılan yönü ameliyat endikasyonudur. Ameliyat başarılı geçtiği halde semptomların kaybolmadığı hasta sayısının yüksek olması cerrahi tedavi endikasyonu oranını azaltmaktadır. Ameliyat endikasyonunda gözönüne alınacak bulgular arasında obstrüksiyon, pelviorenal harabiyet varlığı, pelvis boşalmasında gecikme, geçmeyen üriner infeksiyon, ağrıların fazla olması sayılabilir.<sup>1</sup> Konservatif tedavi yöntemlerinin etkisiz kalması ve bunlardan korse kullanımının nöroza sebep olması dolayısıyla kullanılabilirliğini yitirmektedir.<sup>2</sup> Bugüne kadar, aralarında adeziv maddelerinde kullanıldığı yüzelli civarında ameliyat şekli tarif edilmiştir.<sup>2</sup> Bu çalışmamızda biz de yeni bir ameliyat yönteminin köpeklerdeki uygulamasını sunuyoruz.

## *Materyal ve Metot*

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Bölümü tarafından sağlanan on köpek kullanılmıştır. Hayvanların sağ böbreklerine yöntem uygulanmış, sol böbrekler kontrol olarak kullanılmıştır. Ameliyattan önce köpeklere iki ampul % 76 lık ürografinin kullanılarak intravenöz pyelografi çekildi.

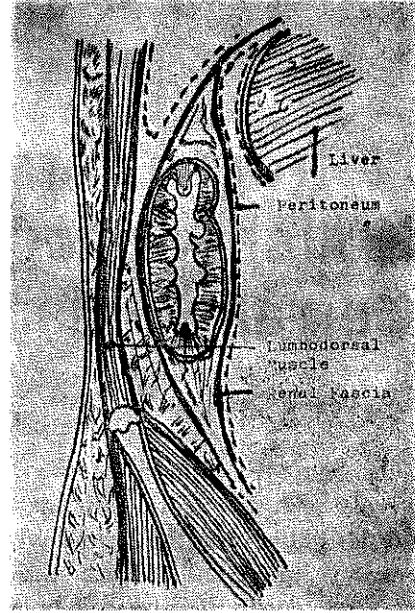
Karın bölgesinin uygun temizlik ve sterilizasyonundan sonra median insizyonla peritona girildi. Köpeklerin böbrekleri periton tarafından tamamen sarıldığı için (Şekil 1), insanlara anatomik benzerlik sağlamak amacıyla (Şekil 2), önce periton böbrek etrafından sıyrıldı (Şekil 3). Böbrek üst kısmında retroperitoneal bölgede disseksiyonla bir boşluk yaratıldı. Periton sıyrılması için yapılan peritoneal insizyon kapatıldıktan sonra (000 atravmatik kronik katgütle) böbrek manipulasyonla

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Bilim Dalı Öğretim Üyesi.



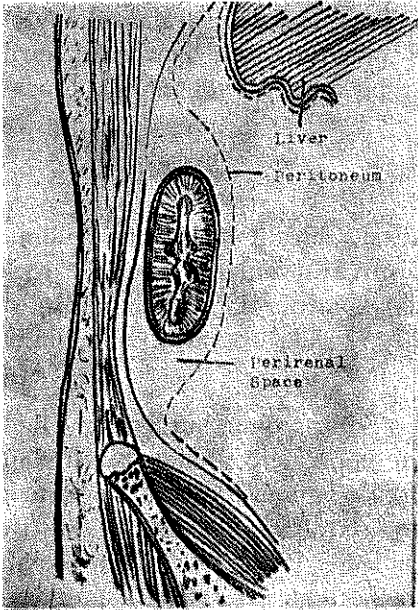
Şekil 1

Köpek böbreğinin normal anatomisi.



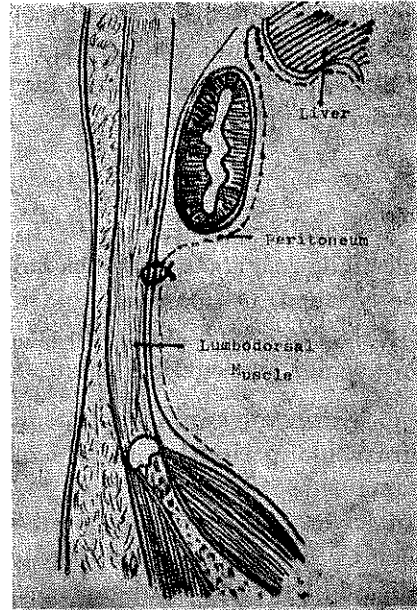
Şekil 2

İnsan böbreğinin normal anatomisi.



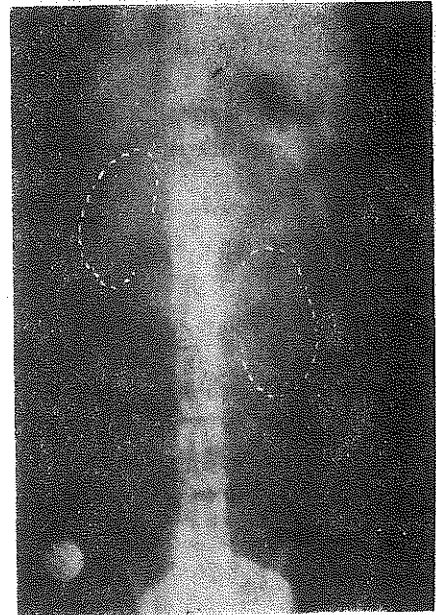
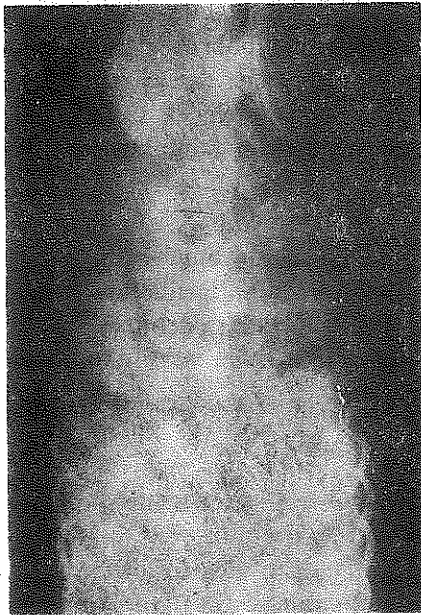
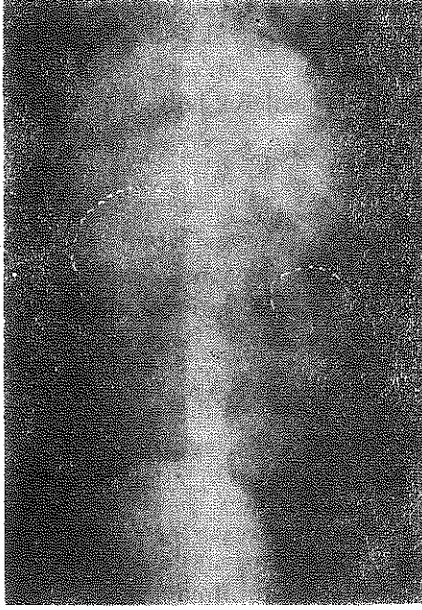
Şekil 3

Köpek böbreğinin etrafındaki peritonun sıyırılması.



Şekil 4

Böbreğe pozisyon verildikten sonra altına dikiş konması.



Şekil 5,6,7,8

Ameliyattan 3 ay sonra çekilen IVP lerde böbreklerin yeni pozisyonu.

yaratılan boşluğa doğru itilerek uygun pozisyon verildi. Bir numaralı ipek dikişle periton, böbrek yeni pozisyonunu koruyacak şekilde arkadaki lumbodorsal adeleye dikildi (Şekil 4). Tabakalar uygun şekilde kapatıldı. Üç ay sonra yeniden intravenöz pyeleografi çekilerek böbrek pozisyonları kontrol edildi.

### *Bulgular*

Deneyde kullanılan on köpekten dördü (Anestezi komplikasyonu 1, Peritonit 3) öldü. Geriye kalan altı köpeğin üç ay sonra çekilen intravenöz pyelografilerinde sağ ve sol böbreklerin seviyeleri arasındaki fark belirgindi (Şekil 5,6,7,8).

### *Tartışma*

Nefroptozun ameliyat sonuçları iki şekilde değerlendirilir. Objektif sonuçlar % 100 iyi olduğu halde,<sup>4</sup> subjektif sonuçlar % 50'nin altında<sup>1,4</sup> veya % 82,5 gibi bildirilmiştir.<sup>2</sup>

Bizim çalışmamızda intravenöz pyelografilerden görüldüğü gibi objektif olarak böbreğin istenen lokalizasyonda tutulma oranı % 100 dür. Semptomatik başarı ise, doneler hayvan olduğundan söz konusu değildir.

Nefroptozlarla hipertansiyon arasındaki ilişki<sup>5</sup> de bilinen gerçeklerdendir. Bizim yöntemimiz, her iki böbreğe ve böbrek damarlarına müdahale etme olanağı verdiği için avantajlı sayılır. Ayrıca transperitoneal girişim, hastalıkları aynı semptomları verebilecek mide, safra kesesi gibi organların da eksplorasyonunu mümkün kılmaktadır.

### *Sonuç*

Nefropaksi için bugüne kadar yüzelli civarında ameliyat yöntemi bildirilmiştir. Biz de hem böbrek ve böbrek damarlarına müdahale, hem de hastalıkları nefroptoz semptomatolojisini taklit edebilecek mide, safra kesesi gibi organların eksplorasyonuna imkân veren yöntemimizin bu gibi vakalarda kullanılabilceği kanısındayız.

### *Özet*

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Cerrahi Araştırma Bölümünün sağladığı on köpekten transperitoneal yaklaşımla yeni bir nefropaksi ameliyat yöntemi uygulanmıştır. İntravenöz pyelografilerle yapılan kontrollerde deney hayvanların % 100'ünde ameliyatın başarılı olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar gözönüne alınarak ve bilateral girişim sağladığı intraperitoneal eksplorasyon imkânı düşünülerek nefroptoz ve nefropaksi gerektiren diğer hastalıklarda kullanılabilceği düşünüldü.



*KAYNAKLAR*

1. Kaminsky, A. F., Roth, R. B., Hess, E.: Abnormal Renal Mobility. *J. Urol.* **69**: 21, 1953.
2. Rais, O.: Does movable kidney require Surgical treatment? *Acta Chir. Scand.* **140**: 566, 1974.
3. Darewicz, J.: The use of tissue adhesive "Chirurcoll-polfa" in surgical fixation of the kidney. *International Urology and Nephrology.* **10**: 117, 1978.
4. Braasch, W. F., et al. Renal ptosis and its treatment. *J.A.M.A.* **138**: 399, 1943.
5. Derrick, J. R., Hanna, E.: Abnormal renal mobility and hypertension. *Amer. J. Surg.* **106**: 673.

# Nörolojik Semptomlarla Kendisini Gösteren Bir Paroksizmal Nokturnal Hemoglobüri Olgusu\*

**Dr. Ekrem Müftüoğlu\*\* / Dr. Emin Kansu\*\* /  
Dr. Tülay Kansu\*\*\* / Dr. Servet Arıoğlu\*\***

**P**aroksizmal nokturnal hemoglobüri (PNH) ilk defa 1888 de Strübing tarafından tarif edilmiş olup,<sup>1</sup> aynı zamanda Marchiafava-Micheli sendromu olarak da adlandırılır.<sup>2</sup> Hastalık kan kırmızı küre ve diğer şekilli elemanlarının komplemana karşı duyarlı olması sonucunda ortaya çıkar. Akkiz bir hastalık olup, komplemana karşı aşırı duyarlılığın membran bozukluğu sonucu oluştuğu anlaşılmıştır.<sup>3</sup> PNH da hastalığın başlama şekli ve klinik belirtiler oldukça değişik olup, olguların takriben % 20 ila % 30'u aplastik anemi şeklinde başlarlar.<sup>4</sup> Bazı olgularda lökopeni veya trombositopeniye bağlı semptomlar ön planda olduğu halde, diğer bir kısım vakalar demir yetmezliği tablosu gösterebilirler.<sup>5</sup>

PNH da diğer ilginç bir özellikte, bu hastalarda sıklıkla tromboz oluşmasıdır. Hepatik ven trombozuna bağlı olarak Budd-Chiari sendromuna neden olması nadir değildir. Aynı şekilde PNH'da beyin damarlarında da tromboz olabilir. Wintrobe'a göre PNH olgularının yarısı beyin veya portal ven trombozundan ölmektedir.<sup>7</sup> Bununla beraber literatürde PNH da görülen nörolojik bozukluklara ait iyi incelenmiş çok az vaka vardır. Bu yazımızda nörolojik ve psikişik bulguların ön planda olduğu bir PNH olgusu takdim edilerek bu husustaki literatür gözden geçirildi.

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bölümü Çalışmalarından.

\*\* Aynı Fakülte İç Hastalıkları Bölümü Öğretim Üyesi.

\*\*\* Aynı Fakülte Nöroloji Bölümü Öğretim Üyesi.

*Vaka Takdimi*

R. G. (968206). 34 yaşındaki erkek hasta 27.10.1978 tarihinde baş ağrısı, sarılık ve koyu renkte idrar yapma şikayeti ile yatırıldı. Hastanın ilk defa 1977 senesinde baş ağrısı nedeni ile yattığı bir hastanede, aniden idrarı kırmızı renkte gelmeye başlamış, bu esnada gözündeki ve vücudunda sarılık olduğunu farketmiş. Yapılan tetkikler sonucunda kesin bir tanı konulmamış. Bundan bir müddet sonra sağ hemipleji geçirmiş. Serebral anjiyografi yapılmış, normal olduğu söylenmiş. Yapılan fizik tedavi ile semptomlarında önemli derecede gerileme olmuş. Aynı tarihten itibaren Grand-Mal tipinde epilepsisi olmaya başlamış.

**Fizik İncelemede:** A: 36.5°C, nabız 78/dakika ve KB 120/80 mmHg olarak bulundu. Cilt ve mukozalar soluk ve ikterikti. Dalak kosta kenarını 3 cm geçmekte idi. Göz dibi incelenmesinde biletaral temporal siliklik mevcuttu. Görme alanı incelenmesinde sağ homonim hemianopsi bulundu. Sağ taraf ekstremitelerinde % 20-30 oranında kuvvet kaybı ve sağ hemihipoestezi mevcuttu.

**Laboratuvar İncelemede:** Hb % 6 gm, BK sayısı 8400/mm<sup>3</sup>, retikülosit sayısı 120.000/mm<sup>3</sup> olarak bulundu. Periferik yaymada eritrositler, normokrom normositler idi, orta derecede anizozitoz ve polikromazi vardı, trombositler boldu. Kemik iliğinde normoblastik eritrosit hiperplazi saptandı. Serum demiri % 106 ugm, serum demir bağlama kapasitesi % 309 ugm olarak bulundu. Direkt ve indirekt Coombs testi negatif idi. Kanda haptoglobulin düzeyi sıfır olarak bulundu. Otohemoliz, osmotik fragilite ve hemoglobin elektroforezi normal olarak rapor edildi. Hemoglobin F düzeyi % 2 olarak bulundu. G6PD düzeyi normaldi. Sickling testi ve soğuk aglutininler negatif idi. Şeker su testi negatif olarak bulundu.

Kan üre azotu, kan şekeri ve karaciğer fonksiyon testleri normal sınırlarda idi. Antinükleer antikor testi negatif olarak bulundu. Bilgisayarlı beyin tomografisinde, beyinde multiple infarkt sahalarının bulunduğu rapor edildi.

Hasta, nedeni bulunamayan hemolitik anemi kabul edilerek splenektomiye verildi. Ancak hasta ameliyattan yararlanmadı. İdrarının koyu renkte gelmeye devam etmesi nedeni ile hemoliz testleri tekrarlandı. Eritrosit ömrü yarılanma zamanı (T 1/2) 10 gün olarak bulundu. Yapılan ferrokinetik çalışmalar sonunda plazma demir klerensi t 1/2 30 dakika (normal 60-120 dakika), demirin eritrositlere inkorporasyonu 7 ve 9. günlerde % 103 ila % 87 olarak tespit edildi.

Değişik iki laboratuvarında yapılan şeker-su, asidifiye serum ve kantitatif sukroz hemoliz testi pozitif olarak bulundu. Bu testlere dayanılarak paroksismal nokturnal hemoglobin-üria tanısı kondu. Hasta günde 300 mg epđantoin ve 2.5 mg folik asid reçetesi ile taburcu edildi. Kontrol muayenesinde hemoglobin % 10 mg olarak bulundu. Günde 30 mg Fluxymesteron tedavisine başlandı. Hasta halen kontrolümüz altında bulunmakta olup, çeşitli tedavi yöntemlerini uygulamayı düşünmekteyiz.

### *Tartışma*

Paroksismal nokturnal hemoglobinüria (PNH) stem hücrelerinin klonal bir hastalığıdır.<sup>8</sup> Bu nedenle membran bozukluğu ve komplemana aşırı duyarlılık yalnız eritrositlerde olmayıp, lökosit ve trombositler de komplemanın litik etkisine karşı oldukça duyarlıdır.<sup>9</sup> PNH akkiz bir hastalıktır. Hastalıkta semptomlar oldukça değişik olup, tanı ancak hastalık için spesifik olan testlerin pozitif olmasına dayanılarak konulabilir. Gerçekten hastamızda, başlangıçtan beri hemolitik anemi bulgularının pozitif olmasına karşın, kesin tanı ancak sukroz-hemoliz ve asidifiye serum testlerinin pozitif olduğu saptandıktan sonra konulabilmiştir. Splenektomiden önce yapılan şeker-su testi kanımıza göre, teknik nedenlerle negatif bulunmuştur. PNH da tanı güçlüğüne literatürde de işaret edilmiştir. Bu vakalarda tanı ortalama olarak semptomların başlamasında itibaren 2 1/2 yıl ila 3 yıl sonra konulabilmektedir. Bir olguda semptomların başlamasından 16 yıl sonra katı tanı konulabilmiştir.<sup>10</sup>

Hastamızın ilginç yönü nörolojik semptomların ön planda olmasıdır. Hastanın takibi esnasında baş ağrısı daima belirgindi. Nörolojik incelemede sağ hemiparezi, sağ hemihipoestezi ve görme alanı incelenmesinde sağ homonim hemianopsi tespit edildi. Bu bulguların serebrovasküler olaylara ve muhtemelen beyin damarlarındaki tromboza bağlı olması çok kuvvetli bir ihtimaldir. Bilgisayarlı beyin tomografisinde yaygın infarktüs alanlarının saptanması bu kanımızı pekiştirmektedir.

Hematoloji kitaplarında, paroksismal nokturnal hemoglobinüriada (PNH), nörolojik semptomların sıklıkla görülebileceği ve olguların çoğunda ölüm nedeni olabileceği kayd edilmişse de, literatürde, bu husus üzerinde çok az çalşılmıştır.

Ham tarafından rapor edilen bir PNH'lı hastada, ölümünden üç ay kadar önce, sol hemipleji idrar ve feçes inkontinansı oluşmuş, otopside sağ internal kapsül ve klaustrumda geniş bir sahada, kistik yumuşama tespit edilmiş, aynı hastada serebral korteksin küçük bir sahasında yumuşama gözlenmiştir. Her ne kadar, yazar, serebral ven veya arter-

lerdeki değişikliklerden bahsetmemişse de, tanımdan olayın daha ziyade arteriyel sistemde olduğu anlaşılmaktadır.<sup>11</sup>

Ham ve Horask tarafından rapor edilen başka bir olguda ise yapılan bir ameliyattan üç hafta sonra sol hemipleji teşekkül etmiş, ölümden sonra yapılan otopside sağ serebral arterin tıkalı olduğu bulunmuştur.<sup>12</sup>

Scott ve arkadaşlarının bir olgusunda 45 dakika süren şiddetli baş ağrısını takiben hasta 8 gün sonra pyelonefritten ölmüştür. Yapılan otopside sol temporoparietal vende tromboz tesbit edilmiştir.<sup>13</sup>

Crosby tarafından gözden geçirilen 180 vakalık bir seride 4 vakada epilepsi ve 4 vakada geçici psikotik episodlar varmış. Hastamızda bu belirtilerin bir arada görülmesi oldukça ilginç görülmektedir.<sup>14</sup>

Johnson ve arkadaşlarının tarif ettiği olguda ise sağ hemipleji olmuş, otopside, serebral venöz damarlarda ve superior sagittal sinusta tromboz bulunmuştur.<sup>15</sup>

Dacie ve Lewis tarafından yayınlanan 80 vakalık bir seride, 3 olguda nörolojik semptomlar bulunmuştur.<sup>10</sup>

Paroksizmal nokturnal hemoglobin-üride görülen trombozun patogenezi açık değildir. Bazı müellifler intravasküler hemoliz sonucu eritrositlerden çıkan tromboplastik materyalin tromboza neden olduğunu ileri sürmüşlerdir.<sup>1</sup> Ancak hastalardaki komplemana duyarlı trombositlerin trombotik hadiseyi başlatması daha kuvvetli bir ihtimal olarak görülmektedir.<sup>16</sup> Bazı olgularda ise eritrosit stromalarının damarları tıkaması mümkündür.

Sonuç olarak, paroksizmal nokturnal hemoglobin-ürüde serebral vasküler tromboz olması nadir olmayıp, ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. Ancak bu hususta literatürde iyi dökümanite edilmiş olgu sayısı çok azdır.

### Özet

Nörolojik ve psikişik bulguların ön planda olduğu bir paroksizmal nokturnal hemoglobinüri olgusu takdim edildi. İlgili literatür gözden geçirildi.

### KAYNAKLAR

1. Strübing, P.: Paroxysmale Hemoglobinurie. Deutsch. Med. Wochenschr. 8:1, 1882.
2. Marchiafava, E.: Anemia emolitica con emosiderinuria perpetua Policlinico (Med) 18: 241, 1931.

3. Beal, P. W., Kronenberg, H., Firkin, B. G.: The syndrome of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Am. J. Med.* **37**: 899, 1964.
4. Wendell, F. R.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria in aplastic anemia. *Clin. Haematol.* **7**: 541, 1978.
5. Hartmann, R. C., Jenkins, D. E., McKee, L. C., Heysell, R. M.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Clinical and laboratory studies relating to iron metabolism and therapy with androgen and iron. *Medicine* **45**: 331, 1966.
6. Leibowitz, A. I., Hartmann, R. C.: The Budd-Chiari Syndrome and paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *Brit J. Haematol.* **48**: 1, 1981.
7. Wintrobe, M. M., et al.: *Clinical Hematology*. 7 th ed., Philadelphia Lea and Febiger, 1974.
8. Oni, S. B.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Evidence for monoclonal origin of abnormal red cells. *Blood* **36**: 145, 1970.
9. Aster, R. H., Enright, S. E.: A Platelet and granulocyte membrane defect in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Usefulness for the detection of platelet antibodies. *J. Clin. Invest.* **48**: 1199, 1969.
10. Dacie, J. V., Lewis, S. M.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Clinical manifestations, haematology, and nature of the disease. *Ser. Haematol.* **3**: 3, 1972.
11. Ham, T. H.: Chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Arch. Intern. Med.* **64**: 1271, 1939.
12. Ham, G. C., Horack, H.M.: Chronic hemolytic anemia with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Arch. Intern. Med.* **67**: 735, 1941.
13. Scotte, R. B., Robb-Smith, A. H. T., Scowen, F. F.: The Marchiafava-Micheli syndrome of nocturnal hemoglobin-uria. *Quart. J. Med.* **7**: 95, 1938.
14. Crosby, W. H.: Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: Relation of the clinical manifestations to underlying pathogenic mechanisms. *Blood.* **8**: 769, 1953.
15. Johnson, R. V., Kaplan, S. R., Blailock, Z-B.: Cerebral venous thrombosis in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Marchiafava-Micheli Syndrome. *Neurology* **20**: 681, 1970.
16. Williams, W. J., Beutler, E., Erslev, A. J., Rundles, R. W.: *Hematology*. Mc Graw Hill Book Company, 1972.

# Erkek Çocukta Fokal Dermal Hipoplazi\*

(Goltz Sendromu)

**Dr. Ergül Tunçbilek\*\* / Dr. Fikriye Sarıkayalar\*\*\* /  
Dr. Sevgül Bilgi\*\*\*\* / Dr. Melda Çağlar\*\***

Fokal dermal hipoplazi (FDH), dermis dahil mezodermal ve ektodermal yapıların yaygın bozukluğu ile karakterize nadir görülen bir hastalıktır.<sup>1</sup> Dermisin hipoplazisi sonucu, buranın normal yağ hücreleri ile dolması en önemli bulgudur. Etyolojisi hâlen bilinmemektedir.

1970'de Goltz ve arkadaşları,<sup>2</sup> (FDH) nin x linked dominant veya geçiş şekli cinsiyet ile kısıtlı otosomal dominant kalıtım gösterdiğini ileri sürmüşlerdir.

Literatürde rapor edilen 69 vakanın yalnız 8'i erkektir.<sup>3-5</sup> Hastane-mizde FDH tanısı koyduğumuz diğer bir erkek hastayı nadir görülmesi nedeniyle takdim ediyoruz.

## Vaka Takdimi

F. N. (H. Ç. H Prot. No: 1245119) 5 aylık erkek çocuğu, hastane-mize 8.10.1980'de gözlerinin kapalı olması ve öksürük yakınması ile getirildi.

**Hikâyesinden:** 27 yaşındaki annenin 5. hamileliğinden ikiz eşi olarak doğduğu, göz kapaklarında siğile benzer oluşumların bulunduğu, başının sağ tarafında saçlarının olmadığı öğrenildi. Diğer ikizin, kız ve sağlıklı olduğu öğrenildi. Ailede benzer hastalık yoktu. Anne baba arasında II° den akrabalık mevcuttu.

**Fizik Muayenede:** Ağırlık: 4.400 kg, Boy: 60 cm, Baş çevresi: 39 cm (3 Percentil), Ateş: 37°C, Nabız: 120/dk, Solunum: 25/dk, sağ kolda arteriyel kan sabıncı 110/80 mmHg, femoral arter nabız + idi.

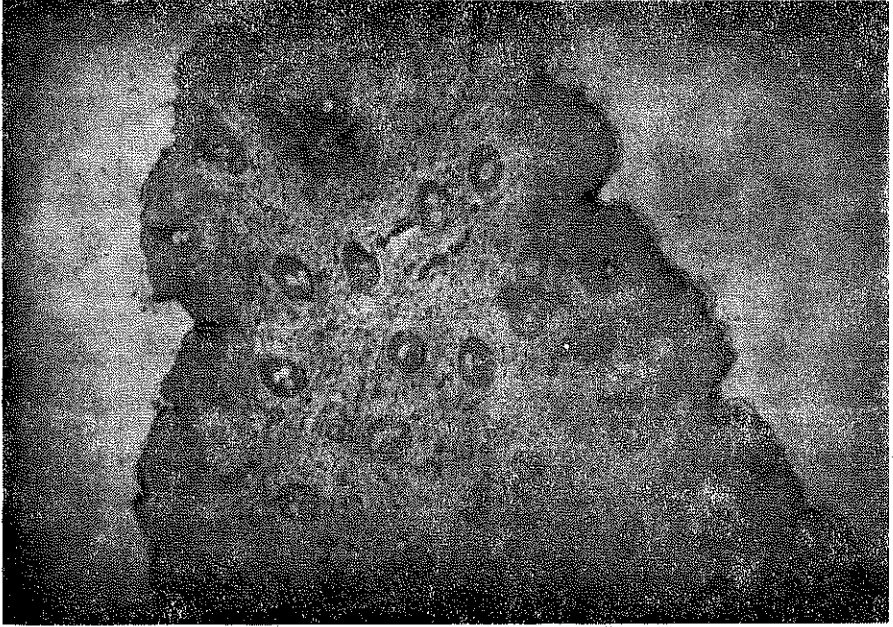
\* Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Tıp Merkezi ve Göz Bölümü Çalışmalarından.

\*\* Aynı Fakülte Pediatri Bilim Dalı Profesörü.

\*\*\* Aynı Fakülte Çocuk Kardiyolojisi Doçenti, Pediatri Öğretim Görevlisi.

\*\*\*\* Aynı Fakülte Göz Bilim Dalı Doçenti.

Göz kapaklarından çıkarılan papüloomatöz oluşumların histopatolojik incelemesinde ise (Şekil 4), epidermisde akantosis ve papillomatosis mevcuttu. Epidermis altında ise gevşek kollajen lifler ve kapillerler görülmekte idi. Bu bulgular kutanöz tag veya yumuşak fibrom ile uyumlu olarak yorumlandı.



Şekil 4

Gözden çıkarılan papüloomatöz oluşumların histopatolojik incelemesinde, epidermiste akantosis ve papillomatosis görülmektedir (H + E X 150).

#### *Tartışma*

Fokal dermal hipoplazi, 1962'de Goltz ve arkadaşlarının tarif ettiği diğer konjenital defektlerle beraber karakteristik deri bulgularının bulunduğu bir hastalıktır.<sup>6</sup>

Dermisin hipoplazisi sonucu, buranın yağ hücreleri ile dolması ve yer yer fıtıklaşmalar göstermesi, hastalığın en önemli bulgusudur. Atropik deri bölgeleri, retiküler görünümlü hipo veya hiper pigmentasyon gösteren yerler, telenjektazi, konjenital deri yoklukları, anjiofibromolar ve özellikle mukozal ve deri birleşim bölgelerinde bulunan papüloomatöz oluşumlar diğer deri bulgularıdır.

Parsiyel alopesi, terleme bozuklukları, distrofik tırnaklar bulunabilir. FDH de sindaktili, klinodaktili, polidaktili, skolyoz gibi iskelet



anomalileri de saptanabilir. Sık olarak kolobom, strabismus, nigtagmus ve mikroftalmi gibi göz bulguları olabilir. Bazı hastalarda gelişme geriliği, diş bozuklukları, yumuşak doku anomalileri de vardır. Mental gerilik nadiren bulunabilir.

1979'da belirgin asimetric malformasyonlarla beraber o tarafta diafragma hernisi olan bir vaka da neşredilmiştir.<sup>5</sup>

Neşredilen vakaların az da olsa bir kısmının akrabalarında sendromla uyumlu bazı konjenital anomalilerin ve deri bozukluklarının görülmüş olması sendromun kalıtsal olduğunu düşündürmektedir.<sup>5</sup>

Bildirilen vakalar arasında kızların daha çok oluşu ve bu ailelerde normalde beklenenden daha fazla düşük olduğunun bildirilmesi nedeni ile tam "expresse olmuş" sendromun, erkeklerde öldürücü olduğunu düşündürmüştür. Neşredilen vakalardan aile hikâyeleri ile ilgili olarak elde edilen bilgiler, sendromun X-linked dominant veya X-limited otozomal dominant kalıtım gösteren bir genle geçtiğini düşündürmektedir. Bununla beraber hem genin "expressivite" sinin çok değişik olması, hem de bu konuda elde bulunan bilgilerin yetersizliği nedeni ile bu düşünceleri kanıtlamak mümkün olmamaktadır. Bundan dolayı sendromda poligenik bir kalıtımın da söz konusu olabileceğini ileri sürenler vardır.

Vakamızda yakın anne-baba akrabalığının bulunuşu otozomal resessif bir kalıtımı akla getirebilirse de toplumumuzda akraba evliliğinin yüksek görülmesi ve daha önce neşredilen vakalarda akrabalığın nadiren bildirilmiş olması nedeni ile bu bulgunun tesadüfi olduğunu düşünmekteyiz. Ailede ve kardeşlerinde benzer hikâyenin olmaması ve hastamızın tek veya çift yumurta ikizi olduğu hakkında bilgilerimizin kesin olmaması nedeni ile bu konuda daha ileri bir yorum yapmamız mümkün olmamaktadır.

Hastalığın ayırıcı tanısı konjenital poikiloderma, konnektif doku nevusleri, anhidrotik ve hidrotik ektodermal displaziler, Inkontinentia pigmenti, verrüköz deri lezyonları ve konjenital deri yokluğu olan vakalarla yapılmaktadır. Kesin tanı deri biyopsisi ile konabilir.

Hastamızın konjonktiva ve göz kapaklarında papüllomatöz oluşumların histolojik incelemesinde olduğu gibi, bu lezyonlar epidermiste azalma ve hiperkerotoz gösterebilirler. Hastalığın tedavisi genellikle semptomatik olmaktadır. Genetik danışma verilebilir.

Hastamızda kafada ve sağ popliteal bölgede hipoplazik deri bölgeleri göstermesi, sağ frontoparietal bölgede alopesinin mevcudiyeti, her iki konjonktiva ve göz kapaklarında papüllomatöz oluşumlarla beraber

şişlikler kendiliğinden iyileşmiş. İki yıl önce yine bacaklarında ve kollarında ağrılı şişlikler ortaya çıkmış. Lezyonlardan yapılan biyopside vaskülit saptanmış. 2 sene önce geçirdiği iridosiklit'e ait semptomlar dışında başka husus belirtilmedi.

**Fizik Muayenede:** Ateş = 36.3°C, Nabız = 88/dk, ritmik, Kan basıncı = 100/60 mmHg idi. Sağ el 3. parmak ucunda ve sol el 2. ve 3. parmak ucunda tırnak ile derinin birleşim yerinde enfekte yaralar mevcuttu. Sağ bacak lateral malleol üzerinde 6x4 cm lik ülser yara, sol bacak lateral malleol üzerinde iyileşmiş yaraya ait skar dokusu mevcuttu. Sağ dirsek ön yüzünde 4x5 cm çaplarında sert hareketli kitle palpe edildi. Sağ supraklaviküler bölgede 2x1 cm ve 4x5 cm çaplarında iki adet sağ aksiller bölgede 2x1 cm çaplarında iki adet, her iki inguinal bölgede 2x1 cm lik 1'er adet lenfadenopati saptandı.

**Laboratuvar İncelemede:** Hb: % 13.20 gr., Beyaz küre: 10.400/mm<sup>3</sup>, hematokrit: % 40, Sedimentasyon: 66 mm/saat idi. Formül normal sınırlarda idi. İdrar tetkiki normaldi. PPD: 27 mm olarak bulundu. BUN: % 15 mg, Kreatinin: % 0.6 mg, Kreatinin klerensi 118 ml/dk. idi. Kan elektrolitleri, karaciğer fonksiyon testleri normaldi. Antinükleer antikor tayini, latex testi, Au antijeni ve anti Au antikoru negatif bulundu. Akciğer grafisinde üst ve orta mediastende bilateral kitle (muhtemelen lenfadenopatiye bağlı) saptandı. Bacak yara kültüründe staf. koagülaz (+) cinsi bakteri üretildi. Deri biyopsisinin sonucu IgG tipi immün kompleks vaskülit'i ile uyumlu olarak rapor edildi. Protein elektroforezinde diffüz tipte hipergammaglobulinemi saptandı.

IgG % 2820 mg (Nor: % 800-1800 mg), IgA % 510 mg (Nor: % 90-450 mg), IgM % 282 mg (Nor: % 60-250 mg) idi.

Serumda immün kompleksler % 45 artmıştı. Serum C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub>, CH<sub>50</sub> normaldi. Supraklaviküler lenfadenopati biyopsisinin histopatolojik incelemesi sonucu tüberküloz ile uyumlu granüloamatöz lenfadenit saptandı.

**Klinik Seyir:** Bacağındaki enfekte yarası lokal tedavi ile iyileştirildi. Lenf bezinin biyopsisi sonucunda tbc saptanmış olduğu için 300 mg INH, 600 mg Rifampisin, 1000 mg Ethambutol, 1 gr Streptomisin, 3 gr pirazinamid ile antitüberküloz tedaviye alındı. Tedaviye başlandıktan sonra 1 hafta içinde lenfadenopatileri küçülmeye başladı. 1 ay sonra kollarındaki ve bacaklarındaki ağrılı nodüller kayboldu, el ve ayaklarındaki yaralar tamamen düzeldi. Daha sonra INH ve rifampisin ile tedavisine devam edilen hasta taburcu olmasından 6 ay sonraki kontrolunda hiçbir yakınması olmayıp, fizik muayenesi eski yaraların skatrisleri dışında tamamen normaldi.

### Tartışma

Tüberküloz'daki deri bulgularını primer deri tbc ve tüberküloid'ler olmak üzere iki kısımda inceleme olanaklıdır.<sup>2-10</sup> Primer deri tüberkülozunda tbc basilinin lezyondan üretebilme özelliği dışında biyopside tipik tbc histopatolojisi saptanır. Lupus vulgaris, tüberkülosis kutis verrukoza, skrofuloderma, tüberkülosis kutis orifisialis, tüberküloz şankrı primer deri tbc tipleridir. Hastamızdaki lezyonların tipi, yerleşme bölgeleri primer deri tbc'u ile uyumlu olmadığı gibi, lezyonun histopatolojisinde tbc için gerekli değişikliklerinde bulunmaması bu düşüncemizi desteklemektedir.

Hastamızdaki değişikliklerin tüberküloid ile ilişkisi daha kolay ortaya konabilmektedir. Tüberküloid'ler tbc'a allerji sonucunda oluştuğu kabul edilen, lezyonda tbc basilinin üretilmediği durumlardır. Vücutta bir yerde tbc odağı bulunur, ancak bu odağın aktif olması şart değildir. Eritema induratum (Bazin hastalığı), papulonekrotik tüberküloid, liken skrofuloserum, lupus miliaris disseminatus faciei tüberküloid tiplerini oluşturmaktadırlar. Tüberküloidlerin ortak histopatolojik özelliği kazeifikasyon nekroz'lu tüberküloz'un varlığıdır. Eritema induratum ve papulonekrotik tüberküloid'te tüberkülozlara ek olarak vaskülit saptanır. Bu iki tipte vaskülit sonucu ülserler gelişebilir. Olgumuzda aktif tbc lenfadenit'inin yanısıra vaskülit ve ona bağlı ülserler saptanmıştır. Ancak lezyonların tüberkülittekinin yerlerine ve tiplerine uymamasının yanısıra kazeifikasyon nekrozlu tüberküloz da saptanmamıştır. Olgumuzda periarteritis nodosa, allerjik granülomatosis, Wegener granülomatosis'i ve dev hücreli vaskülit'in klinik ve laboratuvar bulguları özellikle histopatolojik-saptanmadığına göre tek olasılık hipersensitivite vaskülitidir. Hipersensitivite vaskülit'ine yol açan klasik nedenleri (yazımızın giriş kısmında değinilen) oldukça ayrıntılı laboratuvar incelemeleri ile ekarte ettik. Bu nedenler arasında sayılan çeşitli ilaçlara bağlı olarak oluşabilen vaskülit tabloları pratikte sorun teşkil eden faktörlerdir. Ancak hastanın ilaç alınma öyküsünün bulunmaması, lezyonların 4 yıl önce başlaması, hastanede gözlemi sırasında herhangi bir ilacın kullanılmadığı dönemde de lezyonların devamı etyolojide ilaç faktöründen uzaklaştırmaktadır. O halde en makul olasılık tbc'a bağlı hipersensitivite vaskülitidir. Hastada aktif tbc odağının saptanmış olması, daha ziyade kapillerleri tutan vaskülit-eozinofil infiltrasyonu ile birlikte, serumda immünkomplekslerin artmış olması, anti-tbc tedavi ile lezyonların hızla düzelmesi, 6 ay sonraki kontrolunda da herhangi bir lezyonun bulunmaması bu kanımızı teyit etmektedir. Bilgimize göre bu olgu "tbc'a sekonder hipersensitivite vaskülitini ile seyreden ilk olgudur.

*Özet*

Tüberküloz'a sekonder hipersensitivite vaskülit'i olan bir olgu takdim edildi. Tüberkülozdaki deri bulguları olgu ile birlikte tartışıldı.

*KAYNAKLAR*

1. Mannik, M. M., Gilliland, B. C.: Vasculitis. In, Harrison's principles of Internal Medicine. 9 th. edition. Mc Graw-Hill Book Company, 1980, s. 351.
2. Moschella. S. L., Pillsbury, D. M.: Benign Reticuloendothelial diseases. In, Dermatology. Volume 1. W. B. Saunders Company Philadelphia. 1975, s. 798.
3. Demis. D. J., Dobson, R. L., Mc Guire, J.: Clinical dermatology. Volume 3. unit 16-26. Harper and Row, 1977, s. 20.
4. Tat. A. L., Akçabay. A., Erbakan. N., Aksungur, L.: Deri ve Zührevi Hastalıklar Ders Kitabı. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınlarından 1970, s. 93-235.
5. Kurtis, B., Musher. D.: Cutaneous infection of 40 years duration. Hospital Practice. November 1979, s. 150.
6. Singarayar, J. J., Wimalasena, P.: Tuberculosis of the liver presenting as peripheral vascular disease. Tubercle. 59: 201, 1978.
7. Bartsokas, S. K., Stratigos, J., Archimandritis, A., Rigatos, G., Begietı, S.: Nodular vasculitis of tuberculous origin in an elderly women. Brit. Med. J. 1: 1592, 1976.
8. Sibbald, R. G., Roberts, J. T., Rosenthal, D.: Cutaneous vasculitis. Can. Med. Ass. J. 118: 142, 1978.
9. Abramson, D. I.: Vascular disorders of the extremities. Second edition. Harper and Row, 1974, s. 167.
10. Montgomery, H., O'leary, P. A., Barker, N. W.: Nodular vascular diseases of the legs: Erythema induratum and allied conditions. In, Collected papers of the Mayo Clinic and the Mayo Foundation Vol: 36 W. B. Saunders Company. Philadelphia and London 1945, s 461

# Deneysel Nefrotoksik Akut Böbrek Yetmezliği Oluşumuna Potasyum ve Propranolol'un Etkisi\*

**Dr. Çetin Turgan\*\* / Dr. Şali Çağlar\*\*\* / Dr. Ünal Yasavul\*\*\*\***

**A**kut böbrek yetmezliği günümüzde hekimin karşılaştığı en ciddi sorunlardan birisi olmaya devam etmektedir. Hastalık klinikte prerenal, renal ve postrenal nedenlerle oluşabilir. Prerenal ve postrenal nedenlerin düzeltilmesi ile akut böbrek yetmezliği tablosu süratle ortadan kalkar. Postiskemik veya nefrotoksik akut böbrek yetmezliği (akut tübüler nekroz), renal parankimal hastalıklar ve renal vasküler obstrüksiyon akut böbrek yetmezliğinin renal nedenleri arasındadır.

Postiskemik ve nefrotoksik akut böbrek yetmezliği patojenezinde üstünde en çok durulan mekanizmalar şunlardır:

- 1- Tübüler obstrüksiyon,
- 2- Glomerüler filtratın hasara uğrayan tübüler epitelden geri difüzyonu,
- 3- Renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonu ve afferent glomerüler arterioller vazokonstriksiyon,
- 4- Ultrafiltrasyon koefisientinde azalma.

Akut böbrek yetmezliği oluşumunda çağdaş anlayışa ulaşana dek geçmişte çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Özellikle son 15 yıldır değişik deneysel modeller üzerinde yapılan yoğun çalışmalara karşın hastalığın patojenezinde görüş birliği sağlanamamıştır. Son yıllarda deneysel ve klinik akut böbrek yetmezliklerinde renin-anjiyotensin sisteminin aktivi-

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bilim Dalı Nefroloji Ünitesi Çalışmalarından.

\*\* Aynı Fakülte İç Hastalıkları Bilim Dalı Doçenti.

\*\*\* Aynı Fakülte İç Hastalıkları Bilim Dalı Profesörü.

\*\*\*\* Aynı Fakülte İç Hastalıkları Bilim Dalı Öğretim Görevlisi.

tesinde artma saptanması, bu sistemin akut böbrek yetmezliği patojenezindeki rolü üzerinde çalışmaların yoğunlaşmasına neden olmuştur.<sup>1-6</sup>

Sıçanlar üzerinde uyguladığımız bu deneysel çalışmamızda, uzun süre oral potasyum ve propranolol vererek renin-anjiotensin sisteminde oluşturulacak inhibisyonun akut böbrek yetmezliği oluşumuna etkisini incelemeyi amaçladık. Potasyum ve propranolol verilen çalışmaya esas alınmış sıçan gruplarının yanında, bir grup sıçana düşük sodyumlu diyet, diğer grup sıçana da normal sodyumlu standart diyet vererek, renin-anjiotensin sistemini inhibe etmek istediğimiz gruplarla, renin-anjiotensin sistem aktiviteleri artmış veya normal olduğunu düşündüğümüz grupların cıva klorür ( $HgCl_2$ ) injeksiyonundan sonra oluşan akut böbrek yetmezliklerinin değerlendirilmesini yaptık.

#### *Gereç ve Yöntem*

Çalışma vücut ağırlıkları 130-220 gram arasında olan, 8-12 aylık Wister sıçanları üzerinde uygulanmıştır. Her biri 12 sıçandan oluşan 5 grup olmak üzere 60 sıçan çalışmaya dahil edilmiştir. 1. grup kontrol olarak alınmış, diğer 4 gruba 4 ayrı diyet protokolu hazırlanmıştır. Bu diyet protokolleri, ticari olarak standart sıçan yeminden ibaret normal tuzlu diyet, özel olarak hazırlanmış tuzsuz diyet, içme suyu olarak çeşme suyu yerine % 2'lik KCl içeren diyet ve standart sıçan yemine propranolol ilavesi yapılmış diyet şeklinde düzenlenmiştir.

Standart sıçan yeminin içerdiği sodyum ve potasyum konsantrasyonlarının saptanması için, belirli miktarda yem toz haline getirildikten sonra ısıya dayanıklı cam kap içinde beyaz kül haline getirilinceye kadar ısıtılmış ve 0.01 N. HCl solüsyonunda eritildikten sonra flame photometer'da (Model 243, Instrumental Laboratory) ölçümler yapılmıştır. Bu yöntemle 1 gram standart sıçan yeminin 25 mgr sodyum ve 30 mgr potasyum içerdiği saptanmıştır. Sıçanların günde ortalama olarak 5 gr yem yedikleri izlenerek bir sıçanın günde aldığı sodyum miktarının 125 mgr, potasyum miktarının ise 150 mgr olduğu saptanmıştır.

Tuzsuz diyet uygulanan sıçan grubunun yemleri 100 gramında 120 mgr potasyum ve 30 mgr sodyum içerecek şekilde hazırlanmıştır. Sıçanların daha yumuşak kıvamdaki bu diyetten günde ortalama olarak 10 gr tükettikleri izlenerek, bir sıçanın günde aldığı sodyum miktarının takriben 3 mgr, potasyum miktarının 12 mgr olduğu hesap edilmiştir.

Diyet protokolu uygulanan 3. sıçan grubuna içme suyu olarak çeşme suyu yerine % 2'lik KCl solüsyonu verilmiştir. Bu hayvanlar standart sıçan yemlerini almaya devam etmişlerdir.

Sonuncu sıçan grubunun standart yemleri su ile karıştırılarak hamur haline getirildikten sonra, toz haline getirilmiş propranolol kilograma 10 mgr olacak şekilde hesap edilerek ilave edilmiş ve iyice karıştırılmıştır. Propranolol içeren yemler ufak plastik kaplar içinde her gün hesap edilen miktarlarda sıçan kafeslerine konmuş ve tam olarak tüketildiği izlenmiştir.

Değişik diyet düzenlemeleri sıçan gruplarına 3 hafta süre ile uygulanmıştır. İzleme kolaylığı yönünden her defasında 2 sıçan grubunda çalışılmıştır. 3 haftanın sonunda kilograma 10 mgr olacak şekilde  $HgCl_2$  solüsyonu (1 ml izotonik tuzlu su içinde 12 mgr  $HgCl_2$  içeren solüsyon hazırlanmıştır) sıçanların sırt derisi altına enjekte edilmiştir.  $HgCl_2$  verilmesinden 48 saat sonra eter anestezisi altında intrakardiyak ponksiyonla BUN ve kreatinin tayinleri için kan alınmış ve serumları ayrılarak saklanmıştır. 48 saatlik süreç içinde KCl verilen grup hariç sıçanların daha önceki diyetlerine devam edilmiş, KCl grubuna ise oligürik veya anürik dönemde hiperkalemik ölümlere mani olmak gayesi ile standart sıçan yemi verilmiştir.

BUN tayinleri modifiye Folin ve Wu yöntemi ile spektrofotometrik (Spectronic 20, Baush ve Lomb) olarak yapılmıştır.<sup>7</sup> Serum kreatinin konsantrasyonları "Jaffe reaction" prensibini dayanan modifiye Folin ve Wu yöntemi ile spektrofotometride (Spectronic 20, Baush ve Lomb) hesap edilmiştir.<sup>8</sup>

İstatistiksel değerlendirme ortalamalar arası fark testi uygulanarak yapılmıştır.

### *Bulgular*

Kontrol ve akut böbrek yetmezliği oluşturulan sıçanların BUN ve serum kreatinin değerleri Tablo I ve II'de gösterilmiştir. KCl ve propranolol verilen sıçan gruplarından ikişer sıçan çalışmadan çıkarılmıştır.

Sağlam kontrol sıçanlarla akut böbrek yetmezliği oluşturulmuş diğer sıçan gruplarının BUN konsantrasyonları arasındaki fark çok anlamlı bulunmuştur ( $P < 0.001$ ). Akut böbrek yetmezliği oluşturulmuş sıçanların BUN ortalamalarının kendi aralarında karşılaştırılmalarında şu sonuçlar elde edilmiştir. Standart diyet alan sıçanlarla, düşük sodyumlu diyet alan sıçanların BUN'leri arasında fark önemli ( $P < 0.010$ ) standart diyet alan grup ile KCl verilen sıçanlar arasındaki fark önemli ( $P < 0.010$ ), standart diyet ile propranolol verilenler arasındaki fark önemli ( $P < 0.050$ ), düşük sodyumlu diyet alan grup ile KCl alan grup arasında fark önemli ( $P < 0.001$ ), düşük sodyumlu diyet ile propranolol verilenler arasında fark önemli ( $P < 0.001$ ), KCl alanlarla propranolol verilenler arasındaki fark ise önemsiz ( $P > 0.100$ ) bulunmuştur.

TABLO I  
KONTROL VE AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARIN BUN DEĞERLERİ

Sıçan No	Sağlam kontrol sıçan grubu	Standart diyet alan sıçan grubu	Sodyumdan kasıtlı diyet alan sıçan grubu	% 2 KCl solüsyonu verilen sıçan grubu	Propranolol verilen sıçan grubu
1	20 mgr/dl	167 mgr/dl	188 mgr/dl	159 mgr/dl	-
2	15	151	211	135	135
3	13	189	195	-	158
4	17	162	202	120	144
5	21	191	222	105	-
6	14	174	244	166	120
7	16	173	224	175	164
8	18	160	254	117	168
9	12	138	173	-	173
10	15	211	204	111	162
11	13	178	168	134	140
12	13	155	153	151	149
Ortalama	15.5 ± 0.8	170.7 ± 5.7	203.1 ± 8.7	137.3 ± 7.7	151.3 ± 5.2



TABLO II  
KONTROL VE AKUT BÖBREK YETMEZLİĞİ OLUŞTURULMUŞ SIÇANLARIN SERUM KREATİNİN DEĞERLERİ

Siçan No	Sağlam kontrol siçan grubu	Standart diyet alan siçan grubu	Sodyumdan kısıtlı diyet alan siçan grubu	5.8 mgr/dl	2.5 mgr/dl	% 2 KCl solüsyonu verilen siçan grubu	Propranolol verilen siçan grubu
1	1.2 mgr/dl	5.0 mgr/dl	5.8 mgr/dl	2.5 mgr/dl	-	-	-
2	0.8	4.4	6.1	2.3	3.5	-	3.5
3	0.9	5.6	5.6	-	4.8	-	4.8
4	1.0	4.8	5.9	2.4	4.5	-	4.5
5	1.0	5.4	6.3	2.2	-	-	-
6	0.8	4.7	6.4	3.1	3.0	-	3.0
7	0.8	5.3	6.3	3.3	3.8	-	3.8
8	0.8	5.2	6.4	2.9	4.3	-	4.3
9	0.7	3.3	5.2	-	4.1	-	4.1
10	1.0	6.5	5.8	2.1	4.3	-	4.3
11	0.8	5.5	5.8	3.0	3.7	-	3.7
12	0.6	4.9	5.6	3.2	3.9	-	3.9
Ortalama	0.8 ± 0.4	5.0 ± 0.2	5.9 ± 0.1	2.7 ± 0.1	3.9 ± 0.1		3.9 ± 0.1

Sağlam kontrol sıçanlarla akut böbrek yetmezliği oluşturulmuş diğer grupların serum kreatinin değerleri ayrı ayrı karşılaştırıldığında fark hepsinde önemli bulunmuştur ( $P < 0.001$ ). Normal sodyumlu standart diyet alan sıçanlarla, düşük sodyumlu diyet alan sıçanların serum kreatininin kontrasyonlarının karşılaştırılmasında fark önemli ( $P < 0.010$ ), standart diyet ile KCl solüsyonu alanlar arasındaki fark önemli ( $P < 0.001$ ), standart diyet ile propranolol alanlar arasındaki fark önemli ( $P < 0.010$ ), düşük sodyumlu diyet alan grup ile KCl solüsyonu alan gruplar arasındaki fark önemli ( $P < 0.001$ ), düşük sodyumlu diyet ile propranolol verilenler arasındaki fark önemli ( $P < 0.001$ ), KCl solüsyonu verilen grup ile propranolol verilen grup arasındaki fark önemli ( $P < 0.001$ ) bulunmuştur.

### *Tartışma*

Uzun süreli tuz yüklemenin sıçanları glycerol, dichromate, uranyl nitrate ve cıva klorür gibi nefrotoksik maddelere karşı akut böbrek yetmezliğinden koruduğu gösterilmiştir.<sup>9, 10-12</sup> Sodyumdan düşük diyetle tutulan sıçanlarda ise akut böbrek yetmezliği daha şiddetli olarak oluşmaktadır.<sup>13</sup> Kronik tuz yüklemesinin sıçanları akut böbrek yetmezliğinden koruması, bu hayvanların böbreklerinden renin yapımı ve salınmasındaki azalma ile ilgili olduğu son yıllarda üstünde çok durulan bir görüştür. Düşük sodyumlu diyetin uzun süre alınmasının insan ve hayvanlarda plazma renin aktivitesini arttırdığı ve böbreklerin jukstaklomerüler hücrelerinde hipertrofiye yol açtığı bilinmektedir.<sup>14-16</sup>

Çalışmamızda uzun süre sodyumdan kısıtlı diyet verdiğimiz sıçan grubunun  $HgCl_2$  ile akut böbrek yetmezliği oluşturduktan sonra tayin edilen BUN ve serum kreatinin konsantrasyonlarının, aynı doz  $HgCl_2$  verilerek akut böbrek yetmezliği oluşturulan normal tuzlu standart sıçan yemi verilen sıçan grubununkinden anlamlı olarak yüksek olması, sodyumdan kısıtlı diyet alan ve dolayısıyla renin aktiviteleri artmış olarak düşündüğümüz sıçan grubunda akut böbrek yetmezliğinin daha şiddetli olarak geliştiğini göstermektedir.

Plazma potasyum konsantrasyonunun renin salınmasını etkilediği ve diyetteki potasyum miktarının arttırılmasının renin salınmasında supresyona neden olduğu insanlarda ve deneysel hayvan çalışmalarında gösterilmiştir.<sup>14</sup>

Üç hafta süre ile içme suyu olarak % 2'lik KCl solüsyonu verilen sıçanların  $HgCl_2$  (10 mgr/kg) injeksiyonundan 48 saat sonra elde edilen serumlarında tayin edilen BUN ve kreatinin değerlerinin, normal tuzlu standart diyet alan ve aynı koşullarda akut böbrek yetmezliği oluştur-

lan sıçanlarınkinden anlamlı olarak daha düşük olması, potasyum yüklenen sıçan grubunda akut böbrek yetmezliğinin daha az şiddetle oluştuğunu göstermektedir. Bu bulgular potasyum yüklenmesinin sıçanları akut böbrek yetmezliğine karşı kısmen koruduğunu düşündürmektedir. Potasyum yüklemesinin renin-anjiotensin sistemini inhibe ettiği ve renal kortikal renin depleasyonu yarattığı gözönüne alınacak olursa, potasyumun akut böbrek yetmezliği oluşumu üzerine etkisini bu sistem aracılığı ile yapması olasıdır. Potasyumun renin salınmasını hangi mekanizma ile suprese ettiği kesinlik kazanmamıştır. Potasyum yüklenmesinin volüm ekspansiyonu oluşturmadığı kanıtlanmıştır.<sup>14</sup> Potasyumun jukstaglomerüler apparatus hücrelerine doğrudan etkisi en çok düşünülen olasılıktır.<sup>17</sup>

Flamenbaum ve arkadaşları 7 sıçandan ibaret deney grubuna uzun süre KCl yükleyerek plazma renin aktivitesinin ve renal renin konsantrasyonunun azaldığını ve 4.7 mgr/kg HgCl<sub>2</sub> injeksiyonundan sonra BUN konsantrasyonunun standart diyet alan diğer sıçan grubununkine göre anlamlı olarak düşük olduğunu saptamışlardır.<sup>17</sup> Düşük doz cıva klorürle oluşturulan akut böbrek yetmezliğindeki sonuçların tartışma konusu olabildiği belirtilmektedir.<sup>18</sup>

Sıçanlarda propranolol infüzyonun postiskemik akut böbrek yetmezliğinin şiddetini azalttığı gösterilmiştir.<sup>19-22</sup> Tavşanlarda propranolol infüzyonun postiskemik akut böbrek yetmezliği oluşumuna karşı yararlı etkileri saptanmıştır.<sup>23</sup> Propranololun akut böbrek yetmezliği oluşumuna karşı bu etkisini renin-anjiotensin sistemi yolu ile renal vazokonstriksiyonu azaltarak yaptığı ileri sürülmüştür.<sup>21</sup> Denerve tavşan böbreğinde ise propranololun akut böbrek yetmezliğinin şiddetini azaltmada etkin olmadığı görülmüştür.<sup>23</sup> Propranolol infüzyonu ile oluşturulan beta adrenajik blokajın akut böbrek yetmezliği gelişimine etki mekanizmasının açık olmadığı fakat böbreklerden renin salınmasındaki supresyon yolu ile olmadığı görüşü bazı araştırmacılar tarafından ileri sürülmektedir.<sup>20, 22</sup> Gerçekten kısa süreli propranolol infüzyonunun plazma ve özellikle intrarenal renin aktivitesinde ne ölçüde supresyon yapacağı şüphelidir. Renine bağlı hipertansiyonlu hastalarda propranolol yeterli dozda verildiği takdirde maksimal antihipertansif etkisini 48-72 saat sonra göstermektedir.<sup>24</sup> Bu nedenlerle biz çalışmada, sıçanların plazma ve renal renin aktivitesinde etkin bir supresyon oluşturmak amacıyla propranololu oral yoldan uzun süre (günde 10 mgr/kg dozunda 3 hafta) kullandık.

HgCl<sub>2</sub> injeksiyonundan 48 saat sonra sıçanların ölçülen BUN ve serum kreatinin değerleri karşılaştırıldığında, propranolol verilen grupta akut böbrek yetmezliğinin normal tuzlu standart diyet alan sıçan grubuna göre daha az şiddette oluştuğu görülmektedir. Aynı parametreler

sodyumdan kısıtlı diyet alan sıçan grubu ile karşılaştırıldığında istatistiksel farkların daha da anlamlı olduğu belirlenmektedir. Bu sonuçlar uzun süre verilen propranololun sıçanlarda nefrotoksik akut böbrek yetmezliği gelişimi üzerine etkili olduğunu düşündürmektedir. Propranololun bu etkisinin renin-anjiotensin sisteminde yarattığı inhibisyon ile ilgili olması en büyük olasılık gibi görülmektedir.

Propranolol ve KCl verilen sıçan gruplarının karşılaştırılmasında ise, BUN değerlerinin istatistiksel olarak önemli bir fark göstermediği fakat serum kreatinin değerlerinin KCl verilen sıçan grubunda, propranolol verilen gruba göre daha düşük ( $P < 0.001$ ) olduğu saptanmıştır.

KCl ve propranolol verilen sıçan gruplarında  $HgCl_2$  injeksiyonu ile oluşturulan akut böbrek yetmezliğinin, normal sodyumlu standart diyet alan sıçan grubuna göre daha az şiddetle oluşmasına rağmen akut böbrek yetmezliğinden tam korunma sağlanamamıştır. Bu durumu açıklayabilecek iki olasılık akla gelmektedir. Birincisi, renin-anjiotensin sistemi tam olarak inhibe edilememiştir. Çalışmamızda plazma ve renal kortikal renin aktiviteleri saptanmadığından bu soruya kesin yanıt vermek olası değildir. İkincisi, renin-antiotensin sistemi akut böbrek yetmezliği oluşumunda tek patojenetik mekanizma değildir. Diğer mekanizmaların tek başlarına veya beraberce katkıları olabilir.

Sonuç olarak, renin-anjiotensin sistemini inhibe etmek amacıyla 3 hafta süre ile oral KCl ve propranolol verdiğimiz sıçan gruplarında,  $HgCl_2$  injeksiyonundan sonra gelişen akut böbrek yetmezliği, düşük sodyumlu ve normal sodyumlu standart diyet verilen sıçan gruplarından daha az şiddetle oluştu. KCl ve propranolol verilen sıçan gruplarında akut böbrek yetmezliğinin daha az şiddette gelişmesinin, bu maddelerin renin-anjiotensin sisteminde yarattığı inhibisyona bağlı olabileceği düşünüldü.

### Özet

Bu çalışma her biri 12 sıçandan oluşan 5 grup sıçan üzerinde uygulandı. 1. grup kontrol olarak seçildi. Diğer 4 gruba sırası ile normal sodyumlu standart diyet, düşük sodyumlu diyet, KCl solüsyonu içeren diyet ve propranolol ilavesi yapılmış diyet verildi. 3 hafta sonra sıçanlara  $HgCl_2$  injekte edildi ve 48 saat sonra BUN ve serum kreatinin ölçümleri yapıldı.

KCl ve propranolol verilen sıçan gruplarında akut böbrek yetmezliğinin, düşük ve normal sodyumlu diyet alan sıçan gruplarından daha az şiddetle oluştuğu saptandı. Akut böbrek yetmezliği en şiddetli olarak düşük sodyumlu diyet verilen sıçan grubunda oluştu. KCl ve proprano-

lol verilen sıçan gruplarında akut böbrek yetmezliğinin daha az şiddette gelişmesinin, bu maddelerin renin-anjiyotensin sisteminde oluşturduğu inhibisyona bağlı olabileceği düşünüldü.

#### KAYNAKLAR

1. Brown, J. J., Gleadle, R. I., Lawson, D. H., Lever, A. F., Linton, A. L., Mac Adam, R. F., Prentice, E., Robertson, J. I. S., Tree, M.: Renin and acute renal failure: Studies in man. *Br. Med. J.* 1: 253, 1970.
2. Thurau, K., Boylan, J. W., Mason, J.: Pathophysiology of acute renal failure. *Renal Disease* (Black, S. D., and Jones, N. F., eds), Blackwell Scientific Publications, 1979, pp. 64-92.
3. Oken, D. E.: Pathogenetic mechanisms of acute renal failure (vasomotor nephropathy). *Pediatric Kidney Disease* (Edelmann, C. M., ed.), Boston, Little, Brown and Co., 1978, pp. 189-205.
4. Massani, Z. M., Finkielman, S., Worcel, M., Agrest, A., and Paladini, A. C.: Angiotensin blood levels in hypertensive and nonhypertensive diseases. *Clin. Sci.* 30: 473, 1966.
5. Kokot, F. and Kuska, J.: Plasma renin activity in acute renal insufficiency. *Nephron* 6: 115, 1969.
6. Ochoa, E., Finkielman, S., and Agrest, A.: Angiotensin blood levels during the evolution of acute renal failure. *Clin. Sci.* 225-231, 1970.
7. Fisher, H. T.: Manual of standardized procedures for spectrophotometric chemistry. Standart Scientific Supply. Co. pp. IIa. I-IIa. 5, New York, 1950.
8. Fisher, H. T.: Manual of standardized procedures for spectrophotometric chemistry. Standart Scientific Supply. Co. pp. 43a. 1-43a. 3, New York, 1950.
9. DiBona, G. F., McDonald, F. D., Flamenbaum, W., Dammin, G. J., and Oken, D. E.: Maintenance of renal function in salt loaded rats despite severe tubular necrosis induced by  $HgCl_2$ . *Nephron*. 8: 205, 1971.
10. Flanagan, W. J., and Oken, D. E.: Renal micropuncture study of the development of anuria in the rat with mercury induced acute renal failure. *J. Clin. Invest.* 44: 449, 1965.
11. McDonald, F. D., Thiel, G., Wilson, D. R., DiBona, G. F., and Oken, D. E.: The prevention of acute renal failure in the rat by long-term saline loading: A possible role of the renin-angiotensin axis. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 131: 610, 1969.
12. Thiel, G., McDonald, F. D., and Oken, D. E.: Micropuncture studies of the basis of protection of renin depleted rats from glycerol induced acute renal failure. *Nephron* 7: 67, 1970.
13. Henry, L. N., Lane, C. E., Kashgarian, M.: Micropuncture studies of the pathophysiology of acute renal failure in the rat. *Lab. Invest.* 19: 309, 1968.
14. Davis, J. O.: The control of renin release. *Ame. J. Med.* 55: 333, 1973.
15. Vander, A. J.: Control of renin release. *Physiol. Rev.* 47: 359, 1967.
16. Brubacher, E. S., Vander, A. J.: Sodium deprivation and renin secretion in unanesthetized dogs. *Am. J. Physiol.* 214: 19, 1968.
17. Flamenbaum, W., Koethen, T. A., Nagle, R. and McNeil, J. S.: Effect of potassium on the renin-angiotensin system and  $HgCl_2$  induced acute renal failure. *Am. J. Physiol.* 224: 305, 1973.

18. Flamenbaum, W., McDonald, F. D., Dibona, G. F., Oken, D. E.: Micropuncture study of renal tubular factors in low dose mercury poisoning. *Nephron* **8**: 221, 1971.
19. Iaina, A., Solomon, S., Eliahou, H. E.: Reduction in severity of acute renal failure in rats by beta adrenergic blockade. *Lancet* **2**: 157, 1975.
20. Eliahou, H. E., Laina, A., Solomon, S., Gavendo, S.: Alleviation of anoxic experimental acute renal failure in rats by beta-adrenergic blockade. *Nephron* **19**: 158, 1977.
21. Solez, K., Freswater, M. W., Su, Chi-Tsung: The effects of propranolol on post-ischemic acute renal failure in the rat. *Transplantation* **24**: 148, 1977.
22. Klein, L. A.: Propranolol protection in acute renal failure. *Invest. Urol* **15**: 401, 1978.
23. Solez, K., D'Agostini, R. J., Stowowy, L., Freedman, M. T., Scott, W. W., Siegelman, S. S., Heptinstall, R.: Beneficial effect of propranolol in a histologically appropriate model of postischemic acute renal failure. *Am. J. Pathol.* **88**: 163, 1977.
24. Lewis, P.: The essential action of propranolol in hypertension. *Am. J. Med.* **60**: 850, 1976.

# Kronik İdyopatik Trombositopenik Purpura'nın Klinik Analizi\*

Dr. Servet Arıoğul\*\* / Dr. Ekrem Müftüoğlu\*\*

**K**ronik idyopatik trombositopenik purpura (kronik İTP), trombositlerin trombositlere karşı oluşan antikorlarla kaplanıp, retiküloendotelial sistemde yıkıma uğramaları ile karakterizedir. Tanıda en önemli özelliği trombositopeniye yol açabilecek ikincil bir nedenin saptanmamasıdır. Akut İTP'nin çok büyük sıklıkla çocukluk yaşlarında görülmesi ve genellikle bir enfeksiyonu takiben ortaya çıkmasına karşılık, kronik İTP bir erişkin hastalığıdır.<sup>1-5, 20</sup> Akut ile kronik İTP'nin ayırtiltilmesinde önemli bir husus hastalığın süresidir. Akut İTP'nin en geç 6 ay içerisinde ve kendiliğinden iyileşmesi yanında, kronik İTP tanısı için 6 aydan daha fazla sürmesi gerekliliği vardır ve kendiliğinden nadiren iyileşir. Kronik İTP ekseriya yavaş başlar. Önde gelen bulgular özellikle ekstremitelerde olmak üzere yaygın peteşi ve ekimozlardır. Mukozal kanamalara sık rastlanır. Kanamaların şiddeti trombositopeninin ağırlığına bağlı olmak üzere hastadan hastaya değişir. Kaide olmakla birlikte akut İTP'da trombositopeninin daha ağır olduğu söylenebilir. Kronik İTP'da sternal duyarlılık, lenfadenopati, hepatomegali saptanmaz. Vakaların büyük bir kısmında dalak palpe edilmez. Dalanın kosta kenarını 2-3 cm den fazla geçtiği durumlarda İTP tanısını koymakta çok ihtiyatlı olmak gerekir.<sup>4</sup>

Kronik İTP'da laboratuvar bulgularından en önemlisi trombositopenidir. Trombosit düzeyleri genellikle 10 000- 75 000 / mm<sup>3</sup> arasındadır. Anemi mevcutsa bu genellikle kanamaya, seyrek vakada ise birlikte bulunan otiimmün hemolitik anemiye (Evans sendromu) bağlıdır. Trombosit yaşam süreleri hemen her vakada kısalmıştır. Trombositopenide en önemli patogenetik faktörü oluşturan IgG tipi trombosit

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bölümü Çalışmalarından.

\*\* Aynı Fakülte İç Hastalıkları Bölümü Öğretim Üyesi.

antikorları kronik İTP'li olguların % 51.5 ila 87.5'unun serumunda saptanır.<sup>6-12</sup> Kemik iliğinde megakaryositler normal veya artmış sayıdadırlar, ancak normal megakaryositlere göre daha az granüllü, daha fazla bazofiliktirler. Etraflarında trombosit kümeleri genellikle mevcut değildir.

Kronik İTP tedavisinin ana unsurları, immünosupresif tedavi ve splenektomidir. İmmünosupresif tedavinin esasını kortikosteroidler teşkil eder. Kortikosteroidlerin vakaların ortalama 1/3'ünde devamlı remisyon sağlamalarına karşılık, splenektomiden sonra vakaların % 70 ila 90'ı düzelmeye göstermekte ve düzelmeye gösterenlerin üçte ikisinde trombositler devamlı olarak normal düzeylerde kalmaktadır.<sup>4, 5, 12-14</sup> Kortikosteroid ve splenektomiye cevap vermeyen olgularda azothioprine, cyclophosphamide, vinca alkaloidlerinin, actinomycin C'nin kullanılması endikasyonu vardır.

Bu yazımızda son 10 yılda Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bölümünde tetkik ve tedavi edilen kronik İTP'li 34 hasta takdim edilecek, saptanan klinik ve laboratuvar bulguları, tedavi sonuçları literatür bulguları ile karşılaştırılarak tartışılacaktır.

#### *Materyal ve Metot*

1971-1981 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bölümüne başvuran kronik İTP'li 34 hasta incelendi. Kronik İTP tanısı için:

- a- Trombositlerin 100 000/mm<sup>3</sup> ten az olması,
- b- Trombositopeninin 6 aydan fazla bir süredenberi bulunması,
- c- Artmış sayıda megakaryositler dışında kemik iliğinin normal bulunması,
- d- Trombositopeni oluşturabilecek ikincil nedenlerin bulunmaması (ilaç, lösemi, DIC, enfeksiyon hastalıkları, sarkoidoz, tümör, kollajen doku hastalıkları gibi) koşulları arandı.

Trombosit sayımı Brecher ve Cronkite'a göre yapıldı.<sup>16</sup>

Tedaviye cevap, kısa ve uzun vadede olmak üzere iki kısımda değerlendirildi. Trombosit sayısının 150 000/mm<sup>3</sup> ün üzerine çıkması iyi cevap olarak değerlendirildi. Kısa vadede sürenin üst sınırı 3 ay, uzun vadede üst sınır 3 sene olarak ele alındı.

#### *Bulgular*

Olguların protokol numaraları, yaş, cins, başvurma, yakınmaları, fizik muayene bulguları-splenomegali Tablo I'de; komplikasyonlar,



TABLO I  
OLGULARDA KLİNİK BULGULAR

No	Protokol	Yaş	Cins	Başvurma Yakınlıkları	Fizik Muayene Bulguları	Splenomegali
1	707384	28	♀	Dişçilerinde kanama, vücudunda morluklar	Dişçilerinde kanama, yaygın ekimozlar	—
2	948225	19	♀	Vücudunda morluklar, adette çok kanama	Yaygın ekimozlar, tek tük peteşiler	—
3	932539	26	♀	Ağız, burun ve vaginal kanama	Yaygın peteşi ve ekimozlar	—
4	940740	20	♀	Burun kanaması	Yaygın ekimozlar	—
5	938113	48	♂	Hematemez, metena, hematüri ciltte morluklar	Yaygın ekimozlar, subkongonktival kanama, sağ fasial paralizi	—
6	5235	39	♀	Extremiteelerde mor lekeler	Bacaklarda ekimozlar	—
7	689944	25	♀	Dişeti kanaması	—	—
8	132144	17	♀	Bacaklarında morluk	Yaygın peteşi ve ekimozlar, KC 2 cm.	2 cm palpable
9	38151	18	♀	Epistaksis, metroraji	Alt extremitede purpura	—
10	214807	40	♀	Burun kanaması, vücudunda morarma	Yaygın peteşi ve ekimozlar, KC 2 cm.	—
11	402773	25	♀	Dişeti ve burun kanaması, şuur bulanıklığı	Şuur kapalı, yaygın peteşiler, sol hemipleji solda bobinski +, karın cildi refleksi = 1 =	—
12	499130	19	♀	Burun kanaması	Sağ kolda 2 tane ekimoz	—
13	522100	41	♂	Diş çekiminden sonra kanama	Yaygın ekimozlar, KC 2 cm.	—
14	734144	28	♀	Burun kanaması	Dişeti ve ağız mukosasından kanama odakları	—
15	35332	17	♂	Burun kanaması, vücudunda morluk	Yaygın peteşi ve ekimozlar	—
16	677022	27	♀	Burun ve ağızdan kanama, gaitada kan	Cilt ve mukozalarda peteşiler; yaygın ekimozlar	—
17	662245	25	♀	Dişeti kanaması, vücudunda morluklar	Yaygın peteşi ve ekimozlar, uzun kemiklerde hassasiyet	—
18	656717	22	♀	Vücudunda kızartılar	Yaygın peteşi ve ekimozlar	—

TABLO I'in Devamı  
OLGULARDA KLİNİK BULGULAR

No	Protokol	Yaş	Cins	Başurma Yakınlıkları	Fizik Muayene Bulguları	Splenomegali
19	707404	52	♀	Vücutunda morluklar	Yaygın ekimozlar, dişetlerinde peteşiler	5-6 cm.
20	188022	27	♂	Vücutunda morluklar	Damak mukozasında kanama, yaygın peteşiler	—
21	382097	20	♀	Şişmanlık	Şişmanlık, yaygın kıllanma, yaygın strialar, KC 2 cm.	—
22	378259	34	♀	Sol tarafının tutmaması	Letajik, sol santral fasial paralizi, solda DTR hipoaktif, kuvvet ve hissiyet azalmış, bilateral babinski +	—
23	481332	25	♀	Vajına ve burun kanaması	Yaygın peteşi ve ekimozlar, vaginal kanama ((sızıntı)	—
24	5235	39	♀	Vücutunda mor lekeler	Bacaklarda ekimozlar	—
25	583443	24	♀	Bacaklarında morluklar	Sakrum üzerinde 3x3 cm ekimoz, KC kosta kenarında	3 cm.
26	780397	32	♀	Burun kanaması	Sırtta yaygın kahverengi lekeler, multiple krutlu nodüller Bilateral asiller 2x2 cm. LAP	—
27	953877	41	♀	Burun kanaması	Yaygın peteşi ve ekimozlar	—
28	992748	19	♀	Burun kanaması	KC 4 cm.	—
29	999540	27	♀	Burun kanaması	Sağ omuzda 3x2 cm café-au-lait, yüzde eritem	—
30	1133450	19	♀	Ağızdan kanama	Yaygın peteşi ve ekimozlar	—
31	1127447	21	♀	Küçük çarpmalarla morarma, adetlerin uzun sürmesi ve çok kanama olması	Kollarda ekimozlar	—
32	929410	36	♀	Dişeti kanaması	Yaygın peteşiler, dişeti hipertrofisi ve kanaması	—
33	590349	25	♀	Burun ve dişeti kanaması, vücutunda morluklar	Yaygın peteşi ve ekimozlar KC 3 cm.	2 cm.
34	706625	23	♀	Burun kanaması, vücutunda morluklar	Yaygın ekimozlar, burunda kan pıhtısı	—

TABLO II  
OLGULARDA KOMPLİKASYON, TROMBOSİT DÜZEYİ, EVANS SENDROMU, TEDAVİ BULGULARI

No	Komplikasyonlar	Trombosit Düzeyi	Evans Sendromu	Kısa Vadede	Steroid tedavisine cevap Uzun Vadede	Kısa Vadede	Splenektomiye Cevap Uzun Vadede	Nonsteroid İmmunosupresif Tedaviye Cevap
1	—	91.000	—	Cevapsız	—	İyi	İyi	—
2	—	48.000	—	İyi	—	—	—	—
3	—	40.000	—	Cevapsız	—	İyi	—	—
4	—	110.000	—	Cevapsız	—	İyi	—	—
5	—	30.000	—	—	—	İyi	İyi	—
6	—	120.000	—	Cevapsız	—	İyi	—	—
7	—	40.000	—	Cevapsız	Cevapsız	İyi	—	—
8	—	20.000	—	—	—	—	—	—
9	—	9.600	—	—	—	İyi	İyi	—
10	—	36.000	—	—	—	İyi	—	—
11	Intraserebral Kanama	76.000	—	İyi	Cevapsız	İyi	—	—
12	—	51.000	—	İyi	İyi	—	—	—
13	—	43.000	—	İyi	—	—	—	—
14	—	70.000	—	İyi	—	İyi	İyi	—
15	—	44.000	—	Cevapsız	—	İyi	—	Erken Dönemde İyi Cevap Vermiş Sonra Tekrar Yakınlmaları Çıkması
16	—	20.000	—	İyi	—	—	—	—
17	—	50.000	—	Cevapsız	—	—	—	—
18	—	10.000	—	İyi	Cevapsız	İyi	İyi	—

TABLO II'nin Devamı  
**OLGULARDA KOMPLİKASYON, TROMBOSİT DÜZEYİ, EVANS SENDROMU, TEDAVİ BULGULARI**

No	Komplikasyonlar	Trombosit Düzeyi	Evans Sendromu	Steroid Tedavisine Cevap		Splenektomiye Cevap		Nonsteroid İmmunosupresif Tedaviye Cevap
				Kısa Vadede	Uzun Vadede	Kısa Vadede	Uzun Vadede	
19	--	35.000	--	İyi	Cevapsız	İyi	--	--
20	--	18.000	--	--	--	İyi	İyi	--
21	--	23.000	--	--	--	--	--	--
22	Sol Hemipleji ETYO: Trombüs	14.000	--	Cevapsız	--	İyi	İyi	--
23	--	34.000	--	İyi	--	--	--	--
24	--	120.000	--	Cevapsız	--	İyi	--	--
25	--	37.000	--	İyi	İyi	İyi	Cevapsız	--
26	--	20.000	--	Cevapsız	--	İyi	--	--
27	--	22.000	--	İyi	--	İyi	--	--
28	--	50.000	--	Cevapsız	--	İyi	--	--
29	--	60.000	--	Cevapsız	--	İyi	--	--
30	--	24.000	--	--	--	İyi	--	--
31	--	46.000	--	--	--	İyi	--	--
32	--	43.000	--	--	--	İyi	--	--
33	--	22.000	+	İyi	İyi	--	--	--
34	Intrakranial Kanama	15.000	+	Cevapsız	Cevapsız	--	--	--

trombosit düzeyi, Evans sendromu, steroid tedavisine cevap, splenektomiye cevap, nonsteroid immunosupresif tedavisine cevap sonuçları Tablo II'de gösterildi.

**Yaş:** Olguların yaşları 17 ila 52 arasında değişmektedir. Genelde yaş ortalaması 27.88, erkeklerde 33.25, kadınlarda 27.16 dır.

**Cins:** Olguların 30'u kadın (% 88.2), 4'ü erkek (% 11.8) tir. Kadın/erkek=7.5/1 dir.

**Başvurma Yakınmaları:** Olguların 16'sı (% 47.05) cilt kanamaları ile, 21'i (% 61.76) mukozal kanamalar (burun, dişeti kanaması gibi), 8'i (% 23.52) hem cilt kanamaları hem de mukozal kanamalar ile başvurmuştur.

**Fizik Muayene Bulguları:** 27 olguda (% 79.41) cilt kanamaları, 6 olguda (% 17.64) mukozal kanamalar, 5 olguda (% 14.70) cilt ve mukozal kanamaları, 7 olguda (% 20.58) diğer belirtiler saptanmıştır.

Splenomegali 4 vakada (% 11.76) saptanmıştır. En fazla splenomegali 5-6 cm olarak değerlendirilmiştir.

**Komplikasyonlar:** 3 olguda (% 8.82) saptanmıştır. Bu olgularda komplikasyon tipi serebrovasküler olaydır. 2'sinde (genelin % 5.8'i) intrakraniyal kanama şeklindedir.

**Trombosit Düzeyi:** Trombosit ortalaması 43850/mm<sup>3</sup>tür.

**Evans Sendromu:** 2 olguda (% 5.88) saptanmıştır.

#### **Tedaviye Cevap:**

*a- Steroid Tedavisine Cevap:* 25 olguya steroid tedavisi uygulanmıştır. Erken vadede 12 olguda (% 48) iyi cevap alınmıştır. Uzun süre izlenebilen 8 olgunun 3'ünde iyi cevabın devam ettiği saptanmıştır (% 37.5).

*b- Splenektomiye Cevap:* 24 olguya splenektomi uygulanmıştır. 24 olgunun tümü erken vadede iyi cevap vermiştir. (% 100) 9 olgu uzun vade izlenebilmiş ve bu olgulardan 7'sinde iyi cevabın devam ettiği gözlenmiştir (% 77.7).

#### *Tartışma*

Yazımızın giriş kısmında kronik İTP'nin çok büyük sıklıkla erişkin hastalığı olduğuna işaret etmiştik. Wintrobe,<sup>4</sup> Coller<sup>5</sup> hastalığın en sık 20-40 yaşları arasında; Williams<sup>1</sup>, Baldini<sup>2</sup> en sık 20-50 yaşları arasında görüldüğünü belirtmişlerdir. Difino ve arkadaşları<sup>13</sup> olgularında ortalama yaşın erkekler için 49.5 yaş, kadınlar için 35.3 yaş olduğuna

işaret etmişlerdir. Bizim serimizde genelde yaş ortalaması 27.88, erkeklerde 33.25, kadınlarda 27.16'dır. Bu değerlerin literatür bulguları ile paralel olduğunu belirtebiliriz.

Kronik İTP kadınlarda daha sıklıkla görülen bir hastalıktır. Difino ve arkadaşları<sup>31</sup> kadın/erkek oranını 1.7; Thompson ve arkadaşları<sup>14</sup> 2.1; Wintrobe<sup>4</sup>, Williams<sup>1</sup> ve Koller<sup>5</sup> 3 olarak saptamışlardır. Serimizde bu oran 7.5'tur (olgularımızın % 88.2'si kadındır). Saptadığımız kadın olgu sıklığı literatür bulgularından çarpıcı bir farklılık göstermektedir.

Kronik İTP'li olguların genellikle kanama belirtileri ile başvurduğu belirtilir. Ancak hangi yakınmaların hangi sıklıkla olduğu belirtilmemiştir. Biz olgularımızın % 61.76'sının mukozal kanamalar ile başvurduğunu, daha az bir sıklıkla ise cilt kanamalarının hastayı hekime getirdiğini saptadık.

Fizik muayene bulgularının en sık görüleni cilt ve mukozalarda kanamadır. Difino ve arkadaşları<sup>13</sup> olguların % 90'ında cilt ve mukozalarda kanama, % 24'ünde sadece ciltte kanamalar görüldüğünü, Doan ve arkadaşları<sup>12</sup> olguların % 49'unda ciltte ve diğer yerlerden (mukoza dahil) kanama olduğunu rapor etmişlerdir. Bizim serimizde 27 olguda (% 79.41) cilt kanamaları, 6 olguda (% 17.64) mukozal kanamalar saptanmış olup başvurma yakınmaları ile beraber düşünüldüğünde bazı olgularda cilt kanamalarının hastanın gözünden kaçabildiğini ortaya koyabiliriz.

Kronik İTP'da splenomegali insidansı çeşitli serilerde % 0, % 2.6, % 4.5, % 10 şeklinde değişiklikler göstermektedir.<sup>4, 12-14</sup> Biz olgularımızın 4'ünde splenomegali saptadık (% 11.76). Bu oran literatürdeki sonuçlardan hafif bir yükseklik göstermektedir.

Intrakraniyal kanama kronik İTP'da seyrek görülen bir komplikasyondur. Wintrobe ekseriya akut İTP'da olmak üzere intrakraniyal kanama komplikasyonunun olguların % 1 veya daha azında görülebildiğini,<sup>4</sup> Williams<sup>1</sup> da nadir olduğuna işaret etmişlerdir. Bizim olgularımızın 2'sinde intrakraniyal kanama saptandı (% 5.8). Her ikisi de exitus olmuştur. Elde ettiğimiz bulgu kronik İTP'da intrakraniyal kanamanın sıklığına ve önemine işaret etmektedir.

Bu hastalıkta trombosit düzeylerine de çeşitli yazarlar tarafından değinilmiştir. Williams<sup>1</sup> bu olgularda trombositlerin 10000-75000/mm<sup>3</sup> arasında, Koller<sup>5</sup> 30000-100000/mm<sup>3</sup> arasında, Thompson<sup>14</sup> 10000-50000/mm<sup>3</sup> arasında değiştiğine, Difino ve arkadaşları<sup>13</sup> 5700/mm<sup>3</sup> ortalama düzeyinde olduğuna işaret etmişlerdir. Olgularımızda trom-

bosit ortalaması 43850/mm<sup>3</sup> olup, literatür verilerinin çoğunluğu ile yakınlık göstermektedir.

Kronik İTP'da görülebilen ilginç bir durum Evans sendromudur. (otoimmün hemolitik anemi ile birlikte trombositopeni). Evans ve arkadaşları<sup>17</sup> 18 Coombs (+) hemolitik anemi vakasının 8'inde (% 44.9) trombositopeninin varlığına, Dausset ve arkadaşları<sup>18</sup> 83 Coombs (+) hemolitik anemi vakasının 11'inde (% 13.2) trombositopeninin varlığına işaret etmişlerdir. Biz olgularımızın 2'sinde (% 5.88) bu durumu saptadık. Bu 2 olgudan 1'ini intrakraniyal kanama komplikasyonu ile kaybettik. Crosby ve Rappaport'un<sup>19</sup> Evans sendromunun varlığında prognozun ağırlaştığına dair gözlemleri bizim olgumuz ile de benzerlik göstermektedir.

Steroid tedavisine erken dönemde iyi cevap çeşitli yazarlarca % 18.6, % 43, % 49, % 60 oranında saptanmıştır.<sup>5, 12, 14</sup> Aynı yazarlar geç dönemde iyi cevabı, erken dönemde iyi cevap alınan olguların yukarıdaki sırası ile % 15.8, % 29, % 37'sinde elde etmişlerdir. Wintrobe olguların % 70-90'ında trombosit sayılarında bir miktar artma, klinik belirtilerinde hafif düzelme olduğuna işaret etmekte; ancak komple cevabın erken dönemde olguların % 15-60'ında, uzun dönemde ise daha düşük oranda görüldüğüne dikkat çekmektedir.<sup>4</sup> Biz olgularımızın % 48'inde erken dönemde iyi cevap elde ettik. Bu olguların % 37.5'unda iyi cevap uzun vadede de devam etmekte idi. Ancak izlenimimizden çıkan olguların fazla olması geç dönem için yorum yapmamızı güçleştirmektedir. Kısa dönemde elde edilen iyi cevabın literatür bulguları ile uyumlu olduğunu belirtebiliriz.

Kronik İTP'nin en etkin tedavi yöntemi olan splenektomi ile iyi cevap Doan'in serisinde<sup>12</sup> % 84.6, Thompson'un serisinde<sup>14</sup> % 83, Difino'nun serisinde<sup>13</sup> % 73'tür. Doan iyi cevabın olguların tümünde geç dönemde de devam ettiğini, Thompson % 77'sinde devam ettiğini, Difino % 66.7'sinde devam ettiğine işaret etmişlerdir. Bizim olgularımızın tümü splenektomiye erken dönemde iyi cevap vermiş, uzun vade izlenebilen 9 olgunun 7'sinde (% 77.7) iyi cevabın devam ettiği gözlenmiştir. Splenektomi'nin uzun dönemde sağlıklı değerlendirmesi izlenimize gelen olguların eksikliği nedeni ile güç ise de yine de sayılar splenektomi'nin seçkin yerini koruduğunu göstermektedir.

### Özet

1971-1981 yılları arasında İç Hastalıkları Bölümüne başvuran kronik İTP'li 34 olguya ait klinik, laboratuvar, tedavi gözlemleri sunuldu. Olguların yaş ortalaması 27.8 olup, % 88.8'i kadındı. % 8.8'inde

serebrovasküler olay gözlemlendi. Trombosit ortalaması 43850/mm<sup>3</sup> idi. Olguların % 48'inde steroid ile erken dönemde iyi cevap alındı. Bu olguların % 37.5'unda geç dönemde iyi cevap devam etti. Splenektomi ile erken dönemde olguların tümünde iyi cevap alındı. Geç dönemde iyi cevap olguların % 77.7'sinde devam etti.

#### KAYNAKLAR

1. Aster, R. A.: Thrombocytopenia due to enhanced platelet destruction. In, Hematology. Eds. Williams, W. W., Beutler, E, Erslev, A. J., Rundles, R. W. McGraw-Hill Book Co., New York, 1977, s. 1342.
2. Baldini, M.: Idiopathic thrombocytopenic purpura. N. Eng. J. Med. 274: 1245, 1966.
3. Linman, J. W.: Hematology. Physiologic, pathophysiologic and clinical principles. Mc Millan Publishing Co. Inc., New York, 1975, s. 904.
4. Wintrobe, M. M., Lee, G. R., Boggs, D. R., Bithell, T. C., Athens, J. W., Foerster, J.: Clinical Hematology. Lea and Febiger. Philadelphia. 1974, s. 1075.
5. Koller, C. A.: Immune thrombocytopenic purpura. Med. Clin. N. Amer. 64: 761, 1980.
6. Arnoğul, S.: Erişkin kronik idyopatik trombositopenik purpura'sında trombosit antikorlarının incelenmesi. Doçentlik Tezi, Ankara. 1979.
7. Hirschman, R. J., Shulman, N. R.: The use of platelet release as a sensitive method for detecting anti-platelet antibodies and a plasma antiplatelet factor in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Brit. J. Haematol. 24: 793, 1973.
8. Gandolfo, G. M., Afetra, A., Amondolea, M. A., Mannella, E., Masala, C.: Platelet antibodies in different forms of chronic thrombocytopenia. Acta Haemat. 58: 10, 1977.
9. Karkaptin, S., Strick, N., Karpaktin, M. B., Siskind, G. W.: Cumulative experience in the detection of antiplatelet antibody in 234 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura, systemic lupus erythematosus and other clinical disorders. Am. J. Med. 52: 776, 1972.
10. Dixon, R. H., Rosse, W. F.: Platelet antibody in autoimmune thrombocytopenia. Brit J. Haemat 31: 129, 1975
11. Kelton, J. G., Nemne, P. B., Bishop, J., Ali, M., Gauldie, J., Hirsch, J.: The direct assay for platelet-associated IgG (PA IgG): Lack of association between antibody and platelet size. Blood 53: 73, 1979.
12. Doan, C. A., Bouroncle, B. A., Wiseman, B. K.: Idiopathic and secondary thrombocytopenic purpura: Clinical study and evaluation of 381 cases over a period of 28 years. Ann. Intern. Med. 53: 861, 1960.
13. Difino, S. M., Lachant, N. A., Kirshner, J. J., Gottlieb, A. J.: Adult idiopathic thrombocytopenic purpura. Clinical findings and response to therapy. Am. J. Med. 69: 430, 1980.
14. Thompson, R. L., Moore, R. A., Hess, C. E., Wheby, M. S., Leavell, B. S.: Idiopathic thrombocytopenic purpura. Long term results of treatment and the prognostic significance of response to corticosteroids. Arch. Intern. Med. 130: 730, 1972.



15. Karpatkin, S.: Autoimmune thrombocytopenic purpura. *Blood* 56: 329, 1980.
16. Brecher, G., Schneiderman, M. A., Cronkite, E. P.: Thrombocyte count (Morphology and enumeration of human blood platelets). *J. Appl. Physiol.* 3; 365, 1951.
17. Evans, R. S., Takahashi, K., Duane, R. T., Payne, P., Liv, C.: Primary thrombocytopenic purpura and acquired hemolytic anemia. *Arch. Intern. Med.* 87: 48, 1951.
18. Dausset, J., Colombani, J.: The serology and the prognosis of 128 cases of autoimmune hemolytic anemia. *Blood* 14: 1280, 1959.
19. Crosby, W. H., Rappaport, H.: Autoimmune hemolytic anemia. I. Analysis of hematologic observations with particular reference to their prognostic value. A survey of 57 cases. *Blood* 12: 42, 1957.
20. McMillan, R.: Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N. Eng. J. Med.* 304: 1135, 1981.

# İncebarsak Duvarında Kansızlık Nedeniyle Meydana Gelen Elektrik Potansiyeli Değişimleri

(Deneysel Çalışma)

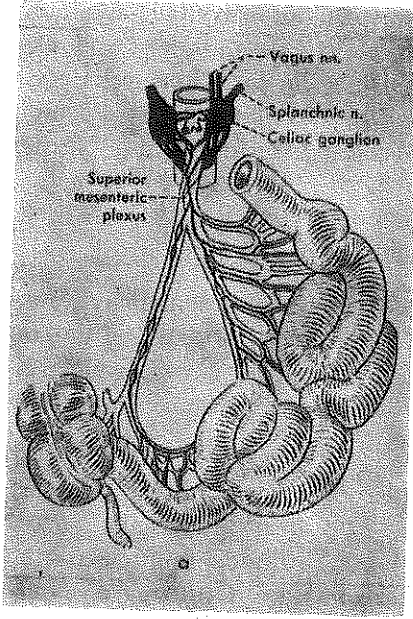
**Dr. Şekip Kantarcı\***

## Giriş

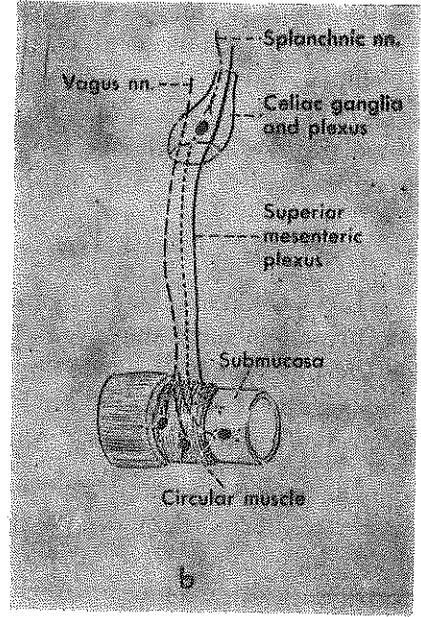
İç ve dış fitıkların, volvulusların, intussepsiyonların, strangülasyonların, obstrüksiyonların, intestinal vasküler tıkanmaların ve ileusların nedeni olduğu patolojik durumlar yanında<sup>1, 2, 7, 11, 14, 15, 17-20</sup> iatrojenik olarak, kanlanmayı bozan, ameliyat komplikasyonları ortaya çıkmaktadır.<sup>18, 19</sup> Örneğin barsak devamlılığını sağlayıcı veya barsakların doğa dışı yerlere ağızlaştırılması ameliyatlarında kanlanma tehlikeye girebilir. Bu gibi ameliyatlardan sonra kanlanmayı araştıracak tek çare pulsasyonun iyi oluşu, rengin ve serozanın parlaklığının sıhhatli görünümü ve peristaltizmin bulunuşu gibi subjektif bulgulardır. Hele gerginlik altındaki anastomozlarda bu subjektif bulgularla yetinmek sakıncalı ve tehlikelidir. Birçok yazarlar segmentin kanlanma bozukluğuna bağlı başarısızlıklarını bu gözlemin yetersizliğine bağlamaktadırlar.<sup>13</sup>

İncebarsağa sempatik ve parasempatik sinirler mesenteriumun iki yaprağı arasındaki arterler boyunca gelir (Şekil 1). Barsak duvarına gelen sinir lifcikleri birisi, sirküler ve longitudinal kas lifleri arasındaki Pleksüs Myentericus Auerbachî, diğeri tela submukosada olan Pleksüs Submucosal Miessnerî adlı iki ağ meydana getirirler (Şekil 2). Auerbach pleksüsü barsağın peristaltik hareketlerini ve barsak salgısını etkiler.

\* Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Genel Cerrahi Doçenti, Mediko-Sosyal ve Öğrenci Rekreasyon Merkezi, Genel Cerrahi Konsultan Uzmanı ve Başkanı Vekili.



Şekil 1

İncebarsaklarda sinir dağılımı.<sup>13</sup>

Şekil 2

İncebarsağın duvarına sinirlerin girişi.<sup>13</sup>

İncebarsaklarda duodenumdaki longitudinal kaslardan başlayıp aşağıya doğru ilerleyen elektriksel bir aktivite vardır. Buna elektriksel ritim denir. B E R ile ifade edilir (Basic Electrical Rhytem). B E R'in barsağın içindeki sinir pleksüsleri ve barsağın motor aktivitesi ile ilişkisi yoktur.<sup>6, 12</sup>

Bir diğer elektriksel işlem daha çok mukosanın uyarılması ile başlar ve longitudinal ve sirküler kaslarda kasılmalara neden olur.<sup>12</sup> Böylece barsak içeriğini distale gönderir. Barsağa dışarıdan gelen sinirler bu çalışmayı başlatmaz ancak düzenler.

Barsak duvarındaki elektriksel olaylar milisaniye (msn) ile, potansiyel değişiklikler de milivolt (mv) ile ölçülebilmektedir. Amplitüd değerleri mv, frekans değerleri ise msn'dir. Ölçümler, özel aygıtlara gereksinim gösterir. Elektriksel olaylar amplifikatörlerle 1000 kat ya da daha fazla büyütülüp yazdırılabilmektedir.

Barsağın iç tarafında dışa göre negatif olmak üzere bir potansiyel farkı vardır. Buna dinlenme durumunda zâr potansiyeli (dinlenme potansiyeli) ya da (kararlı denge potansiyeli) denir. Büyüklüğü de -10 ile -100 mv arasında değişir. İnsanda bağıl dinlenme döneminde amplitüd ortalama -50 mv, frekans ise 50 msn'dir. Deneysel çalışmalarda kullandığımız tavşanlarda ise normal amplitüd ortalama değerleri -200 ile -100 mv yöresindedir. Frekanslar ise 50 msn olarak saptanmıştır.<sup>12</sup>

Dinlenme durumunda bir zar veya duvarın potansiyeli ölçülebilmektedir. Bunun için bir mikroelektrod gereklidir. Bu mikroelektrod ekstrasellüler hertürlü ölçümleri yapabilir. Dinlenme zar potansiyeli değerleri  $-75$  ilâ  $-95$  milivolt olarak saptanmıştır. Ortalama değer  $-85$  milivolt olarak kabul edilebilir. Potansiyel değişikliklerinin tümü “*Aksiyon Potansiyeli*” adını alır.<sup>12</sup>

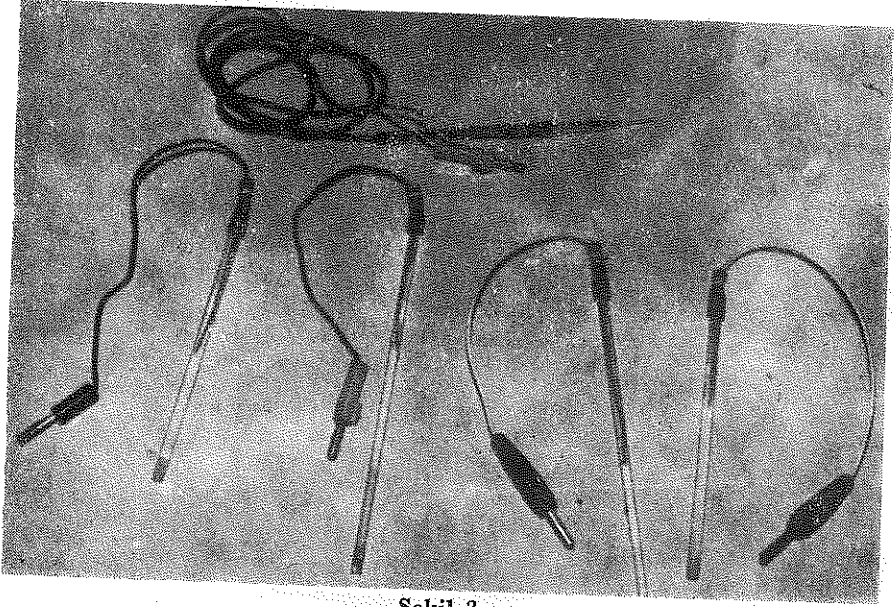
### *Gereç ve Yöntem*

İncebarsaklarda barsak ve damarlarının tıkanması nedeniyle barsak duvarında meydana gelen elektrik potansiyeli değişiklikleri tavşanlar üzerinde deneysel olarak incelenmiştir. Deneyler sırasında elektriksel değişimler Hacettepe Farmakoloji Bölümü Ameliyathanesinde Grass poligrafında çizdirilerek değerlendirilmiştir.

İncebarsakların intra ve ekstrasellüler elektrik potansiyeli çok hassas elektrodlarla ölçülmeye çalışılmıştır.<sup>5, 6, 8, 9</sup> Bazı araştırmacılar birçok elektrodu birarada içeren gayet ince (1 mm) çapında multielektrodlar hazırlamışlardır.<sup>3, 4, 5, 6, 8, 9, 10, 16</sup> Herbir elektrod 50 veya 100 mikron çapında olmasına karşın daha çok intrasellüler ölçümler için elverişli olmaktadır. Bu gibi ince elektrodlar ölçüm esnasında barsağı fazlaca zedelememektedir. Buna benzer elektrodlar kullanılarak gastrointestinal sistemin yerlerinde değişik ölçümler yapılarak sonuçlar alınmıştır. Bu parametrelere örnek vagotomiden sonra elektrik potansiyeli değişimleri, birçok ilaçların elektrik potansiyeli üzerindeki etkileri ve hatta normal, fizyolojik değişikliklerin saptanması gösterilebilir.<sup>8, 9, 16</sup>

Deneylerimizde ölçümler için özel hazırlanmış “Dokunma Elektrodları” kullanılmıştır. Bu elektrodlar duyarlı, ucuz ve kolayca hazırlanabilmektedir. İç çapı 5 mm. olan borular içine üzeri gümüş klorür ile kaplanmış 0.5 mm. çapında gümüş teller yerleştirilmiştir. Bu gümüş teller üzerine elektroliz ile gümüş klorür kaplanmıştır. Bu cam boruların içi de % 2’lik Agarlı Ringer solüsyonu ile doldurulmuştur. Herbir borunun bir ucu % 2’lik Agarlı Ringer solüsyonu ile ıslatılmış pamuk parçacıkları ile tıkanmıştır. Diğer ucundan ise gümüş teller lehimlenmiş iletken teller çıkarılmıştır. Bu teller de birer fişe bağlanmıştır. Bu fişler yardımıyla kayıt sistemine bağlantı sağlanmıştır. Ölçümler sonunda elektrodlar Ca ve glikoz içermeyen Ringer solüsyonu içerisine daldırılarak buzdolabında diğer bir deneyin yapılabilmesi için  $+6$  ilâ  $+4$  derecede ve karanlıkta saklanmıştır<sup>13</sup> (Şekil 3).

Kayıt sistemi olarak da Grass tipi poligraf kullanılmıştır. Elektrodlar istenilen noktalara dokundurulduktan sonra poligrafıta çizimler gerçekleştirilmiş ve sağlıklı değerleri saptanmıştır.<sup>13</sup>

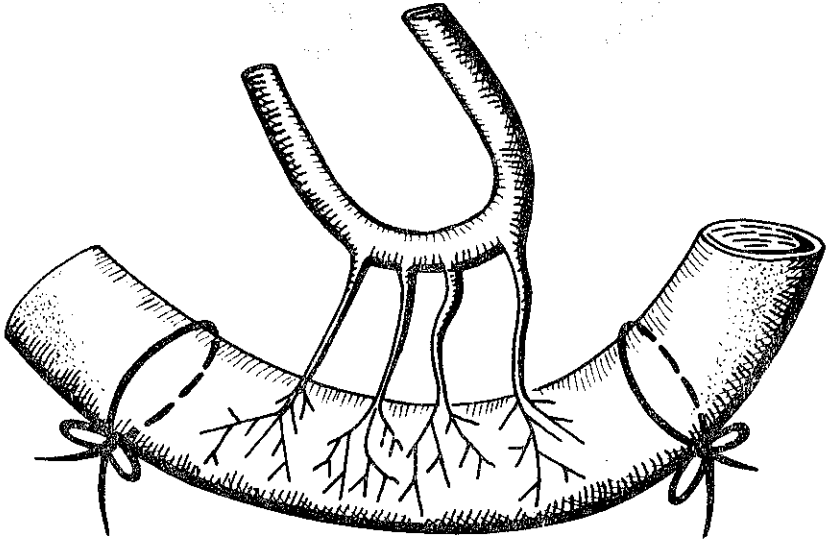


Şekil 3  
Dokunma elektrodları.<sup>13</sup>

**Deneylerin Yapılışı:** 2 ilâ 3,5 kg.lık 20 tavşan kullanılmıştır. Tavşanlarda erkek-dişi ayrımı yapılmamıştır. Bu deney hayvanları birgün önce aç bırakılmış, başkaca bir hazırlık yapılmamıştır. Anestezi için kulak venleri kullanılmış ve kg. başına 25 mg. Nembutal hesaplanarak verilmiştir. Bu şekilde hayvan 5-8 saatlik deney süresinde rahat bir anestezi altında tutulabilmektedir. Hayvan uyutulduktan sonra Trakeaya bir kanül yerleştirilerek gereğinde yapay solünüm uygulanmıştır.<sup>13</sup>

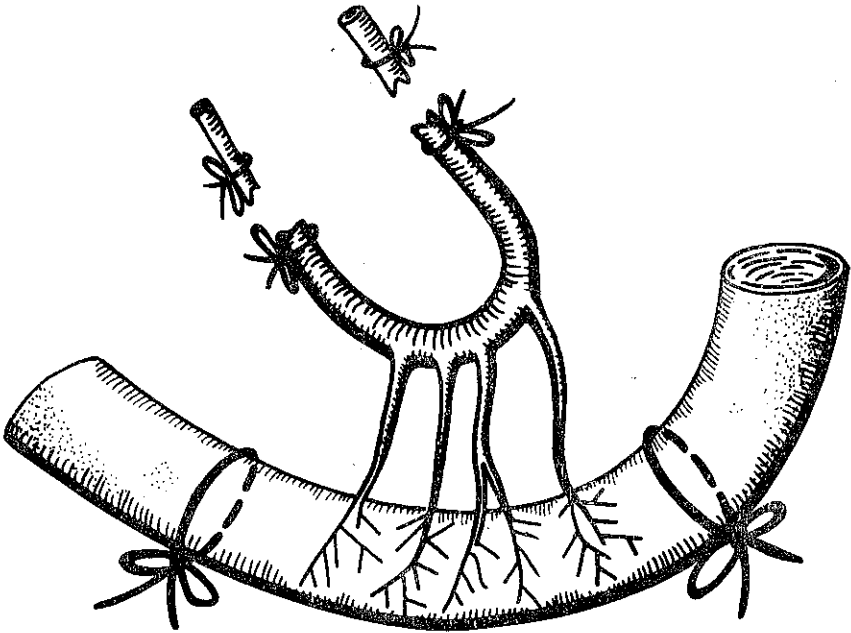
Tansiyon ve nabız kontrolü için de yine poligrafta çizimler yaptırılarak devamlı izlenmiştir. Elverişli bir damardan da serum verilmiş ve damar açık tutulmuştur.

Hayvan ameliyat masasına yatırılıp karın median laparotomi, kesisi ile açıldı. Mideden kolona kadar incebarsaklar kontrol edildi. Mideden 10 cm. kadar uzakta bir yerden bir barsak segmenti karın dışına alınıp bir tabla üzerine yerleştirildi. Grass poligrafında önce normal barsak elektrik potansiyeli çizdirildi. Sonra bu barsak segmentini besleyen damarlar göz önüne alarak barsakla birleşme yerinden yalnızca barsak iki taraflı sıkıca bağlandı (Şekil 4). Bu durumda pasaj kesilmiş oldu, ancak vasa recti yoluyla kan geliyordu. Barsağın bu durumunda da çizimler yapıldı. Bundan sonra bu barsak parçasına gelen damarlar da ana damardan ayrılış yerinden bağlanarak kesildi (Şekil 5). Bu suretle de barsak segmentinin kanlanması da durdurulmuş oldu. Böylece yeniden çizimler yinelenildi. 5,10 ve 20 dakikalarda devam edildi.



Şekil 4

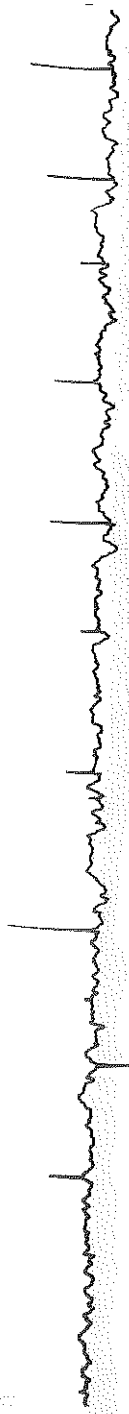
Bir barsak parçasının 2 taraflı bağlanarak pasajın engellenmesinin şematik görünümü.<sup>13</sup>



Şekil 5

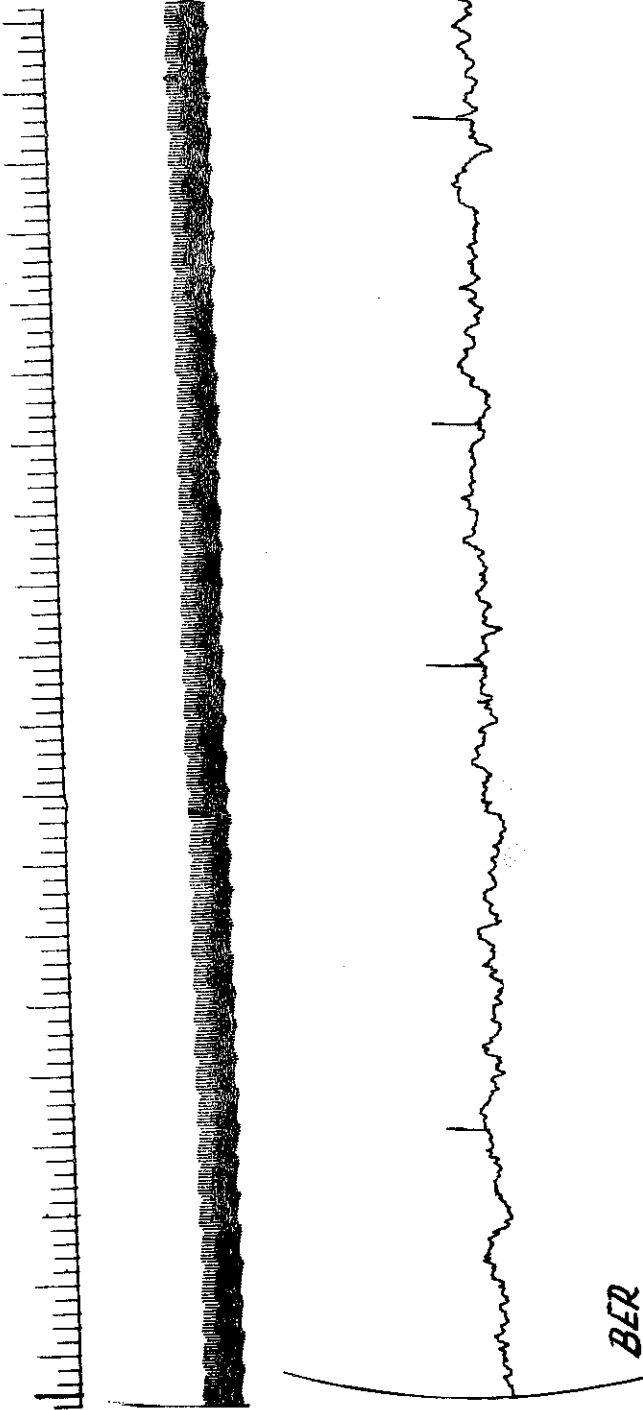
Bağlanmış bir barsak segmentinin besleyici arterinin kesilmesinin şematik görünümü.<sup>13</sup>

3 kg. Tavşan ♂



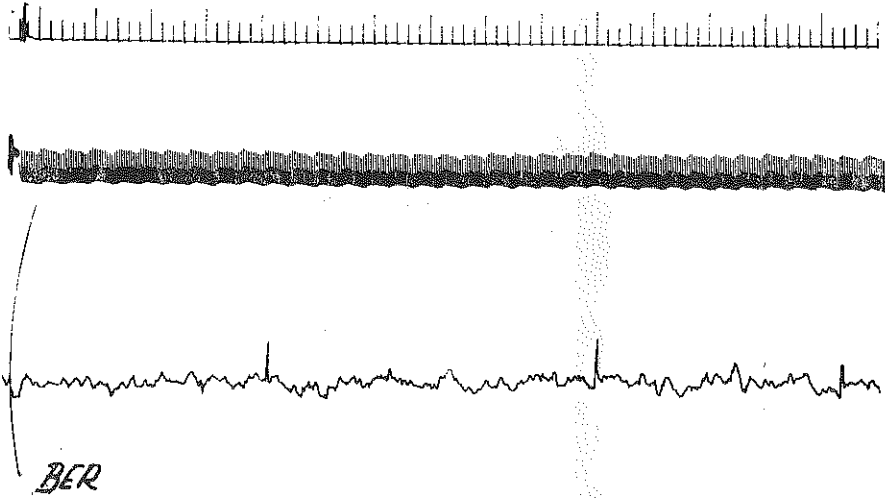
BER

Şekil 6  
Normal barsak.



Şekil 7  
Barsak bağlanınca.





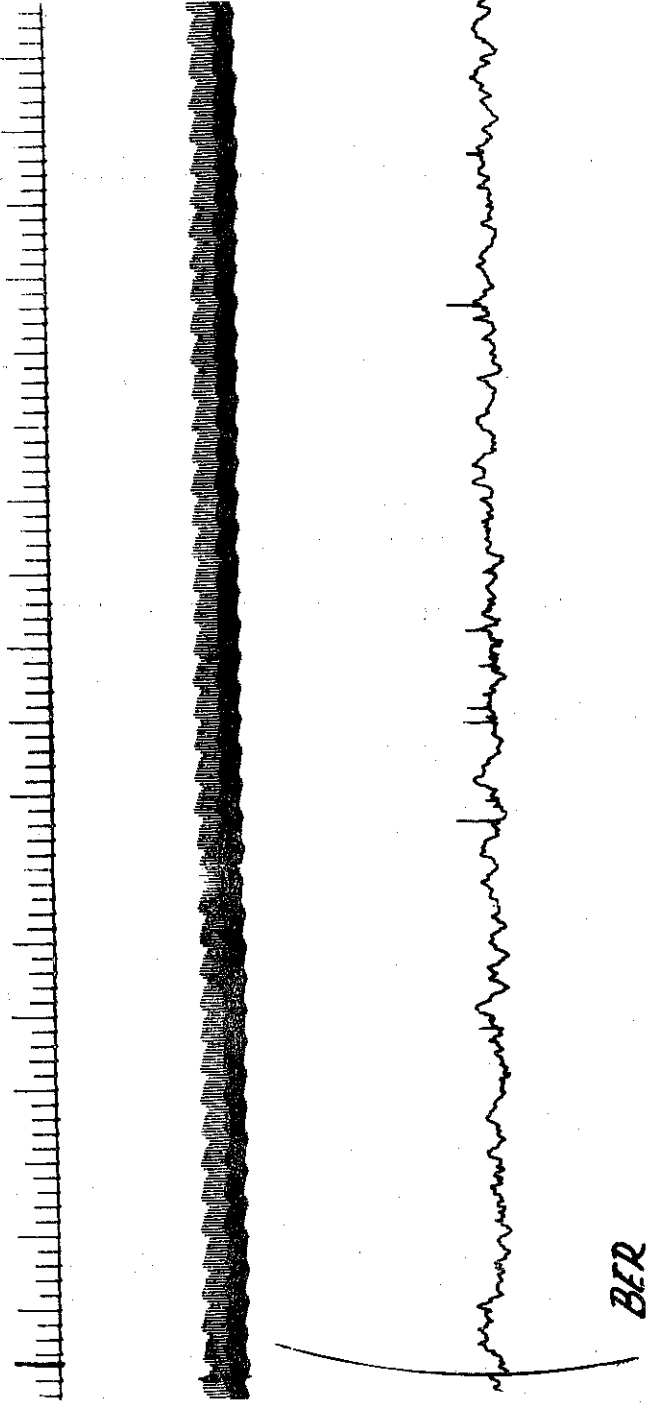
Şekil 8  
Damarlar bağlanınca.

Hayvanlar tansiyon, nabız yönünden izlendi ve hiçbirinin şoka girmedeği de saptandı. Böylece deneyler tamamlanmış oldu. Deney sonunda hayvanlar öldürüldü. Deney süresinde herhangi bir komplikasyon olmadı. Yalnız 4 hayvana yapay solunum uygulandı, fakat solunum hemen normale döndüğünden yapay solunumdan vazgeçildi.<sup>13</sup>

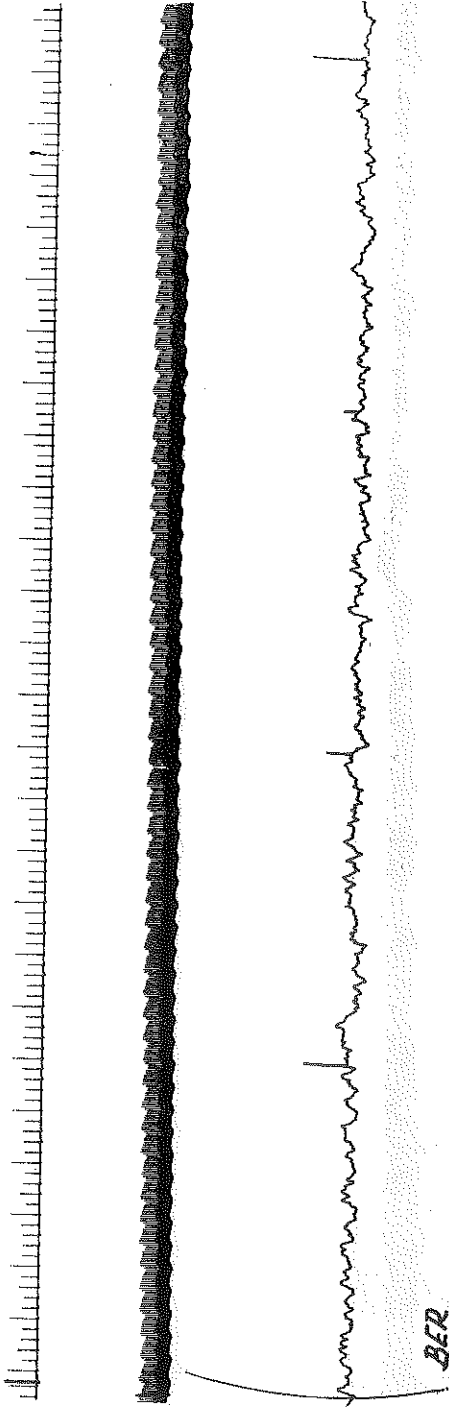
**Deneylelerden Elde Edilen Bulgular:** Tavşanlar üzerinde yapılan bu deneylelerden BER'in amplitüd ve frekans değeri değışiklikleri saptanmıştır.

BER amplitüd değeri 38 gözlemle saptanmış, önce normal barsakta (Şekil 6) sonra da barsak ve damarlar bağlandıktan sonra, 5,10 ve 20 dakikalarda sıra ile çizimler yapılmıştır (Şekil 7,8,9,10,11,). Tablo I'de bulunan değeri gösterilmektedir. Ortalama ve standart hatalar da Tablo II'de görülmektedir.

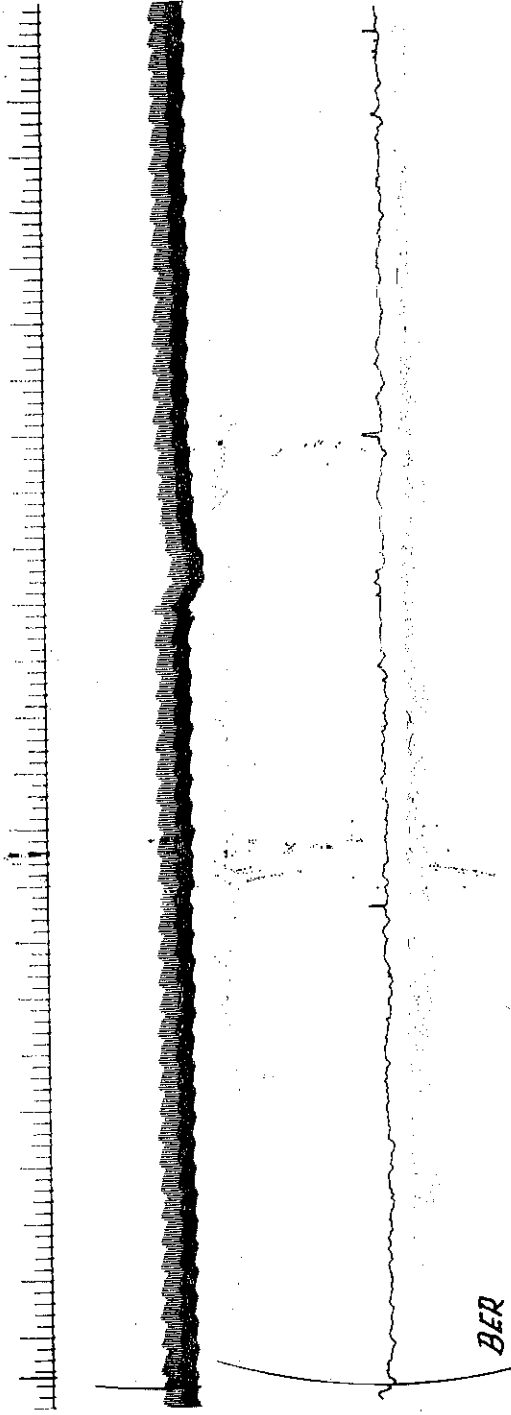
Normal barsak ile barsak bağlandıktan sonra saptanan değeri incelenecek olursa herhangi bir değışiklik göze çarpmıyor (Tablo II). Ancak damarlar bağlandıktan sonra BER amplitüd değeri normale göre büyük bir düşüş göstermektedir (Şekil 12). Burada istatistiksel fark önemli bulunmuştur ( $P < 0.001$ ). 5, 10 ve 20 dakikada bu düşme devam etmektedir. Burada da farklar önemli olarak saptanmıştır (Tablo III). Aynı şekilde barsak bağlandıktan sonra elde edilen bulgulardaki değeri ile damarların bağlanması ve yine 5,10 ve 20'inci dakikalardaki değeri azalma görülmektedir ( $P < 0.001$ ).



Şekil 9  
5. Dakıkada.



Şekil 10  
10. Dakıkada.



Şekil 11  
20. Dakikada.

TABLO I  
BER'İN AMPLİTÜD DEĞERLERİ (mv)

Dency No.	Normal Barsak	Barsak Bağlanınca	Damarlar Bağlanınca	5. Dk.	10. Dk.	20. Dk.
1	200	200	100	60	50	40
2	200	200	100	60	50	40
3	200	200	100	60	40	40
4	200	200	100	60	30	20
5	200	200	100	90	60	40
6	200	200	100	70	50	40
7	200	200	100	90	40	40
8	200	200	100	90	60	50
9	200	200	100	80	60	40
10	200	200	100	50	50	30
11	200	200	100	50	50	30
12	200	200	100	60	50	40
13	100	100	50	50	40	40
14	100	100	50	40	40	20
15	200	200	100	80	60	40
16	200	200	100	60	40	20
17	200	200	100	50	50	40
18	200	200	100	100	80	50
19	200	200	150	75	60	50
20	200	200	100	75	50	40
21	200	200	100	50	50	25
22	200	200	100	80	50	40
23	200	200	100	100	80	40
24	200	200	180	90	75	50
25	200	200	100	100	50	25
26	200	200	100	50	50	40
27	200	200	100	50	50	25
28	200	200	100	50	50	40
29	200	200	100	100	50	40
30	200	200	100	100	50	25
31	200	200	100	100	50	50
32	200	200	100	100	50	40
33	200	200	100	50	25	25
34	200	200	100	50	25	25
35	200	200	100	100	50	25
36	200	200	100	100	50	25
37	200	200	100	100	50	20
38	100	100	50	25	25	25

TABLE IV  
BER'İN FREKANS DEĞERLERİ (msn)

Dency No.	Normal Barsak	Barsak Bağlanınca	Damarlar Bağlanınca	5. Dk.	10. Dk.	20. Dk.
1	9	12	10	8	6	4
2	9	14	11	10	8	6
3	10	14	12	10	7	5
4	7	8	7	6	3,5	2
5	9	10	8	6	4	3
6	9	10	9	8	6	3
7	8	10	9	8	7	4
8	9	10	9	8	7	4
9	8	9	9	7	5	2
10	10	12	9	8	6,5	6
11	12	14	13	10	8	5
12	12	16	16	12	8	4
13	10	12	11	9	6	4
14	9	10	11	6	4,5	3
15	9	10	12	8	6	3
16	9	10	8	8	5	2
17	8	9	9	6	5	1
18	9	9	10	7	5	3
19	8	9	9	7	5	2
20	8	12	14	8	4,5	2
21	9	10	10	7	4	3
22	9	10	9	4	4	2
23	9	10	10	8	5	2
24	9	12	10	8	2,5	1
25	9	12	10	8	6	3
26	9	10	10	7	5	2
27	9	11	12	7	4	2
28	8	10	9	6	3	1
29	9	10	10	8	7	5
30	8	9	9	6	4	3
31	9	10	11	8	5	3
32	9	9	10	7	4	2
33	9	12	10	7	5	3
34	9	10	10	8	5	3
35	9	10	10	7	4	2
36	9	10	10	8	6	2
37	9	10	10	7	5	2
38	9	10	10	6	4	1
39	9	10	9	7	5	2
40	10	12	11	8	5	3

TABLO V

Değişken	Ortalamalar	Standart Hatalar
1. Normal Barsak	9.0250000	0.14538851
2. Barsak Bağlanınca	10.675000	0.26405970
3. Damarlar Bağlanınca	10.150000	0.25956076
4. 5. Dk.	7.5500000	0.22057617
5. 10. Dk.	5.2125000	0.20792586
6. 20. Dk.	2.8750000	0.20314040

TABLO VI

Değişken	Değişken	T Değeri	
1. Normal Barsak	Barsak Bağlanınca	9.1167	P < 0.001
2. Normal Barsak	Damarlar Bağlanınca	5.6261	P < 0.001
3. Normal Barsak	5 Dk.	8.9921	P < 0.001
4. Normal Barsak	10 Dk.	22.4865	P < 0.001
5. Normal Barsak	20 Dk.	33.9803	P < 0.001
6. Barsak Bağlanınca	Damarlar Bağlanınca	2.7233	P < 0.001
7. Barsak Bağlanınca	5 Dk.	18.9608	P < 0.001
8. Barsak Bağlanınca	10 Dk.	25.1327	P < 0.001
9. Barsak Bağlanınca	20 Dk.	34.7936	P < 0.001
10. Damarlar Bağlanınca	5 Dk.	12.8768	P < 0.001
11. Damarlar Bağlanınca	10 Dk.	19.4924	P < 0.001
12. Damarlar Bağlanınca	20 Dk.	25.8064	P < 0.001
13. 5 Dk.	10 Dk.	15.9052	P < 0.001
14. 5 Dk.	20 Dk.	24.9490	P < 0.001
15. 10 Dk.	20 Dk.	17.8694	P < 0.001

### Tartışma

Barsak duvarında ekstraselüller elektrik potansiyeli değişiklikleri çalışmamızın esasını kapsamaktadır. Yaptığımız yayın taramalarında bu amaçla bir çalışma yapıldığına rastlamadık. İğne şeklinde elektrodlar kullanılarak elektrik potansiyelleri başka amaçlarla ölçülmüştür. Farmakolojik olarak bazı ilaçların barsak üzerindeki elektrik değişimleri incelenmiştir. Ekstraselüller ölçümler yalnız fizyolojik araştırmalarda kullanılmıştır.<sup>3, 4, 5, 6, 8, 9, 16</sup>

Kullandığımız özel elektrodların yalnızca dokunma şeklinde olduğundan barsağın hiçbir özelliğine zarar vermediğinden herhangi bir sakıncası yoktur. Her hayvanda yaratılan yapay kansızlık ayrı ayrı segmentlerde tekrarlanarak barsağın çeşitli kademelerinde ölçümler yapılabilmiştir.

Bu şekilde her hayvandan birçok deney için yararlanmış olduğu gibi her hayvan yine kendisinin kontrolü olmuştur. Her hayvanda yapılan deneyler aynı sonuçları vermiş ve elektrik potansiyeli değişikliklerinde uyumluluk saptanmıştır.

Steril elektrodları barsak duvarına dokundurarak hemen ölçümler kolayca yapılabileceğinden, ayrıca kolay ve ucuz olarak her türlü şartlarda uygulama olasılığı olduğundan bu yöntemin yararlı olacağı ortaya çıkmaktadır. Yapılan cerrahi girişimlerden sonra kontrol olarak kolaylıkla kullanılabilir. Elektrodlar barsak üzerine herhangi bir travma etkisi olmadığından postoperatif bir fistül de söz konusu olmayacaktır.

### *Sonuç*

Bu çalışmadan elde edilen sonuçlar şöylece toplanabilir:

1. BER Amplitüd değerleri normal barsakta ölçüldükten sonra yönetsel barsak bağlanması ile aynı kaldığı, damarlar bağlanınca düşmeye başladığı, 5,10 ve 20 inci dakikalarda düşmeye devam ettiği saptanmıştır.

2. BER Frekans değerleri ise barsak bağlandığı zaman normale göre bir yükselme olduğu, damarlar bağlandığında ise hafif düşmeye başladığı 5,10 ve 20 inci dakikalarda ise düşmeye devam ederek bir limite indiği gözlenmiştir.

### *Özet*

İncebarsak duvarında kansızlık nedeniyle meydana gelen elektrik potansiyeli değişimleri bir prosedür izlenerek incelenmiştir. Önce bir barsak segmenti seçilerek elektrik potansiyeli saptandıktan sonra kanlanmayı sağlayan damarlar bağlanarak boğulmuş ve bu durumda da ölçümlerde devam edilmiştir. Bu koşullar altında belirli zaman aralıklarıyla elektriksel değişimler araştırılarak Grass poligrafında çizdirilmiş ve saptanmıştır.

BER Amplitüd değerlerinde barsak bağlanınca önemli bir değişiklik olmamış, fakat damarlar bağlanınca belirli zaman aralıklarındaki ölçümlerde bir düşme görülmüştür. BER Frekans değerleri ise normal barsağa göre boğulmuş barsakta önce bir yükselme olmuş, damarlar bağlanınca büyük bir fark göstermemiş, fakat daha sonra belirli zaman aralıklarında yapılan ölçümlerde, belirgin bir düşme saptanmıştır.

Bu yöntemle barsakta kanlanmanın yeterliliği saptanabileceği gibi, bundan yararlanarak ameliyat komplikasyonlarının önlenebileceği kanısı uyanmıştır.



## KAYNAKLAR

1. Abrahamson, R. H.: Acute Small Intestine Volvulus. *Int. Surg.* 52 (3): 210, 1969.
2. Aird, I.: The Behaviour of the Blood-Volume in Intestinal Obstruction and Strangulation. *Brit. J. Surg.* 26: 418, 1938.
3. Armstrong, H. I. O., Milton, G. W. and Smith, A. W. M.: Electropotential Changes of the Small Intestine. *J. Physiol.* 131: 147, 1956.
4. Bass, P., Code, C. F. and Lambert, E. H.: Motor and Electric Activity of the duodenum. *Am. J. Physiol.* 201: 287-291, 1961.
5. Bortoff, A.: Electrical Activity of Intestinal Recorded with Pressure Electrode. *Am. J. Physiol.* 201: 209-212, 1967.
6. Code, C.F.: Handbook of Physiology: Alimentary Canal. Bass, P.(Ed) In: invivo Electrical Activity of the small Bowel. Vol. IV, Sec. 6. Chap. 100 Washington, 1968, p. 2051-2074.
7. Cole, W. H.: Textbook of Surgery.: Intestinal Obstruction. Chap. p. 818-834. 33 Hernia. Chap. 34. p. 843-862. Seventh Ed. New-York, 1959,
8. Daniel, E. E., Honour, A. J. and Bogoch, A.: Electrical Activity of the Longitudinal Muscle of Dog Small Intestine Studies in vivo Using Microelectrodes. *Am. J. Physiol.* 198-11-118, 1966.
9. Daniel, E. E., Carlow, D. R., Wachter, B. T., Sutherland, W. H. and Bogoch, A.: Electrical Activity of the Small Intestine. *Gastroenterology.* 37 (3): 268, 1959.
10. Ekstedt, J., Haggqvist, P. and Stalberg, E.: The Construction of Needle Multi-Electrodes for Single Fiber Electromyography. *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 27: 540, 1969.
11. Friedman, G. and Sloan, W. C.: Ischemic Enteropathy. *Surg. Clin. N. Amer.* 52: 1001, 1972.
12. Guyton, A. C.: Textbook of Medical Physiology. Fifth. Ed. Philadelphia 1976. p. 44-129.
13. Kantarcı, Ş.: Tıkanıklık Nedeniyle Barsak Duvarındaki Elektrik ve Isı Potansiyeli Değişiklikleri. Doçentlik Tezi. Hacettepe Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Fakültesi, Ankara, 1979.
14. Marston, A.: Causes of Death in Mesenteric Arterial Occlusion: II. Observation on Revascularization of the Ischemic Bowel. *Ann. Surg.* 158 (6): 960, 1963.
15. Miller, H. L., Mackie, J. A. and Phoads, J. E.: The Pathophysiology and Management of Intestinal Obstruction. *Surg. Clin. N. Amer.* 42: 285, 1962.
16. Prosser, C. L., Nystrom, R. A. and Nagai, T.: Electrical and Mechanical Activity in Intestinal Muscles of Several Intervertebrate Animals. *Comp. Biochem. Physiol.* 14-53-70, Jan. 1965.
17. Stahlgren, L. H. and Morris, N. W.: Intestinal Obstruction. *Am. J. Surg.* 77 (6): 999, 1977.
18. Turner, J. C., Dearing, W. H. and Judd, E. S.: Postoperative Morbidity and Mortality in Intestinal Obstruction Comparative Study of 100 Consecutive Cases from Each of the Past Three Decades. *Ann. Surg.* 147 (1): 33, 1958.
19. Wangensteen, O. H.: Intestinal Obstruction. The Mortality of Acute Intestinal Obstruction. Chap. X. P. 370-394. Intestinal Obstruction due to External Hernia. Chap. XIX. p. 613-631. Volvulus. Chap. XXI. p. 659-688. Intussusception. Chap. XXII. p. 689-723. Intestinal Obstruction Due to Vascular Causes Mesenteric Thrombosis and Embolism. Chap. XXVI. p. 781-801. Third. Ed. Springfield. 1955.
20. Willox, G. L. and Mackenzie, W. C.: Acute Intestinal Obstruction. *Surg. Clin. N. Amer.* 40: 1183, 1960.

# Çift Kapak Lezyonu Olan Romatizmal Kalp Hastalıklarında İntravasküler Hemoliz\*

**Dr. Ekrem Müftüoğlu\*\* / Dr. Ferkan Demircioğlu\*\* /  
Dr. Arif Şahin\*\*\* / Dr. Servet Arıoğlu\*\***

Yapay kapak takılmış kalp hastalarında anemi gelişebileceği ilk defa 1956 senesinde Rose, Hufnagel ve arkadaşları tarafından rapor edilmiştir.<sup>1</sup> Daha sonra köpekler üzerinde yapılan deneysel araştırmalarda anemiye, intravasküler hemolizin neden olduğu saptanmıştır.<sup>2</sup> 1961'de Sayed, Dacie ve arkadaşları bu tip anemilerde, eritrosit fragmanları olduğuna dikkat çekmişlerdir.<sup>3</sup> Bu tarihten itibaren çeşitli kalp kapak ameliyatlarından sonra, intravasküler hemolizin olabileceğine dair birçok yazı yayınlanmıştır.<sup>4-6</sup> Bu konudaki araştırmaların ilerlemesi ile kapak takılmamış valvüler kalp hastalarında da intravasküler hemoliz olabileceği rapor edilmiştir.<sup>7</sup> Bu durumda hemoliz daha ziyade aort kapağı lezyonlarında görülmekte,<sup>8</sup> mitral kapak hastalıklarında daha az sıklıkla rastlanmaktadır.

Bu çalışmamızda birden fazla kapağın tutulduğu romatizmal kalp hastalıklarındaki intravasküler hemolizi, serum haptoglobulini, plazma serbest hemoglobini ve idrar hemosiderinini tayin ederek inceledik. Bulduğumuz sonuçları takdim ederek tartıştık.

## *Materyal ve Metot*

Çalışma 1981 senesinde Kardiyoloji polikliniğine gelen veya İç Hastalıkları kliniğinde yatan 11 olguyu kapsadı. Hastaların hepsinde aort ve mitral kapaklar afettede idi. 3 olguda daha önce mitral komisurotomi yapılmıştı. Hastaların klinik bulguları Tablo I'de gösterildi.

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bölümü Çalışmalarından.

\*\* Aynı Fakülte İç Hastalıkları Bölümü Öğretim Üyesi.

\*\*\* Aynı Fakülte İç Hastalıkları Bölümü Asistanı

TABLO I  
OLGULARDA KLİNİK BULGULAR

Hasta No	Mitral Darlığı	Mitral Yetmezliği	Aort Darlığı	Aort Yetmezliği	Devre	Alduğu İlaçlar		Ameliyat
						Digoxin	Diüretik	
1	+	+	-	+	III	+	+	Kapalı mitral komissürotomi
2	+	+	-	+	III	+	+	
3	+	+	-	+	II	+	+	
4	+	-	-	+	II	+	-	
5	+	+	+	+	III	+	+	
6	-	-	+	+	II	+	+	
7	+	-	+	-	II	+	+	Kapalı mitral komissürotomi
8	+	-	+	+	I	-	-	
9	+	-	+	+	III	+	+	
10	+	-	+	-	II	+	+	Kapalı mitral komissürotomi
11	-	+	+	-	II	-	-	

la açıklayamadık. İntravasküler hemoliz bulgularının hemodinamik bulgularla karşılaştırılması bu hususa açıklık getirebilir.

### Özet

Çift kapak lezyonu olan romatizmal kalp hastalıklı 11 olgu, intravasküler hemoliz yönünden incelendi. 3 olguda intravasküler hemoliz bulguları saptandı. Olgular ilgili literatür ile birlikte tartışıldı.

### KAYNAKLAR

1. Rose, J. C., Hufnagel, C. A., Fries, E. D., Harvey, W. P., Parteno, E. A.: The hemodynamic alterations produced by plastic valvular prosthesis for severe aortic insufficiency in man. *J. Clin. Invest.* **33**: 891, 1954.
2. Stohlman, F. Jr., et al.: Hemolytic syndrome following the insertion of a lucite ball valve prosthesis into the cardiovascular system. *Circulation* **13**: 586, 1956.
3. Sayed, H. M., Dacie, J. V., Handley, D. A., Lewis, S. M., Clelans, W. P.: Haemolytic anemia of mechanical origin after open heart surgery. *Thorax* **16**: 356, 1961.
4. Miller, D. S., Mengel, C. E., Kremer, W. B., Gutterman, J., Senning, R.: Intravascular hemolysis in a patient with valvular heart disease. *Ann. Int. Med.* **65**: 210, 1966.
5. Cullhed, I.: Serum haptoglobin in cases with Starr-Edwards Ball valve prosthesis. *Acta Med. Scand.* **181**: 321, 1967.
6. Crexells, C., Aerrichide, N., Bonry, Y., Lepage, G., Campeau, L.: Factors influencing hemolysis in valve prosthesis. *Am. Heart J.* **84**: 161, 1972.
7. Myhre, E., Dale, J.: Hemolysis in mitral valvular disease and mitral ball valve prostheses. *Acta Med. Scand.* **189**: 547, 1971.
8. Dupont, B., Wennevold, A.: Mechanical hemolytic anemia in unoperated aortic valve disease. *Acta Med. Scand.* **184**: 353, 1968.
9. Crosby W. H., Furth, F. W.: A modification of the benzidine method for measurement of hemoglobin in plasma and urine. *Blood* **11**: 380, 1956.
10. Immunodiffusion for quantitative determination of plasma proteins, with a table of reference values. Behringwerke AG-Marburg, Behring Institute.
11. Dacie, J. V., Lewis, S. M.: *Practical Haematology*. Fifth edition. Churchill Livingstone. 1975. s. 189.
12. Williams, W. J., Beutler, E., Erslev, A. J., Rundles, R. W.: *Hematology*. McGraw Hill Book Company. 1972, s. 1385.
13. Wintrobe, M. M., Lee, G. R., Boggs, D. R., Bithell, J. C., Athens, J. W., Foerster, J.: *Clinical Hematology*. Lea and Febiger. Philadelphia. Seventh edition. 1974, s. 934.
14. Sears, D. A., Crosby, W. H.: Intravascular hemolysis due to intracardiac prosthetic devices. Diurnal variations related to activity. *Am. J. Med.* **39**: 341, 1965.

# Merkezi Sinir Sisteminin Enflamatuvar Olaylarında Serum ve Beyin Omurilik Sıvısında Bakır ve Çinko Değerleri\*

**Dr. Fikriye Sarıkayalar\*\* / Dr. Ayşe Özgül\*\*\* /  
Dr. Yunus Müftü\*\*\*\***

**E**ser elementlerin, santral sinir sistemi fizyoloji ve patolojisindeki yeri henüz tam olarak anlaşılamamıştır. 1977'de Bogden ve arkadaşları serebral infarkt geçiren erişkin hastaların serumlarında ve beyin omurilik sıvılarında çok yüksek bakır düzeyleri bulunduğunu göstermişlerdir.<sup>1</sup> Çeşitli hastalıklarda serumda ve dokularda eser elementlerle ilgili yoğun çalışmalar yapılmasına rağmen literatürde santral sinir sistemi enfeksiyonlarında, beyin omurilik sıvısında eser element düzeylerini gösteren bir çalışma bulunamamıştır.

Bundan yararlanarak, Tüberküloz menenjit, Pürülan menenjit ve ensefalitli hastalarda serum ve beyin omurilik sıvısında bakır ve çinko düzeylerini ve bunların ayırıcı tanıdaki değerlerini inceleme amacıyla bu çalışma yapıldı.

## *Materyal ve Metot*

Çalışma, Hacettepe Çocuk Hastanesinde muayene edilen toplam 62 hasta üzerinde yapıldı. Klinik ve laboratuvar bulguları ile hastalar pürülan menenjit, ansefalit, tüberküloz menenjit olarak gruplandırıldı. Febril konvulsiyonlu 14 vaka kontrol grup olarak alındı.

\* Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Tıp Merkezi, Pediatri Çalışmalarından.

\*\* Çocuk Kardiyolojisi Doçenti, Pediatri Bilim Dalı Öğretim Görevlisi.

\*\*\* Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanı.

\*\*\*\* Pediatri Bilim Dalı Profesörü.

Her hastada dikkatli bir hikâye alındıktan sonra fizik muayene ve tanıyı kesinleştirmek için, hemoglobın, beyaz küre, periferik yayma, idrar, boğaz kültürü, Lumbal ponksiyon incelemeleri yapıldı.

Tüberküloz menenjit düşünülen hastalarda akciğer grafisi, lüzum görülenlerde iki yönlü kafa grafisi çekildi, PPD uygulandı. Kültür ve kobay inokulasyonu yapıldı.

Bu klinik ve laboratuvar bulgularına göre pürülan menenjit tanısı konan 15, tüberküloz menenjit tanısı alan 17, ansefalit tanısı konan 16 ve kontrol grubu olarak alınan santral sinir sistemi enfeksiyonu olmayan, likör hücre, protid ve şeker değerleri tamamen normal olan 14 febril konvulsiyonlu hastadan eser element çalışmaları için kan ve likör örnekleri alındı.

Kan ve likörde çinko ve bakır değerleri, Model 1200 Varian Techtron atomik absorpsiyon spektrofotometre ile ölçüldü.<sup>2</sup>

Sonuçların istatistik değerlendirmesi ortalamalar arası farkın anlamlılığı için standart "t" testi kullanılarak yapıldı.<sup>3</sup>

### *Bulgular*

Klinik ve laboratuvar bulguları ile Tüberküloz menenjit tanısı konan 8'i kız, 9'u erkek 17 hasta birinci grubu oluşturdu. Yaş ortalaması 4,5 olup, en küçük hasta 6 aylık en büyük hasta ise 16 yaşında idi. 6 hastanın aile hikâyesinde tüberküloz mevcuttu. Hastaların hemen hepsinde patolojik nörolojik bulgular vardı. 9 hastanın tüberkülin testi 10 mm nin üzerinde pozitif olarak değerlendirildi. Sadece 2 hastada BCG yapılmıştı. 13 hastanın akciğer grafisinde tüberkülozla uyumlu bulgular mevcuttu.

Hastaların hemen hepsinde likörde hücre mevcuttu. Protein artmış ve likör şekeri iki vaka hariç bütün vakalarda % 40 mgr. in altında idi. 5 hastanın kafa grafilerinde sütürlerde açılma saptandı. Sadece 2 vakada tüberküloz basili üretildi. Tüberküloz menenjitli hastaların ortalama likör Cu/Zn oranı 0.35, ortalama serum Cu/Zn oranı 1.08 bulundu.

Tüberküloz menenjitli hastaların serum ve likör çinko ve bakır değerlerinin ortalama, standart sapmaları Tablo I'de gösterildi.

Çalışmanın ikinci grubunu klinik ve laboratuvar bulguları ile pürülan menenjit tanısı konan hastalar oluşturdu. Bu gruptaki 15 hastanın 7'si kız, 8'i erkekti. En küçük hasta 3 aylık, en büyük hasta 13 yaşında idi. Yaş ortalaması 3,5 tu.

TABLO I  
KONTROL VE HASTA GRUPLARININ SERUM VE LİKÖR ÇİNKO BAKIR  
DEĞERLERİNİN ORTALAMA VE STANDART SAPMALARI

		n	x	S
<i>Tüberküloz Menejit</i>				
Serum	Çinko	17	147.82	20.78
	Bakır	17	159.52	75.64
Likör	Çinko	17	138 —	27.43
	Bakır	17	48.94	37.38
<i>Pürülan Menejit</i>				
Serum	Çinko	15	141.40	10.43
	Bakır	15	165.06	85.96
Likör	Çinko	15	129.86	8.99
	Bakır	15	64.26	52.28
<i>Ansefalit</i>				
Serum	Çinko	16	152.68	34.50
	Bakır	16	144.62	76.17
Likör	Çinko	16	123.50	14.17
	Bakır	16	52.50	31.25
<i>Kontrol (Febril Konvulsiyon)</i>				
Serum	Çinko	14	149.07	30.40
	Bakır	14	149.00	57.51
Likör	Çinko	14	127.64	13.31
	Bakır	14	44.57	7.08

n : Gözlem sayısı, x : Ortalama, S : Standart sapma

Hastalarda fontanel kabarıklığı, ense sertliği, dalgalılık gibi nörolojik bulgular mevcuttu. Bütün hastalarda, likörde parçalar hakimiyeti ile giden hücre artışı mevcuttu ve likör proteinleri yüksekti. Bir hastanın likör kültüründe pnömokok üredi, diğerlerinde üreme olmadı.

Pürülan menenjitli hastaların ortalama serum Cu/Zn oranı 1,17 ortalama likör Cu/Zn oranı 0.49 bulundu. Pürülan menenjitli hastaların serum ve likör çinko ve bakır değerlerinin ortalama ve standart sapmaları Tablo I'de gösterildi.

Çalışmanın üçüncü grubunu ansefalit başlığı altında toplanan hastalar oluşturdu. Bu grupta 16 hasta mevcut olup, 7'si kız 9'u erkekti. En küçük hasta 8 aylık, en büyük hasta 11 yaşındaydı. Yaş ortalaması 4 idi. Ansefalit tanısı alan 16 hastanın 4'ü akut poliomyelit, 6'sı kabakulak ansefaliti, 2'si kızamık ansefaliti, 1 subakut sklerozan panansefalit, 3 vaka da viral aseptik menenjit idi.

Bu gruptaki hastaların likörlerinde lenfosit hakimiyeti ile giden hücre artışı protein yükselmesi vardı. Likör kültürlerinde üreme olmadı.

Bu hastaların ortalama serum Cu/Zn oranı 0,94 ortalama likör Cu/Zn oranı 0.42 idi.

Ansefalit grubundaki hastaların serum ve likör çinko ve bakır değerlerinin ortalama, standart sapmaları Tablo I'de gösterildi.

Çalışmamızın kontrol grubunu, tamamen sağlıklı çocuklara lumbal ponksiyon yapılamayacağı için, 14 febril konvulsiyon geçiren ve menenjit olmadığını göstermek amacıyla lumbal ponksiyon yapılan hastalar meydana getirdi. Kontrol grubundaki hastaların hepsinin likörlerinde hücre yoktu, likör protein değerleri % 45 mg'nın altında idi ve likör kültürlerinde üreme olmadı.

Kontrol grubundaki hastaların ortalama serum Cu/Zn oranı 0.99, ortalama likör Cu/Zn oranı 0.34 idi.

Kontrol grubundaki hastaların serum ve likör çinko ve bakır değerlerinin ortalama ve standart sapmaları Tablo I'de gösterildi.

### *Tartışma*

Bu çalışmada, tüberküloz menenjitli hastaların ortalama serum çinko düzeyi % 147.82  $\pm$  20.78 ug, pürülan menenjitli hastaların % 141.40  $\pm$  10.43 ug, ansefalit grubumuzun % 152.68  $\pm$  34.50 ug kontrol olarak alınan febril konvulsiyonlu hastalardan oluşan grupta ise % 149.07  $\pm$  30.40 ug bulunmuştur. Bu değerler, hem laboratuvarımızın atomik absorpsiyon spektrofotometre ile bulunan normal serum çinko değerlerine, hem de diğer çalışmalardaki normal serum çinko değerlerine uygunluk göstermektedir.<sup>1,4,5</sup>



Literatürde tüberküloz menenjitlerde, pürülan menenjitlerde ve ansefalitlerde serum çinko düzeylerini gösteren hiçbir çalışma bulunmamıştır. Oysa çeşitli genel enfeksiyon hastalıklarında serum çinko düzeyinin azaldığını gösteren birçok çalışma vardır.<sup>6</sup>

Erişkin aktif akciğer tüberkülozu olan hastalarda ise serum çinko düzeylerinde azalma olduğunu gösteren az sayıda çalışma mevcuttur. Bogden, aktif akciğer tüberkülozu olan hastalarda tam kan, plazma ve eritrositlerde bakır ve çinko düzeylerini inceleyen araştırmasında, tam kan ve plazmada bakırın arttığını, çinkonun azaldığını ve bakır/çinko oranının önemli derecede yüksek olduğunu bulmuştur.<sup>4</sup>

Bizim hasta gruplarımızda serum çinko düzeylerinin normal olması belki de hastalarımızın çoğuna akut devrede tanı konmuş olması ile ilgili olabilir.

Bu hasta gruplarımızın ortalama serum çinko değerlerinin istatistik karşılaştırılmasında da P değerleri anlamsız bulunmuştur (Tablo II).

Aynı hasta gruplarının likör incelemelerinde tüberküloz menenjitte ortalama likör çinkosu % 138  $\pm$  27.43 ug, pürülan menenjitte % 129.86  $\pm$  8.99 ug, ansefalit grubunda % 123.50  $\pm$  14.17 ug, febril konvulsiyonlarda ise % 127.64  $\pm$  13.31 ug bulunmuştur. Bu değerlerin istatistik karşılaştırılmalarında da P değerleri anlamsızdır (Tablo II).

Literatür incelemesinde likörde çinko düzeylerini inceleyen çalışmaların çok kısıtlı olduğu görülmüştür. 1968 de Woodbury karaciğer sirozu olan 7 hastada likör ortalama çinko değerini % 2.8  $\pm$  1.8 ug bulmuştur.<sup>7</sup> Bu hastaların serum çinko değerleri de normalden düşüktür. Aynı araştırmacı daha çok santral sinir sistemi vasküler hastalığı olan 8 yaşlı hastada ortalama likör çinkosunu % 5.9 ug bulmuştur.

1977'de Bogden ve arkadaşları da çeşitli nörolojik hastalıklara sahip olan 82 yaşlı hastada likör ortalama çinko değerini 74  $\pm$  5 mg/L olarak bulmuştur.<sup>1</sup>

1971'de Meret ve Henkin çeşitli nörolojik hastalığı olan, anti-konvülsif ilaç kullanan, herhangi bir intrakraniyal tümörü olmayan 26 hastada pnomoansefalografi sırasında alınan likörde ortalama çinko değerini % 6.6  $\pm$  2 ug bulmuşlardır. Bu hasta grubunun serum çinko değerleri de düşüktür.<sup>8</sup>

Lindeman ve arkadaşları yaş ile serum çinko düzeylerinin azaldığını, kadınlarda erkeklere oranla daha düşük çinko düzeylerinin saptandığını bildirmişlerdir.<sup>9</sup> Likör çinko düzeylerinin ise yaş ile ilişkisi bilinmemektedir. Tamamen sağlam olan gerek çocuklarda gerekse erişkinlerde likör

TABLO II  
İSTATİSTİKİ SONUÇLAR

	SD	t	P	
<i>Kontrol-Tüberküloz Menenjit</i>				
Serum	Çinko	9.22	0.13	P > 0.8
	Bakır	24.58	0.42	P > 0.5
Likör	Çinko	8.02	1.29	P > 0.2
	Bakır	10.16	0.42	P > 0.5
<i>Kontrol-Pürülan Menenjit</i>				
Serum	Çinko	8.32	0.92	P > 0.2
	Bakır	27.36	0.58	P > 0.5
Likör	Çinko	4.19	0.53	P > 0.5
	Bakır	14.10	1.39	P > 0.1
<i>Kontrol-Ansefalit</i>				
Serum	Çinko	11.95	0.30	P > 0.5
	Bakır	24.93	0.17	P > 0.8
Likör	Çinko	5.04	0.82	P > 0.2
	Bakır	8.55	0.92	P > 0.2
<i>Tüberküloz-Pürülan Menenjit</i>				
Serum	Çinko	5.94	1.08	P > 0.2
	Bakır	23.56	0.19	P > 0.8
Likör	Çinko	7.42	1.09	P > 0.2
	Bakır	15.95	0.96	P > 0.2
<i>Tüberküloz-Menenjit-Ansefalit</i>				
Serum	Çinko	9.85	0.49	P > 0.5
	Bakır	25.43	0.56	P > 0.5
Likör	Çinko	7.67	1.88	P > 0.5
	Bakır	12.03	0.29	P > 0.5

çinko düzeylerini gösteren yeterli çalışmalar da yoktur Genellikle likör çinko düzeylerinin serum çinko düzeylerine oranla daha düşük olduğu düşünülmektedir. Bizim çalışmamızda tüberküloz menenjitli hastalarda likör ve serum ortalama çinko değerleri arasındaki fark önemsiz bulunmuştur. Pürülan menenjit, ansefalit ve kontrol grubunda ise likör çinko düzeyleri, plazma çinko düzeylerinden düşük bulunmuş ve aradaki farklar önemli bulunmuştur.

Enfeksiyonlarda çok önemli rolü olan eser elementlerden biri de bakırdır. Yüksek bakır düzeylerinin bakteri üremesini bozmaya yardımcı olduğu da gösterilmiştir.<sup>6</sup> Akut enfeksiyonlarda ve doku harabiyetlerinde albümine bağlı bakırda artış olabilmekte ise de, esas artışın hepatik seruloplazmin sentez ve salınımına bağlı olduğuna inanılmaktadır.<sup>10</sup> Miyokard enfarktüsü,<sup>11</sup> lupus eritematozis,<sup>12</sup> gebelik, hepatit, tüberküloz, lösemi ve hodgkin gibi çeşitli hastalıklarda serum bakır düzeylerinin arttığı saptanmıştır.<sup>5, 13, 14</sup>

Markowitz, enfeksiyonlarda hem serum, hem de serum seroploplazmin değerlerinin arttığını saptamıştır.<sup>10</sup> 1969'da Trip ve arkadaşları tarafından da enfeksiyöz hepatitli hastalarda serum bakır ve seroploplazmin değerlerinin arttığı gösterilmiştir.<sup>15</sup>

Bizim çalışmamızda tüberküloz menenjitli hastaların serum ortalama bakır değeri  $\% 159.52 \pm 75.64$  ug, pürülan menenjitlerin  $\% 165.06 \pm 85.96$  ug, ansefalitlerin  $\% 144.62 \pm 76.17$  ug ve febril konvülsiyon grubunun  $\% 149 \pm 57.51$  ug bulunmuştur. Bu değerlerin birbirleri ile ve kontrol grubu ile karşılaştırılmasında P değeri anlamsız bulunmuştur. Literatürde çocuklarda ve erişkinlerde aynı hasta gruplarımızı kapsayan serumda bakır düzeylerini araştıran çalışmalar bulunamamıştır.

Likörde ortalama bakır değerleri ise tüberküloz menenjitli hastalarda  $\% 48.94 \pm 37.38$  ug, pürülan menenjitlerde  $\% 64.26 \pm 52.28$  ug, ansefalitlerde  $\% 52.50 \pm 31.25$  ug ve kontrol grubu olarak alınan febril konvülsiyon vakalarında  $\% 44.57 \pm 7.08$  ug bulundu. Bu değerlerin de kontrol grubu ve birbirleri ile karşılaştırılmasında P değerleri anlamsız bulundu.

Kage Kjellin, nötron aktivasyon tekniği ile 8 normal erişkin şahıstan elde edilen likör örneklerinde total bakırın  $\% 30$  ug olduğunu bildirdi.<sup>16</sup> Kanabrocki, aynı teknikle cerrahi girişim nedeniyle spinal anestezi uygulanan 88 erişkin hastanın likör nondiyalizabl ortalama bakır değerini  $\% 19.6 \pm 8.1$  ug bulmuştur.<sup>17</sup>

D'Andreu ve Congio da 15 psikonörotik hastadan elde edilen likör örneklerinde ortalama likör bakır değerini  $\% 27$  ug olarak saptamıştır.<sup>18</sup>

MC Call ve arkadaşları, 1971'de multipleskleroz, malign lenfoma, lökodistrofi, Wilson hastalığı, spinoserebellar ataksi, konvülsiyon, spinal kord lezyonu, Huntington korea ve myastenia gravisi olan 134 erişkin hastada ve bunlara kontrol olarak seçilen 18 baş ağrısına sahip vakada likörde çinko ve bakır düzeylerini ölçmüşlerdir.<sup>19</sup> Kontrol grubunda ortalama bakır değerini % 4 ug buldukları halde, multipl sklerozlu hasta grubunda % 36 ug bulmuşlardır. Kontrol grubunda oral kontraseptif kullanan bazı vakalarda da likör bakır düzeyi yüksek bulunmuş olup, bu yükselme östrojenin seruloplazmin sentezini hızlandırıcı etkisiyle izah edilmiştir. Ancak likörde seruloplazmin seviyesinde bir artış bulunmamıştır.

1977'de Bogden serebral infarktöslü yaşlı hastalarda hem plazma hem de likörde bakır düzeyinin yüksek olduğunu bildirmiştir.<sup>1</sup>

Literatürde bizim çalıştığımız hastalık gruplarını kapsayan, 1961'de Ischenko'nun tüberküloz menenjitli çocuklarda likörde bakır düzeyinin arttığını ve tedavi ile normale döndüğüne bildiren çalışması dışında yayın bulunmamıştır.<sup>29</sup>

Likörde bulunan bakırın natürü hakkında da yeterli bilgi yoktur. Total ve nondiyalizabl bakır düzeylerinin aynı olması likördeki bütün bakırın nondiyalizabl olduğunu düşündürmektedir.<sup>17</sup> Genellikle likör bakırının serum bakırına göre daha düşük olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızda da her 3 hasta grubunda ve kontrol grubunda likör ortalama bakır değerleri serum değerlerinden düşük bulunmuş ve aradaki farklar istatistiki olarak önemli bulunmuştur.

### Özet

Serum ve likörde, çinko, bakır düzeylerinin santral sinir sistemi enfeksiyonlarının ayırıcı tanısında değerini saptama amacıyla plânlanan bu çalışma, Hacettepe Çocuk Hastanesinde tedavi edilen toplam 62 hasta üzerinde yapıldı.

Tüberküloz menenjit tanısı konan 17, Pürülan menenjit tanısı konan 15, ansefalit tanısı konan 16 ve kontrol grup olarak alınan 14 çocukta serum ve likörde çinko ve bakır değerleri Model 1200 Varian Techtron Otomatik Atomik Absorpsiyon Spektrofotometre ile incelendi. Sonuçlar şöyle özetlenebilir.

1. Likör çinko ve bakır değerleri serum çinko ve bakır değerlerine göre düşük bulundu.

2. Tüberküloz menenjit, Pürülan menenjit ve ansefalit gruplarının birbirleriyle ve kontrol grubu olarak seçilen febril konvülsiyonlu hastaların serum ve likör çinko bakır değerleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu.

## KAYNAKLAR

1. Bogden, J. A., Troiano, A. R., Joselow, M.: Copper, Zinc, Magnesium and calcium in Plazma and cerebrospinal fluid of patient with neurological diseases. *Clin. Chem.* **23**: 485, 1977.
2. Varian Techtron: Analytical Methods for Flame Spectroscopy. Australia, 1972.
3. Kutsal, A., Muluk, F.Z.: Uygulamalı Temel İstatistik. 2. Basım, Hacettepe Üniversitesi Yayını, 1975.
4. Bogden, J. A., Lintz, D., Joselow, M.: Effect of Pulmonary Tuberculosis on Blood concentrations of copper and Zinc. *Am. J. Clin. Pathol.* **67**: 251, 1977.
5. Davies, I. J. T.: The Clinical Significance of the essential Biological metals. William Heinemann Medical Books L. T. D London 1972, p. 16, 48.
6. Beisel, W. R.: Trace Elements in Infections Process. *Med. Clin. North. Amer.* **60**: 831, 1976.
7. Woodbury, J., Lyons, K., Carvetta, R., Hahn, A., Sullivan, J.: Cerebrospinal Fluid and serum levels of magnesium, zinc and calcium in man. *Neurology*, **18**: 700, 1968.
8. Meret, S., Henkin, R. I.: Simultaneous direct estimation by atomic absorption spectrophotometry of copper and zinc in serum, urine and cerebrospinal fluid. *Clinical Chemistry*, **17**: 369, 1971.
9. Lindeman, R. D., Clart, M. L., Colmore, J. D.: Influence of age and sex on plazma and red-cell zinc concentrations. *J. Gerontol.* **26**: 358, 1971.
10. Markowitz, H., Gubler, Cbj., Mahoney, J. P., Cartwright, G. E., and Wintrobe, M. M.: Studies on Copper Metabolism. XIV. Copper, Ceruloplasmin and Oxidase activity in sera of normal human subjects. Pregnant women and patients with infection, hepatolenticular degeneration and the nephrotic syndrome. *J. Clin. Invest* **34**: 1498, 1955.
11. Masironi, R.: Trace elements and cardiovascular diseases. *Bull. WHO* **40**: 305, 1969.
12. Olszcwska, Z., Dudck, H.: Trace elements (Cu, Fe, Mg) in serum of patients with the So-Called connective Tissue Diseases. *Przegl. Dermatol.* **58**: 537, 1971.
13. Underwood, E. J.: Trace Elements in Human and Animal Nutrition. 3. Ed. Academic Press. New York and London 1971, p. 55, 208.
14. O'Dell, B. L.: Biochemistry of Copper. *Med Clin. North Amer.* **60**: 687, 1976.
15. Trip, J. A. J., Qne, G. S., Botter, Weg-Span, Y., and Mandema, E.: The Behaviour of ceruloplasmin fractions in live disease. *Acta. Med. Scand.* **185**: 279, 1969.
16. Kage, Kjellin.: The determination of copper in small quantities of cerebrospinal fluid by neutron activation analysis. *J. Neurochem.* **6**: 95, 1960.
17. Kanabrocki, E. L., Case, L. F., Miller, E.B., Kapla, E.: A study of human cerebrospinal fluid: Copper and manganese. *J. Nuclear Med.* **5**: 643, 1964.
18. D'Andrea, F., Congio, M.: Studies of copper in neurological diseases. *Acta. Neurol. Napoli* **7**: 633, 1952.
19. Mc Call, J. T., Goldstein, N. P., Smith, L. H.: Implications of trace metals in human diseases. *Federation Proceeding.* **30**: 1011, 1971.
20. Ishchenko, N. M.: Copper and Manganese contents in cerebrospinal fluid in brain tunic diseases of children. *Vrachebnoe Delo.* **55**: 84, 1961.

# Hipertansiyon Tedavisinde Pindolol Uygulaması ve Alınan Sonuçlar

**Dr. Nilüfer Güler\*** / **Dr. Şali Çağlar\*\*** / **Dr. Ünal Yasavul\*\*\***

**B**eta adreno-reseptör blokörleri hipertansiyon, angina pectoris, kardiyak aritmi, tirotoksikozis, glokom, şizofreni v.s. tedavisinde kullanılmaktadır.<sup>14, 16, 19</sup> Kan basıncını düşürücü etkileri ilk kez 1964 yılında propranolol ile yapılan deneylerde gösterilmiştir.<sup>13, 22</sup> Hipertansiyonun beta adreno-reseptör blokörleriyle tedavisi 1966 yılında Pritchard ve Gilliam, Paterson ve Dollery tarafından başlatılmıştır.<sup>34</sup>

Pindololün potent bir antihipertansif olduğu 1972 yılında Morgan ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir.<sup>35</sup> Beta adreno-reseptör bloke edici etkisi propranololden 6-40 kez daha fazladır.<sup>1, 13</sup> Hem beta 1 ve hem de beta 2 reseptörlerini etkiler. İntrinsik sempatomimetik etkisi en fazla olan beta adreno-reseptör blokörüdür.<sup>13, 15, 19, 28, 40</sup> Ağızdan alınan miktarın % 90'ından fazlası barsaklardan emilir. Lipidlerde erirliği zayıftır, % 57 oranında serum albüminine bağlanır. Yarı ömrü 3-4 saattir.<sup>1, 8, 13, 33</sup> % 40'ı değişmeksizin olmak üzere % 90 oranında idrarla atılmaktadır. Böbrek fonksiyonları azalsa bile eliminasyon hızı değişmemektedir.<sup>1, 13</sup>

Pindololün membran stabilize edici etkisi çok zayıftır. Periferel vazodilatatör etkisi vardır.<sup>4, 14, 19</sup> Plazma renin aktivitesini (P. R. A.) çok az oranda azaltmaktadır. Weber ve arkadaşlarının tavşanlarda yaptıkları deneylerde pindololün PRA'inde artışa neden olduğu gösterilmiştir.<sup>14, 19, 21, 28, 32, 35</sup>

Kan basıncının düşürülmesinde etkin mekanizmalarının: (1) Negatif inotrop etki (2) Perifer damar direncinde azalma (3) Venöz dönüş üzerindeki etkisine bağlı olarak venöz kapasitansın artması olduğu düşünülmektedir. Kan basıncının düşmesinde kardiyak debinin azal-

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Asistanı.

\*\* Aynı Fakülte İç Hastalıkları Nefroloji Profesörü.

\*\*\* Aynı Fakülte İç Hastalıkları Nefroloji Öğretim Görevlisi.

masının erken mekanizma, vasküler rezistansta azalmanın geç mekanizma olduğu ve uzun süreli antihipertansif etkiden sorumlu olduğu ileri sürülmüştür.<sup>4, 19, 40</sup>

1976 yılında Aellig tarafından Pindolol'ün etki süresinin propranololden daha uzun olduğu gösterilmiştir.<sup>1, 2, 14</sup> Günde iki doz hatta tek doz tedavi ile başarılı sonuçlar alınmıştır.<sup>15, 18, 22, 38</sup> Bronkospazım, kalp yetmezliği, soğuk ekstremitte oluşumu gibi yan etkileri çok azdır.<sup>15, 28</sup> Diüretik ve vazodilatör ilaçlarla kombine olarak kullanılabilir.<sup>20, 23, 36, 39, 41</sup>

Çalışmamızda hipertansif kişilerde pindolol'ün kan basıncı, nabız, kreatinin klerensi, Plazma Renin Aktivitesi (PRA), açlık kan şekeri (A.K.Ş.), Hemoglobün (Hb.), Total lipid, kan kalsiyum'u (Ca) üzerine olan etkilerini araştırdık. Ayrıca tedavi sırasında görülen yan etkileri kaydettik.

#### *Materyal ve Metot*

Çalışma grubuna hafif ve orta hipertansiyonlu sekiz kişi dahil edildi. Bu sekiz kişinin 4'ü kadın, 4'ü erkekti. Yaşları 26 ile 57 arasında değişmekteydi (Ortalama 41.5). Bilinen hipertansiyon süreleri, 1 ay ile 4 yıl arasında değişim göstermekteydi. Bu hastalar pindolol uygulamasından önce bir ay süre ile hiç bir antihipertansif kullanmamışlardı. Pindolol tedavisine alınan hastalar 2 ay süre ile izlendiler. İlk iki hafta, haftada iki kez; iki hafta haftada 1 kez, 4 hafta süre ile 2 haftada bir kez kan basıncı ölçümleri yapıldı. Kan basıncı ölçümleri hasta 15 dakika dinlendirildikten sonra civalı sfigmomanometre ile yatarken ve ayakta iken yapıldı. Kan basıncı ölçümlerinin yanı sıra nabız da kaydedildi. Ölçümlerin günün aynı saatinde, aynı koldan ve aynı koşullarda yapılmasına dikkat edildi. Ölçümler her zaman aynı kişi tarafından yapıldı. Sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri olarak Korotkoff'un 1 ve 5. sesleri esas alındı.

Hastaların tedavi öncesi ve sonrası idrar tetkiki, kan biyokimyası, Hb, Htc, periferik yayma, idrar elektrolitleri, EKG, dakikalık IVP, telekardiyografi, VMA, PRA tetkikleri yapıldı. Dakikalık IVP ve VMA yalnız tedavi öncesi alındı.

PRA radyoimmünoassay yöntemi ile tayin edildi. Venöz kan örnekleri hasta oturur durumda iken vakumlu tüplere alındı. Soğukta santrifüj edildikten sonra, plazmalar -20°C derecede saklandı.

Pindolol 10-20 miligram/gün dozunda kullanıldı. 5 hastaya günde tek doz, 3 hastaya günde çift doz pindolol verildi. 3 hastaya pindololün yanı sıra diüretik (Hidroklorotiyazid) eklendi.

**İstatistiksel Değerlendirmeler:** İstatistiksel değerlendirmelerde Wilcoxon eşleştirilmiş iki örnek testi ve t testi kullanıldı.

### Sonuçlar

**1. Kan Basıncı:** Tedavi sonrasında hastaların hem sistolik, hem de diastolik kan basınçlarında, yatarken ve ayaktaiken belirgin bir düşme görüldü. Yatarken ölçülen sistolik kan basıncı  $171.25 \pm 8.11$  mmHg'dan,  $127.13 \pm 4.93$  mmHg'ya, ayakta ölçülen kan basıncı  $167.5 \pm 4.36$  mmHg'dan  $123.13 \pm 4.23$  mmHg'ya düştü. Aradaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ( $P < 0.05$ ). Yatarken ölçülen diastolik kan basıncı  $113.75 \pm 2.82$  mmHg'dan  $86 \pm 2.82$  mmHg'ya, ayakta ölçülen diastolik kan basıncı  $111.63$  mmHg'dan  $84.38 \pm 3.05$  mmHg'ya düşmüştür. Aradaki fark önemli bulunmuştur ( $P < 0.05$ ) (Tablo I).

**TABLO I**  
TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI, YATARKEN VE AYAKTA İKEN, SİSTOLİK VE DİASTOLİK KAN BASINCI DEĞERLERİ

	Yatarken (mmHg)		Ayakta iken (mmHg)	
	Sistolik KB.	Diastolik KB.	Sistolik KB.	Diastolik KB.
Tedavi öncesi	$171.25 \pm 8.11$	$113.75 \pm 3.63$	$167.5 \pm 4.36$	$111.63 \pm 3.14$
Tedavi sonrası	$127.13 \pm 4.93$	$86.00 \pm 2.82$	$123.13 \pm 4.23$	$84.38 \pm 3.05$
t testi	$P < 0.05$	$P < 0.05$	$P < 0.05$	$P < 0.05$

"Değerler  $X \pm SX$  olarak verilmiştir."

**2. Nabız:** Tedavi öncesi nabız  $83.75 \pm 2.79$ /dk (ortalama  $\pm$  Standart hata) iken tedavi sonrası  $75.50 \pm 2.77$ /dk olmuştur. (Aradaki fark önemsiz bulunmuştur) ( $P > 0.05$ ) (Tablo II).

**TABLO II**  
TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI NABIZ DEĞERLERİ

	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
Nabız	$83.75 \pm 2.79^*$ $P < 0.05$	$75.5 \pm 2.77^*$

\* Değerler ( $X \pm Sx$ ) olarak verilmiştir.

**3. Açlık Kan Şekeri, Total Lipid, Kalsiyum:** Tedavi öncesi ve sonrası AKŞ ve Lipid değerleri arasındaki fark önemsiz ( $P > 0.05$ ), Ca değerlerinde fark önemli bulunmuştur ( $P < 0.05$ ). Tedavi sonrasında kan kalsiyumunda artış belirlenmiştir (Tablo III).



**4. Hemoglobin:** Tedavi öncesi ve sonrası hemoglobin değerleri arasındaki fark önemsiz bulunmuştur ( $P > 0.05$ ) (Tablo III).

TABLO III

TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI Hb, AKŞ, T. LİPİD, KAN Ca DEĞERLERİ

Kişi	Hb (mg/dl)		AKŞ (% mg)		T. lipid (% mg)		Ca (% mg)	
	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.
1	13.20	13.00	74	72	441	478	7.8	9.3
2	12.90	13.05	76	72	488	513	9.0	10.5
3	13.50	13.30	82	80	594	578	9.0	0.3
4	14.70	14.60	64	60	461	441	9.7	9.6
5	12.05	13.00	84	80	680	620	9.4	10.3
6	16.45	15.00	88	74	958	900	9.5	10.6
7	14.60	14.50	70	60	530	502	8.3	10.4
8	15.00	15.50	70	78	680	699	9.7	9.6
t testi	P > 0.05		P > 0.05		P > 0.05		P < 0.05	

**5. 24 Saatlik Kreatinin Klerensi:** (Tablo IV). Tedavi öncesi ve sonrası kreatinin klerensleri arasındaki fark önemli bulunmuştur ( $P < 0.05$ ). Test sadece pindolol alan hastalar içinde uygulandığında da fark gene önemli bulunmuştur ( $P < 0.05$ ). Kan kreatinin ve BUN değerleri arasındaki fark önemsiz bulunmuş ise de, tedavi sonrasında bunlarda da artış söz konusu olmaktadır.

TABLO IV

TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI BUN, KREATİNİN VE 24 SAATLİK KREATİNİN KLERENSİ DEĞERLERİ

Kişi	BUN (% mg)		Kreatinin (% mg)		24 saatlik kreatinin klerensi (ml/dk)	
	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.	T.Ö.	T.S.
1*	8	9	0.4	0.4	182.30	94.80
2*	7	16	0.4	0.5	176.72	133.60
3	16	20	0.7	1.6	62.90	33.85
4*	25	27	0.5	0.9	265.00	185.20
5*	18	14	0.7	0.9	136.60	112.70
6	12	14	0.9	1.1	120.30	108.90
7*	16	21	1.0	0.7	93.00	87.30
8	18	21	1.0	1.4	116.80	45.53
t testi	P > 0.05		P > 0.05		P < 0.05	

\* : Yalnız Pindolol alan hastalar

**6. P. R. A.:** (Tablo V). Tedavi sonrasında PRA'nde düşme olmuş fakat fark istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ( $P < 0.01$ ).

**TABLO V**  
TEDAVİ ÖNCESİ VE SONRASI P. R. A. (ng/ml Saat) DEĞERLERİ

Kişi	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası
1	8.84	-
2	6.27	4.34
3	7.00	3.76
4	4.25	3.80
5	7.03	4.4
6	4.75	-
7	4.85	1.25
t testi	P > 0.05	

**7. Yan Etkiler:** Pindolol tedavisi sırasında sekiz hastanın ikisinde ağız kuruluğu (% 25), ikisinde kabızlık (% 25), birinde el ve ayaklarda üşüme (% 12.5) yakınmaları oldu. Fakat tedaviyi kesmemizi gerektirecek bir yan etki görülmedi.

#### *Tartışma*

Pindolol tedavisine alınan hastaların tümünde hem sistolik hem diastolik kan basınçlarında belirgin bir düşme meydana gelmiştir. Yaş ortalaması 39.2 olan beş kişilik grupta kan basıncı sadece pindolole kontrol altına alınabilmiş, yaş ortalaması 44.2 olan grupta tedaviye diüretik eklenmesi gerekmiştir. Yaşlı gruptakilere tedaviyi diüretik ekleme zorunluğunda kalmamız literatürle uyumaktadır.<sup>20, 28, 32, 36, 39, 41</sup> Beta adrenoseptör blokörleri plazma potasyum konsantrasyonunu arttırmaktadırlar.<sup>10, 19, 20, 41</sup> Diüretiklerle beraber kullanıldıklarında diüretiklere bağlı hipopotasemiyi önlemektedirler.<sup>10, 20, 41</sup>

Tedavi sonrasında 24 saatlik kreatinin klerensinde düşme görülmüş, aradaki fark istatistiksel olarak önemli bulunmuştur. Beta adrenoseptör blokörlerinden propranololün böbrek kan akımı ve glomerüler filtrasyon hızında azalma yaptığı, bu nedenle, kronik böbrek hastalarında dikkatli kullanılmasının gerektiği bildirilmektedir.<sup>6, 12, 19, 39</sup> Otuz kişilik bir çalışmada, pindolol tedavisinden sonra serum kreatininde artış olduğu tespit edilmiştir.<sup>10</sup>

Beta adrenoseptör blokörleri diabetik hastalarda glukoz toleransının bozulmasına neden olmakta, nondiabetiklerde belirgin bir değişme yapmamaktadırlar. Normal kişilerde istirahat ve egzersizde, plazma insülin konsantrasyonunu düşürmelerine rağmen, plazma glukoz seviyelerini

değiştirmemektedir. Bazal glukoz seviyeleri üzerine etkili olmadıkları bildirilmektedir. Beta adrenoseptör blokörleri ile hem hipoglisemi, hem de hiperglisemi bildirilmektedir.<sup>16, 19, 39, 42</sup> Araştırmamızda tedavi öncesi ve sonrasındaki AKŞ değerleri arasındaki farkı önemsiz bulduk.

Pindololün PRA nde çok az azalmaya neden olduğu, hatta artma yaptığı çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.<sup>2, 21, 28, 32, 35</sup> Stokes ve arkadaşları pindololle PRA'nde artış olmasına rağmen kan basıncında düşme tespit etmişlerdir. Çalışmamızda tedavi sonrası PRA'nde düşme görülmüş fark istatistiksel olarak önemsiz bulunmuştur ( $P > 0.01$ ).

Beta adrenoseptör blokörleri yağ dokusundan lipid mobilizasyonunu arttırmaktadırlar. Plazma trigliseritleri ve kolesterol konsantrasyonlarını arttırdıklarını bildiren raporlar vardır.<sup>19</sup> Shaw ve arkadaşları yaptıkları çalışmada pindololle total trigliseritlerde belirgin bir yükselme saptamışlar total kolesterolde değişiklik görmemişlerdir.<sup>7, 26</sup> Biz çalışmamızda yalnız total lipide baktık ve fark görmedik.

Beta adrenoseptör agonistlerinin izole paratiroid hücrelerinde paratiroid hormon (PTH) sekresyonunu arttırdıkları gösterilmiştir. Beta adrenoseptör blokörleri bu etkiyi bloke ederler. Paratiroid hormon ve kan kalsiyum düzeyinde düşme yaparlar.<sup>9, 31</sup> Biz çalışmamızda tedavi sonrasında kan kalsiyumunda artış gördük ve bu artışı da istatistiksel olarak önemli bulduk. Pindolol bir beta adrenoseptör blokörü olmasına rağmen parsiyel agonist aktivitesi mevcuttur. Kan kalsiyumundaki artış bu şekilde açıklanabilir.

Beta adrenoseptör blokörleri ile tedavi sırasında soğuk ekstremitte, wheezing, diare, kabızlık, gastrik ağrı, empotans, ejakülasyonda yetersizlik, depresyon, halisünasyonlar, uykusuzluk, rüyalar (% 5-10), reynoud fenomeni (% 6-40), bulantı kusma, bradikardi, kalp bloğu, hipotansiyon, kas krampları, (özellikle pindololle), böbrek kan akımı ve glomeruler filtrasyon hızında azalma, kilo alma, purpura, agranüloitoz, kas ve eklem ağrıları, baş ağrısı, görme bozuklukları, keratit, nazal dolgunluk, otoimmün sendrom, (SLE benzeri + serolojili, ilacın kesilmesiyle düzeliyor) bildirilmiştir.<sup>5, 10, 11, 16, 19, 22, 24, 28, 32, 39</sup> Çalışmamızda hastalarımızın ikisinde ağız kuruluğu, ikisinde kabızlık, birinde el ve ayaklarda üşüme yakınmaları oldu. Fakat tedaviyi kesmemiz gerekmedi.

Pindolol, düşük dozlarda kan basıncını kontrol etmesi, tek doz halinde alımının mümkün olması,<sup>15, 18, 22</sup> yan etkilerinin çok az olması nedeniyle kalp yetmezliği ve katekolamin fazlalığı dışında, her tip hipertansiyonda güvenle kullanılabilir bir ilaçtır.<sup>39</sup> Parsiyel agonist aktivitesi nedeniyle nabız ve solunum sistemine olan olumsuz etkileri diğer beta adrenoseptör blokörlerinden çok daha azdır. Birikici etkisinin ol-

maması nedeniyle karaciğer ve böbrek yetmezliği durumlarında diğer beta adrenoseptör blokörlerinden daha güvenle kullanılabilir.<sup>13, 25</sup> Yalnız ileri derecede böbrek yetmezliği olan hastalara pindolol tedavisi sırasında, böbrek fonksiyonlarının yakından izlenmesinde yarar vardır. Kan kalsiyumu artırıcı etkisi PTH üzerinden olmaktaysa bu da kronik böbrek hastalarında kullanılmasını sakıncalı kılmaktadır. Bunu anlayabilmek için kan Ca ve PTH'ü birlikte değerlendiren çalışmalara ihtiyaç vardır. Çalışmamız devam etmektedir.

### Özet

8 arteriyel hipertansiyonlu hasta Pindolol'le tedaviye alındı. Pindolol'ün kan basıncı, böbrek fonksiyonları, plasma renin aktivitesi (P. R. A.) üzerine etkileri araştırıldı, görülen yan etkiler kaydedildi.

Hastaların 5 inde yalnız Pindolol'le (% 62.5), 3 inde Pindolol + diüretikle (% 37.5) iyi antihipertansif cevap alındı. Yan etki olarak 2 hastada kabızlık, 2 hastada ağız kuruluğu, 1 hastada el ve ayaklarda üşüme görüldü; fakat tedavi kesilmedi.

Tedavi sonrasında 24 saatlik kreatinin klerensi ve P. R. A. nde düşme görüldü, ve fark istatistiksel olarak önemli bulundu. Tedavi sonrasında kan kalsiyumunda yükselme tespit edildi.

### KAYNAKLAR

1. Aellig, Water H.: "Investigations with Beta adrenoceptor blocking drugs in Healthy Volunteers" From the Experimental therapeutics. Department, Biological medical Research Division Sandoz AG. Basle Switzerland.
2. Aellig, W. H.: "Comparison of the Duration of Action of Pindolol and Slow Release Oxprenolol in Healthy Volunteers" European Journal of Clinical Pharmacology. **14**: 167, 1978.
3. Aellig, W. H.: "Activity and Duration of Pindolol and Alprenolol. Compared in Healthy Volunteers" European journal of Clinical Pharmacology. **14**: 305, 1978.
4. Atterhög, Jan Henrik, Duner Hans Pernow Bengt: "Haemodynamic affects of Pindolol in hypertensive patients" Acta Medica Scandinavica 606, 1977.
5. Bauer, G. E., Baker, J., Hunyon, S. N., Marshall, P.: "Side effects of antihypertensive treatment: A placebo controlled study" Clinical Science and Molecular Medicine **55**: 341, 1978.
6. Bauer John H., Brooks, Charles S.: "The long-Term effect of Propranolol Therapy on Renal Function" The American Journal of Medicine. **66**: March 1979.
7. Beinart, I. W., Pearson, R. M., Cramp, D. G., Haverd, CW. H.: "The effect of metoprolol on plasma lipids" Postgraduate Medical Journal **55**: 709, 1979.
8. Bjerle, P., Fransson, L., Koch, G., Lindström, B.: "Pindolol and Labetolol in hypertension: Comparison of their antihypertensive effects with particular respect to conditions in the upright posture and during exercise" **27**: No 4, 1980.

9. Caro, Jose F., Castro, Jaime H Glennon, Joseph, A.: "Effect of Longterm propranolol administration on parathyroid hormone and calcium concentration in primary Hyperparathyroidism" *Annals of Internal Medicine*. **91**: No: 5, 1979.
10. Davidov, Michael E., Green, Anne M.: "Effect of pindolol on arterial pressure in patients with essential hypertension" *Current Therapeutic Research*. **27**: No: 4, 1980.
11. Douglas-Jones, A. P., Baber, N. S., Lee, A.: "Once daily propranolol in the treatment of mild to moderate Hypertension" *European Journal of Clinical Pharmacology*. **14**: 163, 1978.
12. Falch, D. K., Degaard, A. E., Norman, N.: "Decreased Renal Plasma Flow During Propranolol Treatment in essential Hypertension" *Acta Medica Scandinavica* **205**: 91, 1979.
13. Frishman, W., Silverman, R.: "Clinical Pharmacology of the new beta adrenergic blocking drugs. Part I Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties." *American Heart Journal*. **97**: No: 5, 1979.
14. Frishman, W., Silverman, R.: "Clinical Pharmacology of the new beta adrenergic blocking drugs Part 2 Physiologic and metabolic effects" *American Heart Journal* **97**: No: 6, 1979.
15. Frishman, W., Silverman, R.: "Clinical Pharmacology of the new beta adrenergic blocking drugs part: 3 Comparative Clinical Experience and new therapeutic applications" *American Heart Journal*. **98**: No: 1, 1979.
16. Frishman, William H.: "Clinical Pharmacology of the Beta-adrenoceptor Blocking drugs" *Appleton-Century Crofts New York* 1980.
17. Galeazzi, Renato L., Gugger, M., and Weidmann, P.: "Beta blockade with pindolol: Differential Cardiac and renal effects despite similar plasma kinetics in normal and uremic man" *Kidney International*. **15**: 1979.
18. Gyntelberg, F., Rasmussen, K., and Harvald, B.: "Antihypertensive treatment with pindolol in One or Two Doses" *Acta Medica Scandinavica*. **204**: 169, 1978.
19. Holmberg, Marianne F.: "Beta adrenoceptor blocking drugs: A Comparative Evaluation of Their Present Clinical Effectiveness and perspectives" *Current Therapeutic Research*. **6**: Section: 2 1979.
20. Jounela A. V., Neuvonen, P. J., Pentikainen, P. J.: Effect of Diuretic, B-Adrenoceptor blocking agent and their combination on elevated blood pressure and serum potassium A Cross-over study" *British Journal of Clinical Pharmacology*. **6**: 363, 1978.
21. Kochar, Mahendr S., Kalb F., John H.: I "Treatment of Essential Hypertension with Nadolol" *Current Therapeutic Research*. **28**: No: 2, 1980.
22. Kolsland, O. H.: "The hypotensive action of Pindolol at different Dose Levels" *Current Therapeutic Research*. **22**: No: 6, 1977.
23. Koshy, M. C. et al.: "Physiologic evaluation of a new antihypertensive agent: Prazosin HCl" *Circulation*. **55**: 533, 1977.
24. Laganier, S., Laroche, P., Biron, P., Robert, P., Fontaine, R.: "Acebutolol in hypertension" *Current Therapeutic Research*. **28**: No: 3 Section: 1, 1980.
25. Lavene, D., et al.: "Pharmacokinetics and Hepatic Extraction ratio of Pindolol in hypertensive patients with normal and impaired renal function" *Journal of Clinical Pharmacology*. **17**: 501, 1977.

26. Leren, P., Helgeland, A., Holme, I., Foss, P. O., Hyermann, I., Larsen, P. G. Lund: "Effect of Propranolol and prazosin on blood lipids" *The Lancet*, July 5, 1980.
27. Meier, Jugr.: "Pindolol: A Pharmacokinetic Comparison with other Beta adrenoceptor blocking agents" *Acta Medica Scandinavica*. 606, 1977.
28. Opie, L. H.: "Hypertension in general Practise Part II; Pharmacology and Rational Use of Beta blockade in Hypertension" *SA. Medical Journal*. 58: 993, 1980.
29. Pugsley, D. J., Nassim, M., Armstrong, B. K., Berlin L.: "A controlled trial of Labetolol, Propranolol and placebo in the management of mild to moderate hypertension" *British Journal of Clinical Pharmacology* 7: 63, 1979.
30. Reeves, R. L.: "Metoprolol, A new beta blocker form mild to moderate hypertension" *Cardiovascular Medicine* 4: 381, 1979.
31. Sandıkçı, S.: "Kronik böbrek yetmezliğindeki sekonder hiperparatiroidizmde propranololün etkisi" Ankara, 1980, Uzmanlık Tezi.
32. Scriabine, A.: "Beta adrenoceptor blocking drugs in Hypertension" *Ann. Re. Pharmacol. Toxicol.* 19: 269, 1979.
33. Sharman, S. D., Vakıl, B. J., Samuel, M. R., Chadha, D. R.: "Comparison of penbutolol and Propranolol during insülin induced hypoglycaemia" *Current Therapeutic Research*. 26: No: 2, 1979.
34. Singh, A. N., Paul, L., Brossard, J. V.: "Double blind Crossover Study of the B-blocking agents. Acebutolol and propranolol in Essential Hypertension" *Current Therapeutics Research*. 28: No: 6, 1980.
35. Stokes, G. S., Weber, M. A., Thorne, I. R.: "Blockers and plasma Renin Activity in Hypertension" *British Medical Journal* 1: 60, 1974.
36. Stumpe, Klaus O. and Overlack, A.: "Diuretics, B-blockers or both as treatment for essential hypertension" *British Journal of Clinical Pharmacology*. 7: Suppy 2, 1979.
37. Sümbüloğlu, K.: "Sağlık Bilimlerinde Araştırma Teknikleri ve İstatistik" Ankara, Çağ Matbaası, 1978.
38. Waal-Manning, H. J.: "Pindolol in Hypertension Twice-Daily versus thrice-daily dosage" *The Medical Journal of Australia*; 62: 274, 1975.
39. Waal-Manning, H. J.: "B-blocker in Hypertension: How to get the Best Results" *Drugs*. 17: 129, 1979.
40. Velasco, M., Urbina, Quintana A., Momillo Julio Guevara, J., Ramirez, Ana, Pietti Otto Hernandez: "Cardiac and systemic hemodynamic effects of Pindolol in hypertensive patients" *Current Therapeutic Research*. 28: No: 6, 1980.
41. "B-adrenoceptor blocking drugs and diuretics in hypertension" *Br. j. Clin Pharmacol.* 7: 404, 1979.
42. The cardiac Patient: Focus on Beta-Blocker Therapy: *Current Therapeutic Research*: 28: No: 15, 1980.

# İdyopatik Otoimmün Hemolitik Anemi'nin Klinik Analizi\*

Dr. Servet Arıoğul\*\* / Dr. Ekrem Müftüoğlu\*\*

Otoimmün hemolitik anemiler eritrosit yüzeyinde antikor ve/veya kompleman'ın varlığı sonucunda eritrositlerin erken yıkıma uğradıkları akkiz anemi türleridir.<sup>1,9</sup> Otoimmün hemolitik anemiler sıcakta reaksiyon veren antikorlarla (warm reactive antibodies) oluşan hemolitik anemiler ve soğukta reaksiyon veren antikorlarla oluşan hemolitik anemiler (cold reactive antibodies) olmak üzere iki kısımda incelenebilirler.<sup>1</sup> Sıcakta reaksiyon verenlerle oluşan anemiler idyopatik, sekonder ve ilaca bağlı antikorlarla oluşanlar olmak üzere başlıca 3 tipte toplanabilirler. Kronik lenfositik lösemi, lenfoma, non-lenforetiküler tümörler, otoimmün hastalıklar viral enfeksiyonlar sekonder nedenler arasında sayılabilirler. İlaça bağlı antikorlarla oluşan otoimmün hemolitik anemi'ye yol açan başlıca ilaçlar penisilin, stibofen ve alta-metil dopa'dır. Soğukta reaksiyon veren antikorlarla oluşan otoimmün hemolitik anemiler idyopatik soğuk aglutinin hastalığı, sekonder soğuk aglutinin hastalığı ve paroksizmal soğuk hemoglobinüri'si olmak üzere 3 alt grupta toplanabilirler. Mycoplasma pneumonia, enfeksiyöz mononükleoz ve lenforetiküler tümörler sekonder soğuk aglutinin hastalığına yol açan nedenler arasındadırlar. Paroksizmal soğuk hemoglobinürisi idyopatik ve sekonder olmak üzere iki kısımda incelenebilir. Sifiliz ve viral enfeksiyonlar sekonder grubun nedenleridir.

Sıcakta reaksiyon veren antikorlar genellikle IgG tipinde, seyrek olguda IgM veya IgA tipindedir. Soğukta reaksiyon veren antikorlar ise IgM veya IgG (Donath-Lansteiner antikoru) tipindedirler. Sıcakta reaksiyon verenler kompleman bağlamazken, soğukta reaksiyon verenler kompleman bağlarlar. Sıcakta reaksiyon veren antikorlarla oluşan otoimmün hemolitik anemi olgularının % 35'inin eritrosit yüzeyinde yalnız

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bölümü Çalışmalarından.

\*\* Aynı Fakülte İç Hastalıkları Bölümü Öğretim Üyesi.

IgG, % 40'ında IgG ve kompleman, % 10'unda sadece kompleman saptanır. Soğukta reaksiyon veren antikorlarla oluşan hemolitik anemi olgularında eritrosit yüzeyindeki antikor tipine bakmaksızın mutlaka kompleman bulunur.

Otoimmün hemolitik anemilerde eritrosit yıkımı esas itibariyle ekstrasvasküler, seyrek vakada ise hem ekstrasvasküler hem de intravasküler yataktadır. Retiküloendotelial sistemde makrofaj yüzeylerinde IgG tipi antikorların Fc kısmı ve kompleman için ayrı ayrı reseptörler mevcuttur. Üzerlerinde IgG taşıyan eritrositler tercihan dalakta yıkıma uğrarlar.

Dalaktaki makrofajlar tarafından sferosit haline getirilen bu eritrositler tekrar dalak dolaşımına girerler ve erken yıkıma uğrarlar. Üzerlerinde kompleman taşıyan eritrositler ise özellikle karaciğerde yıkıma uğramaktadırlar.

Otoimmün hemolitik anemilerin temel tanısal özelliği olan Coombs testi pozitifliği için her bir eritrosit üzerindeki IgG molekülünün 500'den fazla olması gerekir. (Normalde 35 molekülden daha az).<sup>3</sup> Otoimmün hemolitik anemi olanların % 5'inde eritrosit üzerindeki IgG molekülü sayısı 50-500 arasında olup, Coombs testinin yanlış negatif çıkmasına yol açar.

İdyopatik otoimmün hemolitik anemiler bütün otoimmün hemolitik anemilerin % 40-50'sini teşkil ederler.

Nisbeten nadir bir hastalık olan idyopatik otoimmün hemolitik anemi tanısının gecikmesi veya yanlış tedavisi hastanın kaybedilmesine yol açmaktadır. Biz bu yazımızda son 6 senede bölümümüzde gördüğümüz 10 idyopatik otoimmün hemolitik anemi (sıcak tipte) olgusunu takdim ettikten sonra verileri literatür verileri ile birlikte tartışacağız.

#### *Materyal ve Metot*

10 idyopatik otoimmün hemolitik anemi olgusu sunuldu. Tanıdan önce, yazımızın giriş kısmında belirttiğimiz sekonder nedenler ekarte edildi. Hemoglobün, beyaz küre, retikülosit sayımları mutad yöntemlere göre yapıldı. Eritrosit antikorlarını araştırmak için yapılan direkt ve indirekt Coombs testlerinde geniş spektrumlu Coombs serumu olarak, Gamma Anti Human Serum (Anti-Human Serum (Rabbit) Polyspecific Gamma Biologicals, Inc. Houston, Texas) kullanıldı. Tanı için Coombs testinin pozitifliği koşulu arandı.

#### *Bulgular*

Olguların yaşı 19 ila 68 arasında değişmekte olup ortalama 33.8'dir (Tablo I). 10 olgunun 9'u Kadın (% 90), 1'i erkektir (% 10). 6 olguda



sarılık mevcuttur (% 60). 6 olguda hepatomegali (% 60), 9 olguda splenomegali (% 90) mevcuttur. 1 olguda başka bir hastanede daha önce splenektomi uygulandığı ve epikriz sağlanmadığı için ameliyat öncesi splenomegali olup olmadığını bilmiyoruz. En fazla hepatomegali 10 cm, en fazla splenomegali 15 cm olarak saptanmıştır.

Hemoglobin değerleri % 2.50 gr ila 6.70 gr arasında değişmekte olup ortalama değer % 4.51 dir. Beyaz küre düzeyleri  $3000/\text{mm}^3$  ila  $23\ 000/\text{mm}^3$  arasında değişmekte olup ortalama değer  $11980/\text{mm}^3$  dür. Retikülosit düzeyleri  $30000/\text{mm}^3$  ila  $200000/\text{mm}^3$  arasında değişmekte olup ortalama değer  $115400/\text{mm}^3$  tür. Sedimentasyon hızı saptanan 4 olguda değerler 3 mm/saat ila 110 mm/saat arasında değişmektedir. Olgularda indirekt bilirubin düzeyleri % 0,4 mg ila 2.42 arasında değişmekte olup ortalama düzey % 1.32 mg dir.

Tedavi sonuçlarını inceleyecek olursak, steroid ilk tedavi unsuru olarak verildiğinde 10 olgunun 3'ünde yararlı olmuştur (% 30). Ayrıca 2 olguda ise splenektomiden sonra steroide cevap alınmıştır. 5 olguya splenektomi uygulanmıştır, bunlardan 2 olguda iyi cevap elde edilmiştir (% 40).

İdyopatik otoimmün hemolitik anemi ile birlikte trombositopeni'si olan (Evans sendromu) iki olgu bulunmaktadır. (Hasta No: 7 ve 8) 10 olgunun 3'ü exitus olmuştur. Bu 3 olgunun 2'si Evans sendromu olanlardır.

### Tartışma

Kronik idyopatik otoimmün hemolitik aneminin ekseriya 40 yaşından sonra görüldüğü bildirilmiştir.<sup>3</sup> Serimizde saptadığımız 33.8 olan yaş ortalaması ve 10 olgudan 6'sının yaşının 30'un altında bulunması literatürdeki gözlemin her zaman geçerli olmadığını göstermektedir.

Bu hastalıkta olguların % 55-60'ının kadın olduğu bildirilmiştir.<sup>3</sup> Serimizde olguların %'90'ı kadın olup yine literatür bulgusundan yüksektir.

Olguların % 60'ında saptadığımız sarılık oranı literatür verileri ile uyumludur.

Kronik idyopatik otoimmün hemolitik anemide hepatomegalinin olguların % 30-50'sinde, splenomegali'nin ise % 50'den fazlasında görüldüğü yazılmıştır.<sup>1,3</sup> Serimizde hepatomegali saptanma oranı % 60, splenomegali saptanma oranı % 90 olduğuna göre her iki bulgu da literatür verilerinden yüksektir. Bu oranların yüksekliği olguların hastaneye geç başvurmuş olma olasılıklarını da akla getirmektedir.

Hemolizin arttığı dönemlerde lökositlerin artmış bulunabildiği bildirilmiştir.<sup>1, 3, 7, 8</sup> Olgularımızda 23000/mm<sup>3</sup> e kadar yükselen lökosit düzeyleri ve ortalama 11980/mm<sup>3</sup> değeri de bu gözlemi desteklemektedir. Saptanan Hemoglobün, retikülosit, indirekt bilirubin düzeyleri literatürdeki genel gözlem ile uyumludur.

İdyopatik otoimmün hemolitik anemide tedavinin esasını teşkil etmekte olan kortikosteroid tedavisine iyi cevabın olguların % 50-65'inde gözlemlendiği bildirilmiştir.<sup>3</sup> Biz ilk tedavi unsuru olarak kortikosteroid verdiğimiz olguların ancak % 30'unda iyi cevap gözledik. Geriye kalan vakalarda 120-150 mg prednisolone (gün) dozlarına çıkmamıza rağmen iyi cevap alamadık. Ancak ilginç bir husus olarak splenektomiden sonra 2 olgu kortikosteroid tedaviye iyi cevap vermeye başladı. Bu gözlem başka inceleyiciler tarafından da daha önce bildirilmiş bir husustur.

Bu hastalıkta olguların % 50-60'ının splenektomiye iyi cevap verdiği, % 10'unun ise ne kortikosteroid ne de splenektomi tedavisine iyi cevap verdiği bildirilmiştir.<sup>3, 4</sup> Biz splenektomi uyguladığımız olguların % 40'ında iyi cevap elde ettik ki, bu oran klasik gözlemler ile uyumludur.

Olgularımızın % 30'u kaybedilmiştir (3 olgu). Bu 3 olgunun 2'sinin Evans Sendromlu olması Crosby ve Rappaport'ın<sup>10</sup> Evans sendromunun varlığında prognozun ağırlaştığına ait gözlemlerini desteklemektedir.

### Özet

İdyopatik otoimmün hemolitik anemisi olan 10 olgu klinik ve laboratuvar bulguları, tedavi sonuçları yönünden değerlendirildi. Olguların yaş ortalaması 33.8 olup % 90'ı kadın idi. Hepatomegali olguların % 60'ında, splenomegali % 90'ında saptandı. Steroid tedavisi verilenlerin % 30'unda, splenektomi uygulanan olguların % 40'ında iyi cevap alındı. Olguların % 20'sinde Evans sendromu saptandı. Mortalite oranı % 30 idi.

### KAYNAKLAR

1. Wintrobe, M. M., Lee, R. G., Boggs, D. R., Bithell, T. C., Athens, J. W., Foerster, J.: Clinical Hematology. Seventh edition. Lea and Febiger. Philadelphia. 1974, s. 910.
2. Schreiber, A. D., Atkinson, J. P., Jaffe, J.: Pathophysiology of immune hemolytic anemia. Ann. Int. Med. **87**: 210, 1977.
3. Swisser, S. N., Burka, E. R.: Acquired hemolytic anemia dueto warm-reacting autoantibodies. In, Hematology. Eds. W. J. Williams., E. Beutler., A. J. Erslev., Rundles. Mc Graw-Hill Book Company. New-York, 1977, s. 585.
4. Axelson, J. A., Lo Buglio, A. F.: Immune hemolytic anemia. Med. Clin N. Amer **64**: 597, 1980.
5. Dacie, J. V.: Autoimmune hemolytic anemia. Arch Intern Med. **135**: 1293, 1975.

6. Sokol, R. J., Hewitt, S., Stamps, B. K.: Autoimmune haemolysis: an 18-year study of 865 cases referred to a regional transfusion centre. *Brit Med. J.* **282**: 2023, 1981.
7. Aksoy, M.: Hematoloji-I (Eritrosit hastalıkları) Anemiler ve polisitemiler. İ. Ü. Tıp Fak. Yayınları. Sermet Matbaası. İstanbul, 1975, s. 636.
8. De Gruchy G. C.: *Clinical Haematology in Medical Practice*. Ed: D. Penington., B. Rush., P. Castaldi. Fourth edition. Blackwell Scientific Publications. Oxford. 1978, s. 356.
9. Arıoğul, S., Müftüoğlu, E.: Evans sendromu. *Hacettepe Tıp/Cerrahi Bülteni*. **10**: 388, 1977.
10. Crosby, W. H., Rappaport, H.: Autoimmune hemolytic anemia. I. Analysis of hematologic observations with particular reference to their prognostic value. A survey of 57 cases. *Blood*. **12**: 42, 1957.

# Kapalı Mitral Komissurotomi Uygulanmış Mitral Kapak Hastalarında İntravasküler Hemoliz\*

**Dr. Ekrem Müftüoğlu\*\* / Dr. Ferkan Demircioğlu\*\* /  
Dr. Arif Şahin\*\*\* / Dr. Servet Arıoğul\*\***

Yapay kalp kapağı takılmış hastalarda intravasküler hemoliz gelişebileceği anlaşıldıktan sonra,<sup>1</sup> bu husustaki araştırmaların ilerlemesi ile; ameliyat olmamış, kapak hastalıklarında da intravasküler hemoliz gelişebileceği rapor edilmiştir.<sup>2,3</sup> Birçok müellife göre aort kapağı lezyonlarında hemoliz daha belirgin olmakta,<sup>4</sup> ancak mitral kapağı hastalıklarında da intravasküler hemoliz oluşabilmektedir.<sup>5</sup> Biz bölümümüzde 1980-1982 seneleri arasında çeşitli kalp kapak lezyonlarında intravasküler hemoliz sıklığını araştırmak amacı ile bu hastaların serumunda haptoglobulin, plazmada serbest hemoglobin ve idrar hemosiderin'ini tayin ettik. Bu yazımızda kapalı mitral komissurotomi yapılmış 16 mitral kapak hastasında bulduğumuz sonuçları takdim ettik.

## *Materyal ve Metot*

Bu çalışma 1980 senesinde Kardiyoloji polikliniğine müracaat etmiş veya kliniğimizde yatan 16 olgu üzerinde yapıldı. Hastaların ilgili klinik bulguları Tablo I'de özetlendi. Serum haptoglobulinini immüno-diffüzyon metoduna<sup>6</sup> göre (Normali: % 50-150 mg), plazma serbest hemoglobini Crosby'nin metoduna<sup>7</sup> göre (Normali: % 1-4 mg), ve idrar hemosiderini Dacie'nin metoduna<sup>8</sup> göre (Normalde negatif) çalışıldı. Diğer hematolojik tetkikler olağan yöntemlere göre yapıldı.<sup>9</sup>

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bölümü Çalışmalarından.

\*\* Aynı Fakülte İç Hastalıkları Bölümü Öğretim Üyesi.

\*\*\* Aynı Fakülte İç Hastalıkları Bölümü Asistanı.

TABLO I  
KAPALI MİTRAL KOMİSSURATOMİ UYGULANMIŞ OLGULARDA KLİNİK BULGULAR

Hasta No	Mitral Darlığı	Mitral Yetmezliği	Diğer Kapak Lezyonu	Kalp Yetmezliği	Devre	Digoxin	Aldığı İlaçlar	Kapalı Mitral Komissurotomi Ameliyat Tarihi
1	+	-	-	+	II	-	+	1966
2	+	+	-	+	III	+	+	1965
3	+	+	-	+	II	+	+	1970
4	+	+	AD.AY	+	III	+	+	1960
5	+	-	-	+	III	+	+	1979
6	+	-	-	+	III	+	-	1975
7	+	-	-	+	II	-	+	1975
8	+	-	AD.AY	+	III	+	+	1967
9	+	+	-	+	IV	+	+	1967
10	-	-	AD.AY	+	II	+	+	1960
11	+	-	-	+	II	-	+	1968
12	+	-	-	+	II	-	+	1975
13	+	-	AD	+	II	+	+	1963
14	-	+	-	+	I	-	-	1975
15	+	+	-	+	I	+	-	1978
16	+	-	-	+	III	+	+	?

intravasküler hemolizin karşılaştırılması, patogenez yönünden son derecede önemli olacaktır. Bu husustaki çalışmalarımız geniş bir vaka serisinde devam etmektedir.

### Özet

Kapalı mitral komissurotomi yapılmış mitral kapak hastası 16 olguda intravasküler hemoliz araştırıldı. 16 olgunun 5'inde intravasküler hemoliz bulguları saptandı. Olgular ilgili literatür ile birlikte tartışıldı.

### KAYNAKLAR

1. Rose, J. C., Hufnagel, C. A., Fries, E. D., Harvey, W. P., Partenope, E. A.: The hemodynamic alterations produced by valvular prosthesis for severe aortic insufficiency in man. *J. Clin. Invest.* **33**: 891, 1954.
2. Grosse-Brochoff, F., Gehrman, G.: Mechanical hemolysis in patients with valvular heart disease and valve prosthesis. *Am. Heart J.* **74**: 137, 1967.
3. Venezia, C. M., et al.: Hypohaptoglobinemia and valvular heart disease: Association with hemolysis after insertion of valvular prosthesis and in cases in which operation had not been performed. *Mayo Clin. Proc.* **41**: 657, 1966.
4. Brodeur, M. T. H., et al.: Hemolytic anemia and valvular heart disease. *N. Engl. J. Med.* **272**: 104, 1965.
5. Ziperovich, S., Paley, H. W.: Severe mechanical hemolytic anemia due to valvular heart disease without prosthesis. *Ann. Intern. Med.* **65**: 342, 1966.
6. Immunodiffusion for quantitative determination of plasma proteins, with a table of reference values. Behringwerke AG-Marburg. Behring Institute.
7. Crosby, W. H., Furth, F. W.: A modification of the benzidine method for measurement of hemoglobin in plasma and urine. *Blood* **11**: 380, 1956.
8. Dacie, J. V., Lewis, S. M.: Practical haematology. Fifth edition. Churchill Livingstone. 1975, s. 189.
9. Williams, W. J., Beutler, E., Erslev, A. J., Rundles, R. W.: Hematology. McGraw-Hill Book Company, 1972.
10. Miller, S. D., et al.: Intravascular hemolysis in a patient with valvular heart disease. *Ann. Intern. Med.* **65**: 210, 1966.
11. Myhre, E., Dale, J.: Hemolysis in mitral valve disease and mitral valve prostheses. *Acta Med. Scand.* **189**: 547, 1971.
12. Nevaril, C. G., et al.: Erythrocyte damage and destruction incuded by Shearing stress. *J. Lab. Clin. Med.* **71**: 784, 1968.

# Mitral Kapak Hastalıklarında Intravasküler Hemoliz\*

**Dr. Ekrem Müftüoğlu\*\* / Dr. Ferkan Demircioğlu\*\* /  
Dr. Arif Şahin\*\*\* / Dr. Servet Arıoğlu\*\***

**K** albin kapak hastalıklarına bağlı anemi ilk defa 1954'de Rose, Hufnagel ve arkadaşları tarafından aort kapağına takılmış yapay kapak ameliyatından sonra gözlenmiştir.<sup>1</sup> Daha sonraki çalışmalarda aneminin intravasküler tabiatında olduğu ve mekanik nedenlerle oluştuğu ortaya çıkarılmıştır.<sup>2</sup> Bu konudaki çalışmaların ilerlemesi ile, intravasküler hemolizin yapay kalp kapakları takılmış olgularda daha sıklıkla olmasına rağmen, ameliyat edilmemiş olgularda da görülebileceği ortaya çıkmıştır.<sup>3</sup> Bu durumdaki hemoliz daha çok aort kapaklarında bildirilmişse de<sup>4</sup> bazı müellifler mitral kapak lezyonlarında da hemoliz oluşabileceğini bildirmişlerdir.<sup>5</sup> Biz 1980 senesinden itibaren çeşitli kapak lezyonlarında görülen intravasküler hemolizi, serum haptoglobulini, idrar hemosiderini ve plazma serbest hemoglobin düzeylerini ölçerek saptamaya çalıştık. Bu yazımızda 7 mitral kapağı olgusu, intravasküler hemoliz yönünden incelenerek bulunan sonuçlar takdim edildi.

## *Materyal ve Metot*

Bu çalışma 1980-1981 senesinde kardiyoloji polikliniğine müracaat eden veya servisimizde yatan 7 saf mitral hastasında yapıldı. Hastaların kardiyolojik bulguları Tablo I'de gösterildi.

Rutin hematolojik tetkikler olağan yöntemlere göre yapıldı.<sup>6</sup> Serum haptoglobulin düzeyi (normalde % 50-150 mg) immunodifüzyon metoduna,<sup>7</sup> plazma serbest hemoglobin düzeyi (normalde % 1-4 mg) Crosby metoduna<sup>8</sup>, idrar hemosiderini Dacie'nin metoduna<sup>10</sup> göre yapıldı.

## *Bulgular*

Hastaların rutin kan tetkikleri, plazma hemoglobin düzeyi, kan haptoglobulini ve idrar hemosiderini Tablo II'de gösterildi.

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bölümü Çalışmalarından.

\*\* Aynı Fakülte İç Hastalıkları Bölümü Öğretim Üyesi.

\*\*\* Aynı Fakülte İç Hastalıkları Bölümü Asistanı.

TABLO I  
MİTRAL KAPAK HASTALARINDA KARDİYOLOJİK YÖNDEN YAPILAN İNCELEME SONUÇLARI

Hasta No	Mitral Darlığı	Mitral Yetmezliği	Diger Kapak Lezyonları	Kalp Yetmezliği devresi (stage)	Aldığı İlaçlar Digital	Düretik	Diger hususlar 1970'de kapalı mitral komisü.
1	-	+	-	I	-	-	-
2	+	-	Triküspit yetmezliği	I	+	-	-
3	+	+	-	III	+	+	-
4	-	+	-	II	+	+	-
5	+	-	-	III	+	+	-
6	+	+	-	III	+	+	-
7	+	-	-	III	+	+	-

TABLO II  
MİTRAL KAPAK HASTALARINDA RUTİN HEMATOLOJİK VE İNTRAVASKÜLER HEMOLİZ YÖNÜNDEN YAPILAN TETKİKLER

Hasta No	Hemoglobün (% gm)	Beyaz Kür (mm <sup>3</sup> /sayı)	Retikülosit (mm <sup>3</sup> /sayı)	P. yayma	Plazma Hb. (% mg)	Haptoglobulin (% mg)	İdrarda hemosiderin	Hastalığın cinsi
1	11.4	4.000	10.000	NN	1	150	-	Mitral yetmezliği
2	14.1	13.000	10.000	NN	0	394	-	Mitral darlığı
3	12.0	5.00	30.000	NN	3	125	-	Mitral darlığı, mitral yetmezliği
4	12.3	8.000	30.000	NN	0	140	-	Mitral yetmezliği
5	12.3	6.600	20.000	NN	0.7	125	-	Mitral darlığı
6	13.0	6.000	25.000	NN	2.5	10	+	Mitral yetmezliği, mitral darlığı
7	12.6	10.000	30.000	NN	3.5	115	-	Mitral darlığı



İncelenen 7 hastanın birinde serum haptoglobulin düzeyi düşük bulundu. Bu hastada idrarla atılan hemosiderin de pozitif. Ancak serum haptoglobulin düzeyi normal sınırlarda idi. Geri kalan 6 vakada, serum haptoglobulin, idrar hemosiderin ve plazma serbest hemoglobin normal bulundu.

### Tartışma

Kardiyak nedenlere bağlı intravasküler hemoliz daha çok yapay kapak takılmış olgularda gözlendi. Her ne kadar hemolizin bu olgularda % 67 gibi yüksek oranlarda bulunabileceği rapor edilmişse de,<sup>4</sup> olguların ancak % 5 ila % 25'inde klinik olarak önemli derecede hemoliz oluşabilmektedir.<sup>10</sup> Klinik olarak belirgin hemoliz daha ziyade aort kapağı takılmış olgularda rapor edilmiştir. Kalp kapağı takılmamış olgularda da hemoliz daha ziyade aort lezyonlarında görülmektedir. Ancak bazı müellifler mitral kapağı lezyonlarında da önemli oranda hemoliz görülebileceğini rapor etmişlerdir.<sup>5</sup> 7 vakanın ancak birinde serum haptoglobulin düzeyi düşük ve idrarda hemosiderin pozitif. Vaka sayımızın az olması saf mitral hastalıklarında hemoliz yüzdesi hakkında kesin bir yargıya varmamızı engellemektedir. Ayrıca hemoliz olan olgularla, olmayanların hemodinamik bakımından karşılaştırılmasında yarar vardır. Kardiyak nedenlere bağlı olarak oluşan hemolizde türbülans önemli bir rol oynar.<sup>11</sup> Bu bakımdan hemodinamik bulguların değeri aşikardır. Bu hususta yaptığımız geniş bir çalışmada hemolize etki eden faktörleri geniş bir şekilde araştırıyoruz.

### Özet

Mitral kapak hastası 7 olguda intravasküler hemoliz araştırıldı. Bir olguda kompanse intravasküler hemoliz saptandı. Olgular ile birlikte ilgili literatür tartışıldı.

### KAYNAKLAR

1. Rose, J. C., Hufnagel, C. A., Fries, E. D., Harvey, W. P., Parteno, E. A.: The hemodynamic alteration produced by plastic valvular prosthesis for severe aortic insufficiency in man. *J. Clin. Invest.* 33: 891, 1954.
2. Sayed, H. M., Dacie, J. V., Handley, D. A., Lewis, S. N., Cleland, W. P.: Hemolytic anemia of mechanical origin after open heart surgery. *Thorax.* 16: 356, 1961.
3. Dupont, B., Wennewold, A.: Mechanical hemolytic anemia in unoperated aortic valve disease. *Acta Med. Scand.* 184: 353, 1968.
4. Brodeur, M. T. H., et al.: Hemolytic anemia and valvular heart disease. *N. Engl. J. Med.* 272: 104, 1965.
5. Myhre, E., Dale, J.: Hemolysis in mitral valvular disease and mitral ball valve prostheses. *Acta Med. Scand.* 189: 547, 1971.

6. Williams, W. J., Beutler, E., Erslev, A. J., Rondles, R. W.: Hematology. Mc Graw Hill Book Company. 1972.
7. Determination of plasma proteins by radial immunodiffusion. Behring Institute, Ausburg.
8. Crosby, W. H., Furth, F. W.: A modification of the benzidine method for measurement of hemoglobin in plasma and urine. *Blood* **11**: 380, 1956.
9. Dacie, J. V., Lewis, S. M.: Practical Haematology. Churchill Livingstone, Fifth edition. 1975, s. 136.
10. Marsh, G. W., Lewis, S. M.: Cardiac hemolytic anemia. *Semin Hemat.* **6**: 133, 1969.
11. Grosse-Brochoff, F., Gehrman, G.: Mechanical hemolysis in patient with valvular heart disease and valve prosthesis. *Am. Heart J.* **74**: 137, 1967.

# Pratikte Sık Kullanılan Trombosit İnhibitörü İlaçlar\*

Etki Mekanizmaları, Verilmesi Gereken Doz ve Yan Te-sirleri

**Dr. Ekrem Müftüoğlu\*\* / Dr. Servet Arıoğul\*\***

**S**on senelerde arteriyel sistemde meydana gelen trombozlarda trombo-sitlerin aktif bir rol oynadığı anlaşıldıktan sonra, trombosit inhibitörü ilaçlar yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. Trombosit inhibitörü ilaçları etki mekanizmaları bakımından iki grupta inceleyebiliriz.<sup>1</sup> Birinci grup ilaçlar trombositlerde siklik adenosin monofosfatı arttırarak etki ederler. Trombositlerde siklik adenosin monofosfatın artması kalsiyum aktivasyonunu azaltarak, trombosit agregasyonuna ve muhtemelen adezyonuna engel olur. İkinci grup ilaçlar ise trombositlerde prostaglandin sentezinde arakidonat sentezini inhibe ederek tromboksan A<sub>2</sub> yapımına mani olarak etki eder (Şekil 1). Tromboksan A<sub>2</sub> kuvvetli bir agregan madde olduğu için, sentez edilememesi durumunda, trombositlerin agregasyonu azalır.

## **Trombositlerde Adenozin Monofosfat Düzeyini Arttırarak Etki Eden İlaçlar**

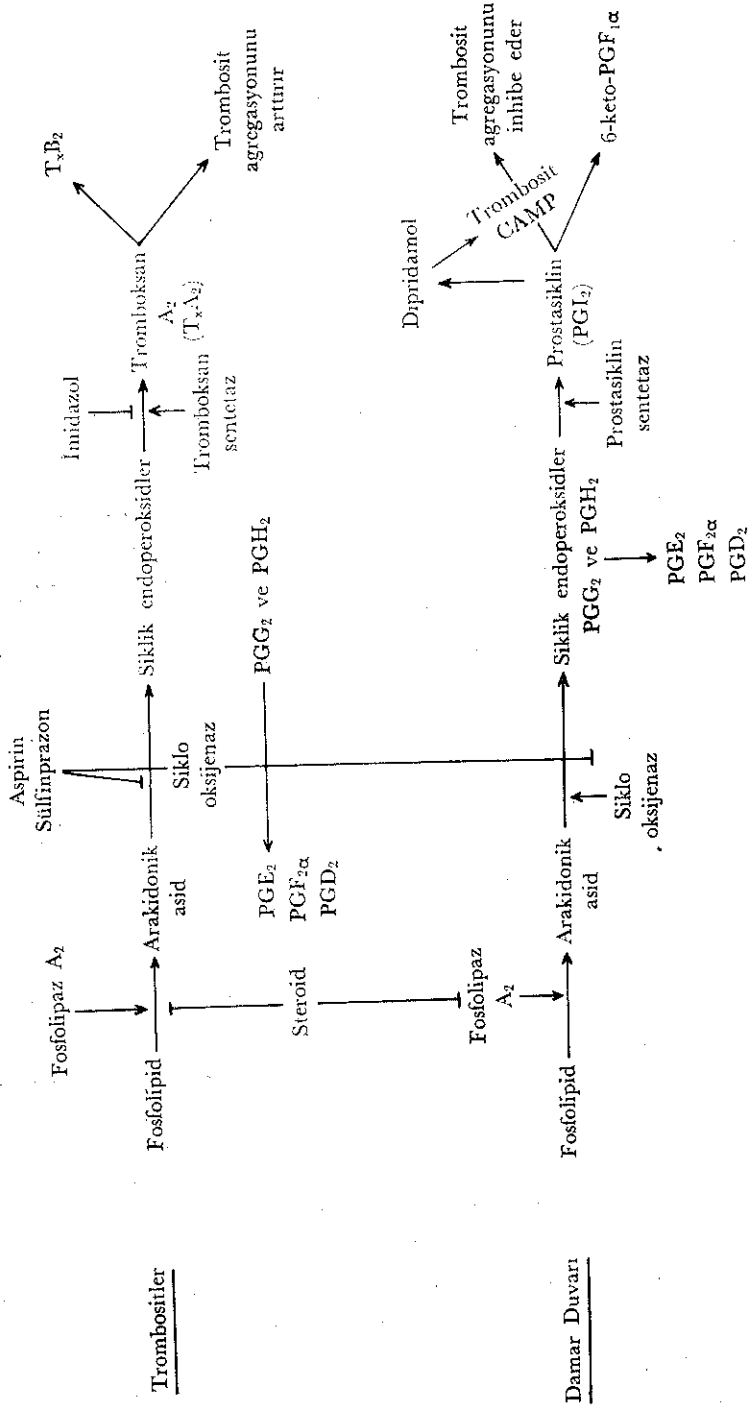
Trombositlerde adenozin monofosfat düzeyinin artması başlıca iki yolla mümkün olur.

a. Trombositlerde adenosin monofosfat düzeyini arttıran birinci yol adenilat siklaz enziminin aktivasyonudur. Adenilat siklaz enzimi aktive olunca adenozin fosfattan (ATP) siklik adenosin monofosfat oluşumu artacaktır. İnsanlarda damar duvarında sentez edilen prostasiklin bu yolla etki eder.<sup>2</sup> Bilindiği gibi prostasiklin organizmayı tromboz teşekkülünden koruyan çok önemli bir maddedir.

b. Trombositlerde siklik adenosin monofosfat düzeyini arttıran ikinci yol ise, teşekkül etmiş olan siklik adenosin monofosfatın yıkımının azal-

\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji Bölümü Çalışmalarından.

\*\* Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Bölümü Öğretim Üyesi.



Şekil 1

Trombosit ve damar duvarında prostaglandin yapımı.

masıdır. Siklik adenosin monofosfatın yıkımından fosfodiesteraz enzimi sorumludur. Bu enzimin inhibe edilmesi, yıkımın azalması sonucu, trombositlerde siklik adenosin monofosfat düzeyinin artması sağlanmış olur. Klinikte sık kullandığımız dipridamol bu şekilde, yani enzimi inhibe ederek etki eder.<sup>3</sup> Ayrıca Theofilinde aynı şekilde tesir etmektedir.<sup>4</sup>

### **Arakidonate Yolu İnhibe Ederek Etki Eden İlaçlar**

Arakidonate yolun inhibisyonu, yukarıda da işaret edildiği gibi tromboksan A<sub>2</sub> sentezini bloke eder (Şekil 1'de görüldüğü gibi). Arakidonate yolu değişik safhalarda inhibe edilebilir.

1. Fosfolipaz enziminin inhibisyonu. Fosfolipaz enzimi fosfolipitlerden arakidonik asid meydana gelmesinde rol oynar. Bu enzim steroidlerle veya antimalaryal bir ilaç olan mepakrinle inhibe edilebilir.<sup>5,6</sup> Ancak alınan ilaçlar pratikte bu maksatla kullanılmamaktadır.

2. Siklo-oksigenaz enziminin inhibisyonu. Siklo-oksigenaz enzimi arakidonik asidden siklik endoperoksitlerin meydana gelmesinde rol oynar. Siklooksigenaz enzimini inhibe eden ilaçlar arasında, aspirin, indometasin, fenilbutazon naproksen ve sulfınpyrazon sayılabilir. Aspirin siklo-oksigenaz enzimini asetilasyon yaparak inhibe eder.<sup>7</sup> Aspirinin etkisi trombositin hayatı boyunca devam eder. Çünkü asetilasyon kalıcı ve devamlıdır. Dolaşıma yeni trombositlerin çıkmasıyla bu etki kaybolur. Aspirinin siklooksigenaz enzimini inhibe etmesi damar duvarında da görülür ve prostasiklin yapımını inhibe eder. Aspirinin damar duvarına olan etkisi trombozu kolaylaştırıcı bir etkidir.<sup>8</sup> Bununla beraber aspirinin damar duvarına olan etkisi kalıcı olmayıp, 24 saat kadar devam eder. Bu süreden sonra damar duvarı yeniden prostasiklin yapma özelliğini kazanır.<sup>9</sup>

Sulfınpirazon (Anturan) da aynı mekanizma ile tesir eder. Ancak sulfınpirazonun etkisi, aspirine nazaran daha zayıftır. Sulfınpirazonun etkisi, aspirinin aksine kalıcı ve devamlı değildir.<sup>10</sup>

3. Tromboksan sentetaz enzimi inhibisyonu. Tromboksan sentetaz enzimi siklik endoperoksitlerden tromboksan A<sub>2</sub> nin meydana gelmesini sağlar. Bu enzim, imidazol, imidazol türevleri ve diğer çeşitli ilaçlar tarafından inhibe edilebilir.<sup>11-12</sup> Bu enzimin inhibe edilmesiyle sadece trombositlerdeki tromboksan A<sub>2</sub> nin sentezi önlenip, damar duvarında oluşan prostasiklin yapımı inhibe edilmez. Bu nedenle, bu enzimi inhibe eden ilaçlar, daha ideal olabilirler. Ancak bu ilaçlar insanlarda henüz yeteri kadar denenmemişlerdir. Bununla beraber hayvan deneylerinde ümit verici sonuçlar alınmıştır.<sup>13</sup>

## Trombosit İnhibitörü Diğer İlaçlar

İn vitro olarak trombosit fonksiyonlarını inhibe eden yüzlerce ilaç mevcuttur. Ancak bu ilaçların in vivo etkinliği henüz tam anlamı ile incelenmemiştir. Bu ilaçlardan bazılarını şu şekilde sıralayabiliriz:

*Klofibrat ve Halofenat*: Trombosit fonksiyonlarını inhibe etmekle beraber, etki mekanizması tam anlamı ile açıklığa kavuşmamıştır.<sup>14</sup>

$\beta$  *Blokör İlaçlar*: Membran fosfolipaz  $A_2$  yi inhibe ederek trombosit fonksiyonların inhibe ettikleri ileri sürülmüştür. Ancak bu ilaçların akut miyokard enfarktüsündeki olumlu etkileri, daha ziyade antiaritmik ve anti iskemik tesirlerinden ileri gelmektedir.<sup>15</sup>

*Tiklopidin*: Bu ilaç yakın zaman önce dikkati çekmiştir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber, prostasiklinin etkisini artırarak tesir etmesi muhtemel görünmektedir.<sup>16</sup>

*Trisiklik Bileşikler*: Bunlar arasında klorpromazin, imipramin, amitriplin, kiproheptadin ve prometazin sayılabilir. Bu bileşiklerden bir çoğu beyinde siklik adenzin monofosfat düzeyini artırır, diğer dokularda ise prostaglandin sentezine engel olurlar. Trombositlerde de prostaglandin sentezini inhibe edip, tromboksan  $A_2$  teşekkülün bloke etmeleri söz konusu olabilir.

Trombosit fonksiyonlarını inhibe eden diğer ilaçlar arasında furosemid, penisilin, semisentetik penisilinler, nitrofurantoin nitroprusid ve klorokin sayılabilir. Ancak bu ilaçlar, bu maksatla klinikte kullanılmamaktadır.<sup>17</sup>

## Trombosit İnhibitörü İlaçların İdeal Tedavi Dozu

Yukarıda da işaret edildiği gibi, aspirin siklooksigenaz enzimini inhibe ederek etki eder. Bu nedenle hem trombositlerde sentez edilen tromboksan  $A_2$  ve hem de damar duvarında sentez edilen prostasiklin yapımına engel olur. Bu sebeplerden dolayı aspirin için verilecek doz son derece önemlidir. Zira verilecek doza bağlı olarak, trombositlerdeki tromboksan  $A_2$  sentezi bozulabildiği gibi, damar duvarında sentez edilen prostasiklinin sentezi azalarak tromboz oluşumuna meyil olabilir. Bu konuda yapılan araştırmalarda günde 10 mg/kg'dan daha az dozların efektif olarak trombositlerdeki tromboksan  $A_2$  sentezine mani olduğu ve tromboz teşekkülüne engel olduğu gösterilmiştir. Diğer bazı çalışmalarda ise günde 2 mg/kg dan daha az aspirin dozu ile de antitrombotik etki sağlanabilmiştir. Bununla beraber bazı çalışmalarda bu dozlarda kullanılan aspirinin bile damar duvarında prostasiklin sentezini inhibe ettiklerini ileri sürmüşlerdir. Bu araştırmaların sonuçlarına göre

bu dozlarda kullanılan aspirinin dahi tromboz yapma olasılığı söz konusudur. Ancak diğer bir çok araştırmacılar, aspirinin ancak yüksek doza kullanımında (günde 100 ila 200 mg/kg) tromboza meyil olabileceği kanısındadırlar.<sup>19</sup> Ancak bu konu henüz açıklığa kavuşmamıştır. Zira yüksek doz aspirin kullanan romatoid artritli şahıslarda tromboz oluşumu artmamış, aksine myokard infarktüsünden ölüm nispeti azalmıştır. Bu araştırmaların sonuçlarına göre, günde 160 mg ila 325 mg miktarındaki aspirin dozunun, trombosit fonksiyonlarını inhibe etmesi yönünden yeterli bir doz olduğu bir çok müelliflerce kabul edilmektedir. Ancak bazı araştırmacılar daha az dozdaki aspirinin yeterli olacağı kanısındadırlar.

Dipiridamol için tedavi dozu günde 400 mg'dır.<sup>20</sup> Ancak aspirinle beraber verildiği zaman dozunun azaltılması gerekir. Günde 225 mg dipiridamol ve 1 gr aspirin yeterli ve efektif bir dozdur.<sup>21</sup> Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalarda günde 3 mg/kg dipiridamole ek olarak verilen 10 mg/kg aspirinin en etkin doz olduğu gösterilmiştir.<sup>22</sup>

Sulfinpirazon için günlük tedavi dozu 800 mg olarak tavsiye edilmektedir. Bu dozda verilen sulfinpirazonun damar prostasiklin sentezi üzerindeki etkisi minimaldir. Bu nedenle ilaca bağlı tromboza meyil olması az bir ihtimaldir.<sup>23</sup>

### **Trombosit İnhibitörü İlaçların Yan Etkisi**

Pratikte kullanılan trombosit inhibitörü ilaçların yan etkilerinin iyice bilinmesi gereklidir. Zira bu ilaçlar uzun süre verildiklerinde yan etkileri belirgin olarak tezahür edebilir. Aspirinin en önemli yan etkisi gastrointestinal sistemde görülmektedir. Aspirine bağlı gastrointestinal semptomlar olguların % 18'inde görülmektedir. Günde 1 gm aspirin alan hastaların % 7'sinde gastrointestinal kanama olduğu bildirilmiştir. Ayrıca aspirin alan olguların % 4'ünde baş ağrısı, % 2'sinde gut ve % 2'sinde deri döküntüleri görülmüştür.<sup>24, 25</sup>

Sulfinpirazonda yan etkiler daha azdır. Sulfinpirazon kumarin grubu antikoagulanların ve oral hipoglisemik etkisini arttırdığı bildirilmiştir. Ayrıca ürik asit atılımını arttırdığı için urat taşlarının oluşumuna neden olabilir.<sup>26</sup>

Dipiridamolun yan etkisi aspirine göre daha azdır. Hastaların % 10'unda gastrointestinal sistem belirtilerinin olduğu rapor edilmiştir. Bu belirtiler arasında epigastrik rahatsızlık ve bulantı sayılabilir. Ancak tek başına kullanıldığı zaman kanamaya neden olmaz. Olguların % 9'unda baş ağrısı olduğu bildirilmekle beraber, baş ağrısı olguların ancak % 3'ünde şiddetlidir.<sup>25, 27</sup>

## Özet

Arteriyel trombozda trombositlerin önemli bir rol oynadıkları anlaşıldıktan sonra, trombosit inhibitörü ilaçlar yaygın bir şekilde kullanılmaya başlanmıştır. Biz bu kısa yazımızda klinikte sık kullandığımız, trombosit inhibitörü ilaçların etki mekanizmaları, ideal tedavi dozları ve yan etkileri üzerinde durduk.

## KAYNAKLAR

1. Packham, M. A., Mustard, J. F.: Pharmacology of platelet affecting drugs. *Circulation* 62 Suppl. 5: 26, 1980.
2. Tateson, J. E., Moncada, S., Vane, J. R.: Effects of prostacyclin (PCX) on cyclic Amp concentrations in human platelets. *Prostaglandins*. 13: 389, 1977.
3. Haslam, R. J., Davinson, M. M. L., Davies, T., Lynham, J. A., Mc Clenaghan, M. D.: Regulation of blood platelet function by cyclic mononucleotides. *Adv. Cyclic Nucleotide Res.* 9: 533, 1978.
4. Gryglewski, R. J., Korbut, R., Ocetkiewicz, A.: De agregatory action of prostacyclin in vivo and its enhancement by teophylline. *Prostaglandins* 15: 637, 1978.
5. Winocaur, P. D., Kinlough-Rathbone, R. L., Mustard, J. F.: Effect of the phospholipase A<sub>2</sub> inhibitor mepacrine on aggregation of washed rabbit platelet's (abstract). *Fed. Proc* 38: 1271, 1979.
6. Flower, R.: Steroidal antinflammatory drugs as inhibitors of phospholipase A<sub>2</sub>. *Adv prostaglandin tromboxane Res.* 3: 105, 1978.
7. Roth, G. J., Starford, N., Majerus, P. W.: Acetylation of prostaglandin synthase by aspirin. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 72: 3073, 1975.
8. Kelton, J. G., Hirsh, J., Carter, C. J., Burchanan, M. R.: Thrombogenic effect of high-dose aspirin in rabbits: relationship to inhibition of vessel wall synthesis of prostaglandin-12-like activity. *J. Clin. Invest.* 62: 892, 1978.
9. Villa, S., Livio, M., de Gaetano, G.: The inhibitory effect of aspirin on platelet and vascular prostaglandins in rats cannot be completely dissociated. *Br. J. Haematol.* 42: 425, 1979.
10. Mc Donaid, J. W. D., Ali, M., Nagai, G. R., Barnett, W. H., Barnett, H. J. M.: Inhibition of platelet prostaglandin synthetase and platelet release reaction by sulfinpyrazon (abstract). *Blood.* 46: 1033, 1975.
11. Moncada, S., Bunting, S., Mullane, K., Thorggood, P., Vane, J. R., Raz, A., Needleman, P.: Imidazole a selective inhibitor of thromboxane synthetase. *Prostaglandins*. 13: 611, 1977.
12. Gorman, R. R.: Modulation of human platelet function by prostacyclin and thromboxane A<sub>2</sub>. *Fed Proc.* 38: 83, 1979.
13. Wise, W. C., Cook, J. A., Halushka, P. V., Knapp, D. R.: Protective effects of thromboxane synthetase inhibitors in rats in endotoxic shock. *Circ Res.* 46: 854, 1980.
14. Lin, C. Y., Smith, S.: Effect of halofenote and clofibrate on aggregation and release of serotonin by human platelets. *Life. Sci.* 18: 563, 1976.
15. Weksler, B. B., Gillick, M., Pink, J.: Effect of propranolol on platelet function. *Blood,* 49: 185, 1977.



16. O'Brein, J. A., Etherington, M. D., Shutleworth, R. D.: Ticlopidine: On anti-platelet drug: effects in human volunteers. *Thromb. Res.* **13**: 245, 1978.
17. Packham, M. A., Mustard, J. F.: Clinical pharmacology of platelets. *Blood* **50**: 555, 1977.
18. Harker, H. R., Burch, J. W., Majerus, P. W., Stanford, N., Delmez, J. A., Anderson, C. B., Wcerts, C. A.: Prevention of thrombosis in patients on hemodialysis by low-dose aspirin. *N. Engl. J. M.*, **301**: 577, 1979.
19. Burch, J. W., Stanford, N., Majerus, P. W.: Inhibition of platelet prostaglandin synthetase by oral aspirin. *J. Clin. Invest.* **61**: 314, 1978.
20. Harker, L. A., Slichter, S.: Platelet and fibrinogen consumption in man. *N. Engl. J. Med.* **287**: 999, 1974.
21. Steele, P., Rainwater, J., Vogel, R., Genton, E.: Platelet-Suppressant therapy in patients with coronary artery disease. *JAMA* **240**: 228, 1978.
22. Moncada, S., Korb, R.: Dipyridamole and other phosphodiesterase inhibitors act as antithrombotic agents by potentiating endogenous prostacyclin. *Lancet* **1**: 1286, 1978.
23. Lewis, G. P., Westwick, J.: The effect of sulphinpyrazone, sodium aspirin and oxprenolol on the formation of arterial platelet thrombi. *Br. J. Pharmacol.* **55**: 255, 1975.
24. The coronary, Drug Project Research Group: Aspirin in coronary heart disease. *J. chronic Dis.* **29**: 625, 1976.
25. The persantin-Aspirin Reinfarction Group: Aspirin in coronary heart disease. *Circulation* **62**: 449, 1980.
26. The Anturane Reinfarction Trial Research Group: Sulfinpyrazone in the prevention of sudden death after myocardial infarction. *N. Engl. J. Med.* **302**: 250, 1980.
27. Sullivan, J. M., Harker, D. E., Gorlin, R.: Pharmacologic Control of thromboembolic complications of cardiac valve replacement. *N. Engl. J. Med.* **284**: 1391, 1971.

RESEARCH CENTER  
PHARMACY  
UNIVERSITY

